

**УКРАЇНА****(19) UA****(11) 121747****(13) C2****(51) МПК****A61K 31/4965** (2006.01)**A61K 31/497** (2006.01)**C07D 403/12** (2006.01)

**МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ**

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

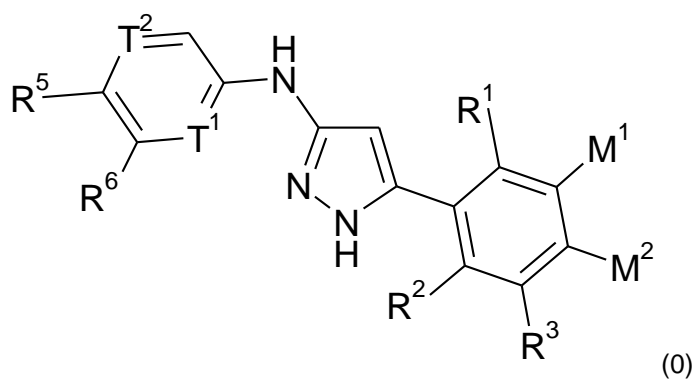
(21) Номер заявки: **а 2016 08724**
(22) Дата подання заявки: **09.02.2015**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **27.07.2020**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **1402277.6, 62/083,687**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **10.02.2014, 24.11.2014**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **GB, US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.02.2017, Бюл.№ 3**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **27.07.2020, Бюл.№ 14**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2015/015030, 09.02.2015**

(72) Винахідник(и):
**Бойл Роберт Джордж (GB),
Уолкер Девід Вінтер (GB),
Бойс Річард Джастін (GB),
Петерсон Скотт (US),
Фароуз Франсін (US),
Во Кон Хун (US)**
(73) Власник(и):
**СІЕТЛ ДЖЕНЕТИКС, ІНК.,
21823 30th Drive SE, Bothell, WA 98021,
United States of America (US)**
(74) Представник:
**Кістерський Тимофій Арсенійович,
реєстр. №457**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 2013/0065900 A1, 14.03.2013
WO 2010/077758 A1, 08.07.2010
WO 2005/009435 A1, 03.02.2005
MIN TENG ET AL, "Structure-Based Design of (5-Arylamino-2 H -pyrazol-3-yl)-biphenyl-2',4'-diols as Novel and Potent Human CHK1 Inhibitors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, (2007-11-01), vol. 50, no. 22, pages 5253 - 5256
Min Teng ET AL, "S1 Supplemental Materials Structure-Based Design of (5-Arylamino-2H-pyrazol-3-yl)-biphenyl-2',4'-diols as Novel and Potent Human CHK1 Inhibitors", J. Med. Chem, (2007-09-21), pages S1 - S24
FOLOPPE, N et al., "Structure-Based Design of Novel Chk1 Inhibitors: Insights into Hydrogen Bonding and Protein-Ligand Affinity", J. Med. Chem, (2015-04-13), vol. 48, pages 4332 - 4345

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНІ СПОЛУКИ**(57) Реферат:**

Даний винахід належить до сполук, які інгібують або модулюють активність Chk-1 кінази. Також представлені фармацевтичні композиції, що містять сполуки, і терапевтичні застосування сполук.

UA 121747 C2



ФАРМАЦЕВТИЧНІ СПОЛУКИ

Даний винахід відноситься до сполук, які інгібують або модулюють активність кінази Chk-1. Крім того, передбачені фармацевтичні композиції, що містять сполуки і терапевтичні застосування сполук.

5 Попередній рівень техніки даного винаходу

Chk-1 являє собою серин/треонін-кіназу, залучену в індукцію контрольних точок клітинного циклу у відповідь на пошкодження ДНК і реплікативний стрес [Clin. Can. Res. 2007;13(7)]. Контрольні точки клітинного циклу являють собою регуляторні шляхи, які контролюють порядок і часові рамки переходів у клітинному циклі. Більшість злоякісних клітин характеризуються порушеною активацією контрольної точки G1 внаслідок пошкодженого білка-супресора пухлини p53. Hahn et al., "Rules for making human tumor cells" N. Engl. J. Med. 2002; 347: 1593–603 і Hollstein et al., "p53 mutations in human cancers" Science 1991; 253: 49–53) повідомляють, що пухлини асоційовані з мутаціями в гені p53, гені-супресорі пухлини, виявленому приблизно в 50 % злоякісних пухлинах людини.

15 Інгібування Chk-1 нейтралізує контрольні точки між S і G2/M і, якбуло показано, селективно сенсibiliзує пухлинні клітини до добре відомих пошкоджуючих ДНК засобів. Приклади пошкоджуючих ДНК засобів, для яких був продемонстрований зазначений сенсibiliзуючий ефект, містять у собі гемцитабін, пеметрексед, цитарабін, іринотекан, камптотецин, цисплатин, карбоплатин [Clin. Cancer Res. 2010, 16, 376], темозоломід [Journal of Neurosurgery 2004, 100, 1060], доксорубіцин [Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006;16:421-6], паклітаксел [міжнародна патентна публікація № WO2010149394], гідроксисечовину [Nat. Cell. Biol. 2005 Feb;7(2):195-20], націлений на гіпоксію лікарський засіб на основі нітроімідазолу, TH-302 (Meng et al., AACR, 2013 стаття № 2389) і іонізуюче опромінення [Clin. Cancer Res. 2010, 16, 2076]. Див. також оглядову статтю McNeely, S., et al., "CHEK again: Revisiting the development of CHK1 inhibitors for cancer therapy, Pharmacology & Therapeutics (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.10.005>.

25 Нещодавно опубліковані дані також показали, що інгібітори Chk-1 можуть діяти синергетично з інгібіторами PARP [Cancer Res.; 66: (16)], інгібіторами Mek [Blood. 2008 September 15; 112(6): 2439–2449], інгібіторами фарнезилтрансферази [Blood. 2005 Feb 15;105(4):1706-16], рапаміцином [Mol. Cancer Ther. 2005 Mar;4(3):457-70], інгібіторами Src [Blood. 2011 Feb 10;117(6):1947-57] і інгібіторами WEE1 (Chaudhuri et al., Haematologica, 2013.093187).

30 Резистентність до хіміотерапії і променевої терапії, клінічна проблема для традиційної терапії, зв'язували з активацією відповіді на пошкодження ДНК, у який залучений Chk-1 (активація Chk-1 пов'язана з резистентністю до променевої терапії при гліобластомі [Nature; 2006; 444(7):756-760], і інгібування Chk-1 сенсibiliзує метастази злоякісної пухлини легені в мозге в мозку до променевої терапії [Biochem. Biophys. Res. Commun. 2011 March 4;406(1):53-8]).

Крім того, передбачено, що інгібітори Chk-1, або в якості окремих засобів, або в комбінації, можуть бути застосовними в лікуванні пухлинних клітин, у яких конститутивна активація пошкодження ДНК і шляху контрольних точок керують нестабільністю генома. Цей фенотип зв'язаний зі складними каріотипами в зразках від пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом (AML) [Cancer Research 2009, 89, 8652]. In vitro антагонізація кінази Chk-1 за допомогою низькомолекулярного інгібітору або шляхом РНК-інтерференції сильно знижує клоногенні властивості зразків AML з високим рівнем пошкодження ДНК. Навпаки, інгібування Chk-1 не виявляє ефекту на нормальні попередники гемопоєзу. Більш того, нещодавні дослідження показали, що мікрооточення пухлин керує генетичною нестабільністю [Nature; 2008;(8):180-192], і втрата Chk-1 сенсibiliзує клітини до дії гіпоксії/реоксигенації [Cell Cycle; 2010; 9(13):2502]. При нейробластомі скринінг геному за допомогою РНК-інтерференції продемонстрував, що втрата Chk-1 інгібувала ріст восьми клітинних ліній нейробластоми. Пухлинні клітини з дефіцитом репарації ДНК при анемії Фанконі показали чутливість до інгібування Chk-1 [Molecular Cancer 2009, 8:24]. Було показано, що специфічний щодо Chk-1 інгібітор PF-00477736 інгібує ріст тридцяти клітинних ліній злоякісної пухлини яєчника [Bukczynska et al, 23rd Lorne Cancer Conference] і клітин тричі негативного раку молочної залози [Cancer Science 2011, 102, 882]. Крім того, PF-00477736 виявив селективну активність в якості окремого засобу в моделі спонтанної індукованої онкогеном MYC злоякісної пухлини у мишей [Ferrao et al, Oncogene (15 August 2011)]. Інгібування Chk-1, або за допомогою РНК-інтерференції, або за допомогою селективних низькомолекулярних інгібіторів, призводить до апоптозу надлишково експресуючих MYC клітин як in vitro, і в in vivo мишиній моделі В-клітинної лімфоми [Höglund et al., Clinical Cancer Research, Online First September 20, 2011]. Останні дані вказують на те, що інгібітори Chk-1 будуть характеризуватися застосовністю при лікуванні індукованих MYC злоякісних пухлин, таких як В-клітинна лімфома, В-клітинний лейкоз, нейробластома і деякі види

злоякісних пухлин молочної залози і легенів. Також повідомлялося, що клітинні лінії саркоми Юінга є чутливими до інгібіторів кінази Chk (McCalla et al., Kinase Targets in Ewing's Sarcoma Cell Lines using RNAi-based & Investigational Agents Screening Approaches, Molecular Targets 2013, Boston, USA).

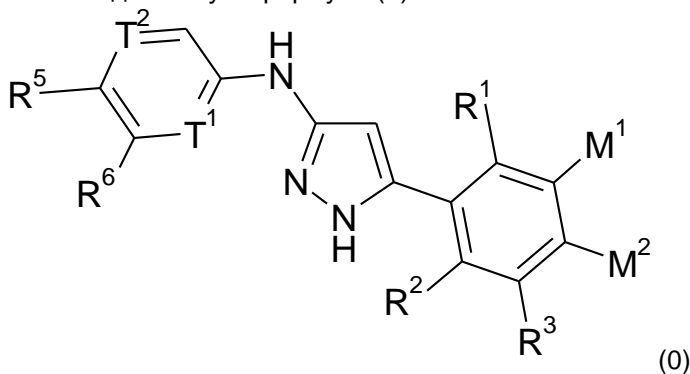
Також повідомлялося, що мутації, які знижують активність шляхів репарації ДНК, можуть призводити до летальних взаємодій з інгібуванням Chk1. Наприклад, мутації, які руйнують комплекс RAD50 і передачу сигналу ATM, збільшують відповідну реакцію на інгібування Chk1 [Al-Ahmadie et al., Synthetic lethality in ATM-deficient RAD50-mutant tumors underlie outlier response to cancer therapy]. Аналогічно, недостатності при анемії Фанконі в шляху репарації гомологічної ДНК призводять до чутливості до інгібування Chk1 [Chen et al., Chk1 inhibition as a strategy for targeting fanconi anemia (FA) DNA repair pathway deficient tumors. Mol. Cancer 2009 8:24, Duan et al., Fanconi anemia repair pathway dysfunction, a potential therapeutic target in lung cancer. Frontiers in Oncology 2014 4:1]. Крім того, клітини людини, які втратили функцію в генному продукті Rad17, є чутливими до супресії Chk1 [Shen et al., Synthetic lethal interaction between tumor suppressor RAD17 and Chk1 kinase in human cancer cells. 2014 SACNAS National Conference Abstract].

Були розпочаті різні спроби для розробки інгібіторів кінази Chk-1. Наприклад, у міжнародних патентних публікаціях WO 03/10444 і WO 2005/072733 (обидві з яких належать Millennium) розкриті сполуки арил/гетероарилсечовини в якості інгібіторів кінази Chk-1. У патентному документі US2005/215556 (Abbott) розкриті макроциклічні сечовини в якості інгібіторів кінази. У міжнародних патентних публікаціях WO 02/070494, WO2006014359 і WO2006021002 (всі належать Icos) розкриті арил- і гетероарилсечовини в якості інгібіторів Chk-1. У більш ранніх міжнародних патентних публікаціях авторів даного винаходу WO/2011/141716 і WO/2013/072502 розкриті заміщені піразиніл-фенілсечовини в якості інгібіторів кінази Chk-1. У міжнародних патентних публікаціях WO2005/009435 (Pfizer) і WO2010/077758 (Eli Lilly) розкриті амінопіразоли в якості інгібіторів кінази Chk-1.

Розкриття даного винаходу

Згідно з даним винаходом передбачені сполуки, що характеризуються активністю в якості інгібіторів кінази Chk-1.

Таким чином, згідно з першим варіантом здійснення (варіант здійснення 1.0) даний винахід відноситься до сполуки формули (0):



або її солі, N-оксиду або таутомеру, де:

T¹ вибраний з N і CH;

T² вибраний з N, CH і CF;

R¹ вибраний з водню, фтору, C₁₋₄ гідрокарбілу і C₁₋₄ гідрокарбілокси;

R² вибраний з водню, фтору, C₁₋₄ гідрокарбілу і C₁₋₄ гідрокарбілокси;

R³ вибраний з водню, метилу, фтору, хлору і бромі;

один з M¹ і M² являє собою групу R⁴, вибрану з водню, метилу, фтору, хлору і бромі, а інший з M¹ і M² являє собою фрагмент -A-R⁷;

R⁵ вибраний з водню, ціано, C₁₋₃ алкілу, циклопропілу, хлору, карбокси і C₁₋₃-алкоксикарбонілу;

R⁶ вибраний з водню, фтору, C₁₋₄ алкілу і C₁₋₄ алкокси, необов'язково заміщеного NR^dR^e, де R^d і R^e однакові або відрізняються і кожний вибраний з водню і C₁₋₄ алкілу, або NR^dR^e утворює 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що необов'язково містить другий гетероатом в якості кільцевого члена, вибраний з N, O і S і окиснених форм S, насичене гетероциклічне кільце було необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, вибраними з оксо, метилу, гідрокси і фтору;

A вибраний з:

- (i) зв'язку;
 (ii) $(CR^pR^q)_x$, де кожний R^p і R^q незалежно являє собою водень або метил і x дорівнює від 1 до 4;
 (iii) атома кисню;
 5 (iv) групи NR^f , де R^f являє собою водень або метил; і
 (v) насиченого ланцюга з довжиною 2-10 членів ланцюга, що містить щонайменше один атом вуглецю в якості члена ланцюга, щонайменше один гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту і кисню, і необов'язково один або декілька додаткових атомів вуглецю в якості членів ланцюга і/або гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту, кисню, сірки, сульфінілу і сульфонілу; насичений ланцюг був необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з $=O$, C_{1-4} гідрокарбілу, фтор- C_{1-4} гідрокарбілу, гідрокси- C_{1-4} гідрокарбілу, C_{1-2} -алкокси- C_{1-4} гідрокарбілу і фтору, причому два гідрокарбильних замісники при тому самому атомі вуглецю необов'язково можуть зв'язуватися з утворенням кільця з від трьох до п'яти кільцевих членів;
 15 R^7 вибраний з водню, $R^{11}SO_2$ -, аміно, $NH-Hyd^1$, $N(Hyd^1)_2$ і групи Cys^1 , де Cys^1 являє собою карбоциклічну або гетероциклічну ароматичну або неароматичну групу з 3-10 кільцевих членів, з яких від 0 до 3 вибрані з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна ароматична або неароматична група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^8 ; за умови, що якщо A являє собою зв'язок, $(CR^pR^q)_x$, атом кисню або NR^f , тоді R^7 відмінний від водню; і також за умови, що якщо R^7 являє собою водень, тоді A характеризується довжиною ланцюга щонайменше з чотирьох членів і містить щонайменше два гетероатоми в якості членів ланцюга;
 20 R^8 вибраний з:
 - галогену;
 25 - оксо;
 - ціано;
 - нітро;
 - карбоциклічної або гетероциклічної групи, що містить від 3 до 12 кільцевих членів, з яких 0, 1, 2, 3 або 4 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ; і
 30 - групи R^a-R^b ;
 R^a являє собою зв'язок, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c або NR^cSO_2 ;
 35 R^b являє собою:
 - водень;
 - карбоциклічну і гетероциклічну групу, що містить від 3 до 12 кільцевих членів, з яких 0, 1, 2, 3 або 4 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ;
 40 - ациклічну C_{1-12} гідрокарбильну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з гідрокси, оксо, галогену, ціано, нітро, карбокси, аміно, моно- або ди- C_{1-8} неароматичного гідрокарбіламіно і карбоциклічних і гетероциклічних груп, що містять від 3 до 12 кільцевих членів, з яких 0, 1, 2, 3 або 4 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ; причому один або декілька, але не всі атоми вуглецю ациклічної C_{1-12} гідрокарбильної групи можуть бути необов'язково замінені O, S, SO, SO_2 , NR^c , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ або $X^1C(X^2)X^1$;
 45 R^c являє собою:
 - водень;
 50 - карбоциклічну і гетероциклічну групу, що містить від 3 до 12 кільцевих членів, з яких 0, 1, 2, 3 або 4 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ;
 55 - ациклічну C_{1-12} гідрокарбильну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з гідрокси, оксо, галогену, ціано, нітро, карбокси, аміно, моно- або ди- C_{1-8} неароматичного гідрокарбіламіно і карбоциклічних і гетероциклічних груп, що містять від 3 до 12 кільцевих членів, з яких 0, 1, 2, 3 або 4 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ; причому один або декілька, але
 60

не всі атоми вуглецю ациклічної C_{1-12} гідрокарбильної групи можуть бути необов'язково замінені O, S, SO, SO_2 , NH, N- C_{1-4} алкілом, C(O)O, $^{\circ}C(O)$, NH(CO), C(O)NH, NH(CO)NH, N(C_{1-4} алкіл)C(O), C(O)N(C_{1-4} алкіл)

X^1 являє собою O, S або NR^c ; i

5 X^2 являє собою =O, =S або = NR^c ;

причому R^9 вибраний з R^8 за умови, що якщо замісники R^9 містять карбоциклічну або гетероциклічну групу, зазначена карбоциклічна або гетероциклічна група є незаміщеною або заміщена одним або декількома замісниками R^{10} ;

10 R^{10} вибраний з галогену, оксо, ціано і ациклічної C_{1-6} гідрокарбильної групи, необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з гідрокси, оксо, галогену, ціано, карбокси, аміно, моно- або ди- C_{1-2} алкіламіно; причому один, але не всі атоми вуглецю ациклічної C_{1-6} гідрокарбильної групи можуть бути необов'язково замінені O, S, SO, SO_2 , NH або NMe;

R^{11} вибраний з аміно, Hyd¹, NH-Hyd¹, N(Hyd¹)₂ і Cys¹;

15 Hyd¹ являє собою неароматичну C_{1-6} гідрокарбильну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, ціано, гідрокси, аміно і Cys¹, причому один або два атоми вуглецю неароматичної C_{1-6} гідрокарбильної групи можуть бути необов'язково замінені O, NH, N-Hyd², C(=O), S, SO або SO_2 , за умови, що залишається щонайменше один атом вуглецю гідрокарбильної групи;

20 Hyd² являє собою C_{1-4} гідрокарбильну групу;

i де в будь-якій групі, що складається з або що містить гідрокарбильний фрагмент, гідрокарбильний фрагмент являє собою вуглеводневу групу, що необов'язково містить один або декілька простих, подвійних або потрійних зв'язків вуглець-вуглець або їх комбінації.

25 Конкретні варіанти здійснення з аданим винаходом викладені нижче у варіантах здійснення 1.01-1.107.

1.01 Сполука за варіантом здійснення 1.0, де T^2 являє собою N.

1.02 Сполука за варіантом здійснення 1.01, де обидва T^1 і T^2 являють собою N.

1.03 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.02, де M^2 являє собою фрагмент -A- R^7 .

30 1.04 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.03, де R^5 вибраний з водню, ціано, C_{1-3} алкілу, циклопропілу і хлору.

1.05 Сполука за варіантом здійснення 1.04, де R^5 вибраний з водню, ціано, C_{1-3} алкілу і циклопропілу.

1.06 Сполука за варіантом здійснення 1.05, де R^5 вибраний з водню, ціано і метилу.

35 1.07 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.06, де R^6 вибраний з водню, C_{1-4} алкілу і C_{1-4} алкокси, необов'язково заміщеного NR^dR^e , де R^d і R^e однакові або відрізняються і кожний вибраний з водню і C_{1-4} алкілу, або NR^dR^e утворює 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що необов'язково містить другий гетероатом в якості кільцевого члена, вибраний з N, O і S і окиснених форм S, насичене гетероциклічне кільце було необов'язково заміщене одним або 40 декількома замісниками, вибраними з оксо, метилу, гідрокси і фтору.

1.08 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.07, де A вибраний з:

(i) зв'язку;

(ii) $(CR^pR^q)_x$, де кожний R^p і R^q незалежно являє собою водень або метил і x дорівнює від 1 до 4;

45 (iii) атом кисню;

(iv) групи NR^f , де R^f являє собою водень або метил; i

(v) насиченого ланцюга з довжиною 2-10 членів ланцюга, що містить щонайменше один атом вуглецю в якості члена ланцюга, щонайменше один гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту і кисню, і необов'язково один або декілька додаткових атомів вуглецю в якості 50 членів ланцюга i/або гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту, кисню, сірки, сульфінілу і сульфонілу; насичений ланцюг був необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з =O, C_{1-4} гідрокарбілу і фтору, причому два гідрокарбильних замісники при тому самому атомі вуглецю необов'язково можуть зв'язуватися з утворенням кільця з від трьох до п'яти кільцевих членів.

55 1.09 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.08, де A вибраний з:

(i) зв'язку;

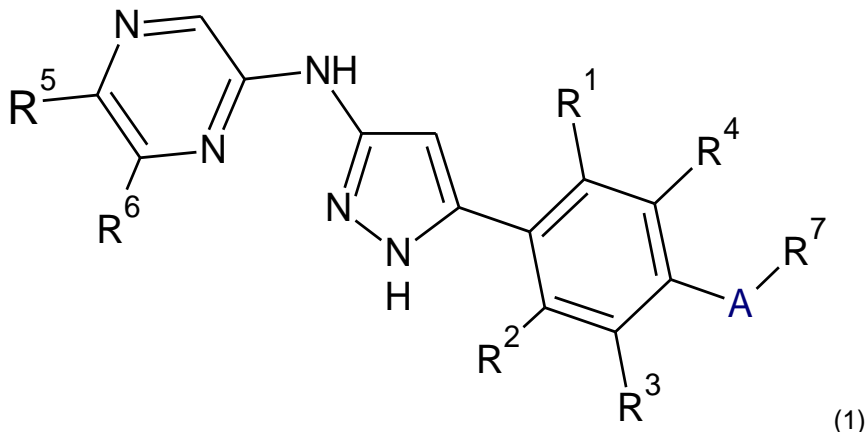
(ii) CH_2 ;

(iii) атома кисню; i

60 (iv) насиченого ланцюга з довжиною 2-10 членів ланцюга, що містить щонайменше один атом вуглецю в якості члена ланцюга, щонайменше один гетероатом в якості члена ланцюга,

5 вибраний з азоту і кисню, і необов'язково один або декілька додаткових атомів вуглецю в якості членів ланцюга і/або гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту, кисню, сірки, сульфінілу і сульфонілу; насичений ланцюг був необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з =O, C₁₋₄ гідрокарбілу і фтору, причому два гідрокарбільних замісники при тому самому атомі вуглецю необов'язково можуть зв'язуватися з утворенням кільця з від трьох до п'яти кільцевих членів.

1.1 Сполука за варіантом здійснення 1.0, де сполука є сполукою формули (1):



або її сіллю, N-оксидом або таутомером, де:

А вибраний з:

(i) зв'язку; і

(ii) насиченого ланцюга з довжиною 2-10 членів ланцюга, що містить щонайменше один атом вуглецю в якості члена ланцюга, щонайменше один гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту і кисню, і необов'язково один або декілька додаткових атомів вуглецю в якості членів ланцюга і/або гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту, кисню, сірки, сульфінілу і сульфонілу; насичений ланцюг був необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з =O, C₁₋₄ гідрокарбілу і фтору, причому два гідрокарбільних замісники при тому самому атомі вуглецю необов'язково можуть зв'язуватися з утворенням кільця з від трьох до п'яти кільцевих членів;

R¹ вибраний з водню, фтору, C₁₋₄ гідрокарбілу і C₁₋₄ гідрокарбілокси;

R² вибраний з водню, фтору, C₁₋₄ гідрокарбілу і C₁₋₄ гідрокарбілокси;

R³ вибраний з водню, метилу, хлору і бромиду;

R⁴ вибраний з водню, метилу, хлору і бромиду;

R⁵ вибраний з водню, ціано і метилу;

R⁶ вибраний з водню, C₁₋₄ алкілу і C₁₋₄ алкокси, необов'язково заміщеного NR^dR^e, де R^d і R^e однакові або відрізняються і кожний вибраний з водню і C₁₋₄ алкілу, або NR^dR^e утворює 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що необов'язково містить другий гетероатом в якості кільцевого члена, вибраний з N, O і S і окиснених форм S, насичене гетероциклічне кільце було необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, вибраними з оксо, метилу, гідрокси і фтору;

R⁷ вибраний з водню, R¹¹SO₂-, аміно, NH-Hyd¹, N(Hyd¹)₂ і групи Cys¹, де Cys¹ являє собою карбоциклічну або гетероциклічну ароматичну або неароматичну групу з 3-10 кільцевих членів, з яких від 0 до 3 вибрані з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна ароматична або неароматична група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁸; за умови, що якщо А являє собою зв'язок, тоді R⁷ являє собою Cys¹; і також за умови, що якщо R⁷ являє собою водень, тоді А характеризується довжиною ланцюга щонайменше з чотирьох членів і містить щонайменше два гетероатоми в якості членів ланцюга;

R⁸ вибраний з:

- галогену;

- оксо;

- ціано;

- нітро;

- карбоциклічної або гетероциклічної групи, що містить від 3 до 12 кільцевих членів, з яких 0, 1, 2, 3 або 4 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁹; і

- групи R^a-R^b;

R^a являє собою зв'язок, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c або NR^cSO₂;

R^b являє собою:

- водень;

5 - карбоциклічну і гетероциклічну групу, що містить від 3 до 12 кільцевих членів, з яких 0, 1, 2, 3 або 4 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁹;

10 - ациклічну C₁₋₁₂ гідрокарбильну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з гідрокси, оксо, галогену, ціано, нітро, карбокси, аміно, моно- або ди-C₁₋₈ неароматичного гідрокарбіламіно і карбоциклічних і гетероциклічних груп, що містять від 3 до 12 кільцевих членів, з яких 0, 1, 2, 3 або 4 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁹; причому один або декілька, але не всі атоми вуглецю ациклічної C₁₋₁₂ гідрокарбильної групи можуть бути необов'язково замінені O, S, SO, SO₂, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ або $X^1C(X^2)X^1$;

R^c являє собою зв'язок;

- водень;

20 - карбоциклічну і гетероциклічну групу, що містить від 3 до 12 кільцевих членів, з яких 0, 1, 2, 3 або 4 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁹;

25 - ациклічну C₁₋₁₂ гідрокарбильну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з гідрокси, оксо, галогену, ціано, нітро, карбокси, аміно, моно- або ди-C₁₋₈ неароматичного гідрокарбіламіно і карбоциклічних і гетероциклічних груп, що містять від 3 до 12 кільцевих членів, з яких 0, 1, 2, 3 або 4 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁹; причому один або декілька, але не всі атоми вуглецю ациклічної C₁₋₁₂ гідрокарбильної групи можуть бути необов'язково замінені O, S, SO, SO₂, NH, N-C₁₋₄ алкілом, C(O)O, °C(O), NH(CO), C(O)NH, NH(CO)NH, N(C₁₋₄ алкіл)C(O), C(O)N(C₁₋₄ алкіл);

X^1 являє собою O, S або NR^c; і

X^2 являє собою =O, =S або =NR^c;

35 де R⁹ вибраний з R⁸ за умови, що якщо замісники R⁹ містять карбоциклічну або гетероциклічну групу, зазначена карбоциклічна або гетероциклічна група є незаміщеною або заміщена одним або декількома замісниками R¹⁰;

40 R¹⁰ вибраний з галогену, оксо, ціано і ациклічної C₁₋₆ гідрокарбильної групи, необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з гідрокси, оксо, галогену, ціано, карбокси, аміно, моно- або ди-C₁₋₂ алкіламіно; причому один, але не всі атоми вуглецю ациклічної C₁₋₆ гідрокарбильної групи можуть бути необов'язково замінені O, S, SO, SO₂, NH або NMe;

R¹¹ вибраний з аміно, Hyd¹, NH-Hyd¹, N(Hyd¹)₂ і Cys¹;

45 Hyd¹ являє собою неароматичну C₁₋₆ гідрокарбильну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, ціано, гідрокси, аміно і Cys¹, причому один або два атоми вуглецю неароматичної C₁₋₆ гідрокарбильної групи можуть бути необов'язково замінені O, NH, N-Hyd², C(=O), S, SO або SO₂, за умови, що залишається щонайменше один атом вуглецю гідрокарбильної групи;

Nyd² являє собою C₁₋₄ гідрокарбильну групу;

50 і де в будь-якій групі, що складається з або що містить гідрокарбильний фрагмент, гідрокарбильний фрагмент являє собою вуглеводневу групу, що необов'язково містить один або декілька простих, подвійних або потрійних зв'язків вуглець-вуглець або їх комбінації.

1.2 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.1, де R¹ вибраний з водню, фтору, C₁₋₃ гідрокарбілу і C₁₋₃ гідрокарбілокси.

55 1.3 Сполука за варіантом здійснення 1.2, де R¹ вибраний з водню, фтору, C₁₋₂ гідрокарбілу і C₁₋₂ гідрокарбілокси.

1.4 Сполука за варіантом здійснення 1.3, де R¹ вибраний з водню, фтору, метилу і метокси.

1.5 Сполука за варіантом здійснення 1.1, де R¹ вибраний з водню і C₁₋₄ гідрокарбілокси.

1.6 Сполука за варіантом здійснення 1.5, де R¹ вибраний з водню і метокси.

1.7 Сполука за варіантом здійснення 1.6, де R¹ являє собою водень.

60 1.8 Сполука за варіантом здійснення 1.6, де R¹ являє собою метокси.

1.9 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.8, де R^2 вибраний з водню, фтору, C_{1-3} гідрокарбілу і C_{1-3} гідрокарбілокси.

1.9A Сполука за варіантом здійснення 1.9, де R^2 вибраний з водню, фтору і C_{1-3} гідрокарбілокси.

5 1.10 Сполука за варіантом здійснення 1.9, де R^2 вибраний з водню, фтору, C_{1-2} гідрокарбілу і C_{1-2} гідрокарбілокси.

1.11 Сполука за варіантом здійснення 1.10, де R^2 вибраний з водню, фтору, метилу і метокси.

10 1.12 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.8, де R^2 вибраний з водню і C_{1-4} гідрокарбілокси.

1.13 Сполука за варіантом здійснення 1.12, де R^2 вибраний з водню і метокси.

1.14 Сполука за варіантом здійснення 1.13, де R^2 являє собою водень.

1.15 Сполука за варіантом здійснення 1.13, де R^2 являє собою метокси.

15 1.16 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.1, де один з R^1 і R^2 являє собою водень, а інший являє собою метокси.

1.17 Сполука за варіантом здійснення 1.1, де обидва R^1 і R^2 являють собою метокси.

1.18 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.1, де обидва R^1 і R^2 являють собою водень.

1.19 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.18, де R^3 вибраний з водню і хлору.

20 1.20 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.19, де R^4 вибраний з водню, метилу і хлору.

1.21 Сполука за варіантом здійснення 1.19 або за варіантом здійснення 1.20, де один з R^3 і R^4 являє собою водень, а інший являє собою хлор.

25 1.22 Сполука за варіантом здійснення 1.19 або за варіантом здійснення 1.20, де обидва R^3 і R^4 являють собою водень.

1.23 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.1, де R^1 являє собою метокси і всі R^2 , R^3 і R^4 являють собою водень.

1.24 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.1, де обидва R^1 і R^2 являють собою метокси і обидва R^3 і R^4 являють собою водень.

30 1.25 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.1, де всі R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою водень.

1.26 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.1, де R^1 являє собою метокси, R^2 являє собою водень, R^3 являє собою хлор і R^4 являє собою водень.

35 1.27 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.26, де R^5 вибраний з водню і ціано.

1.28 Сполука за варіантом здійснення 1.27, де R^5 являє собою ціано.

1.29 Сполука за варіантом здійснення 1.27, де R^5 являє собою водень.

1.30 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.29, де R^6 вибраний з водню, метилу і метокси.

40 1.30A Сполука за варіантом здійснення 1.30, де R^6 являє собою водень.

1.30B Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.1-1.30A, де A вибраний з:

(i) зв'язку;

(ii) $(CR^pR^q)_x$, де R^p і R^q кожний незалежно являє собою водень або метил і x дорівнює 1-3;

(iii) атома кисню;

(iv) групи NR^f , де R^f являє собою водень або метил; і

45 (v) насиченого ланцюга з довжиною від 2 до 8 членів ланцюга, що містить щонайменше один атом вуглецю в якості члена ланцюга, щонайменше один гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту і кисню, і необов'язково один або декілька додаткових атомів вуглецю в якості членів ланцюга і/або гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту, кисню, сірки, сульфінілу і сульфонілу; насичений ланцюг був необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з =O, C_{1-4} гідрокарбілу, гідрокси- C_{1-4} гідрокарбілу, C_{1-2} -алкокси- C_{1-4} гідрокарбілу і фтору, причому два гідрокарбильних замісники при тому самому атомі вуглецю необов'язково можуть зв'язуватися з утворенням кільця з від трьох до п'яти кільцевих членів;

50 за умови, що якщо A являє собою зв'язок, CR^pR^q або атом кисню, тоді R^7 відмінний від водню; і також за умови, що якщо R^7 являє собою водень, тоді A характеризується довжиною ланцюга щонайменше з чотирьох членів і містить щонайменше два гетероатоми в якості членів ланцюга.

1.30C Сполука за варіантом здійснення 1.30B, де A вибраний з:

(i) зв'язку;

60 (ii) $(CR^pR^q)_x$, кожний де R^p і R^q незалежно являє собою водень або метил і x дорівнює 1-3;

(iii) атома кисню;

(iv) групи NR^f , де R^f являє собою водень або метил; і

(v) насиченого ланцюга з довжиною від 2 до 6 членів ланцюга, що містить щонайменше один атом вуглецю в якості члена ланцюга, щонайменше один гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту і кисню, і необов'язково один або декілька додаткових атомів вуглецю в якості членів ланцюга і/або гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту, кисню, сірки, сульфінілу і сульфонілу; насичений ланцюг був необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з $=O$, C_{1-4} гідрокарбілу, гідрокси- C_{1-4} гідрокарбілу, C_{1-2} -алкокси- C_{1-4} гідрокарбілу і фтору, причому два гідрокарбільних замісники при тому самому атомі вуглецю необов'язково можуть зв'язуватися з утворенням кільця з від трьох до п'яти кільцевих членів;

за умови, що якщо A являє собою зв'язок, CR^pR^q або атом кисню, тоді R^7 відмінний від водню; і також за умови, що якщо R^7 являє собою водень, тоді A характеризується довжиною ланцюга щонайменше з чотирьох членів і містить щонайменше два гетероатоми в якості членів ланцюга.

1.30D Сполука за варіантом здійснення 1.30C, де A вибраний з:

(i) зв'язку;

(ii) $(CR^pR^q)_x$, де кожний R^p і R^q незалежно являє собою водень або метил і x дорівнює 1;

(iii) атома кисню;

(iv) групи NR^f , де R^f являє собою водень або метил; і

(v) насиченого ланцюга з довжиною від 2 до 6 членів ланцюга, що містить щонайменше один атом вуглецю в якості члена ланцюга, щонайменше один гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту і кисню, і необов'язково один або декілька додаткових атомів вуглецю в якості членів ланцюга і/або гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту, кисню, сірки, сульфінілу і сульфонілу; насичений ланцюг був необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з $=O$, C_{1-4} гідрокарбілу і фтору, причому два гідрокарбільних замісники при тому самому атомі вуглецю необов'язково можуть зв'язуватися з утворенням кільця з від трьох до п'яти кільцевих членів;

за умови, що якщо A являє собою зв'язок, CR^pR^q або атом кисню, тоді R^7 відмінний від водню; і також за умови, що якщо R^7 являє собою водень, тоді A характеризується довжиною ланцюга щонайменше з чотирьох членів і містить щонайменше два гетероатоми в якості членів ланцюга.

1.30E Сполука за варіантом здійснення 1.30D, де A вибраний з:

(i) зв'язку;

(ii) CR^pR^q , де кожний R^p і R^q незалежно являє собою водень або метил;

(iii) атома кисню; і

(v) насиченого ланцюга з довжиною від 2 до 6 членів ланцюга, що містить щонайменше один атом вуглецю в якості члена ланцюга, щонайменше один гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту і кисню, і необов'язково один або декілька додаткових атомів вуглецю в якості членів ланцюга і/або гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту, кисню, сірки, сульфінілу і сульфонілу; насичений ланцюг був необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з $=O$, C_{1-4} гідрокарбілу і фтору, причому два гідрокарбільних замісники при тому самому атомі вуглецю необов'язково можуть зв'язуватися з утворенням кільця з від трьох до п'яти кільцевих членів;

за умови, що якщо A являє собою зв'язок, CR^pR^q або атом кисню, тоді R^7 відмінний від водню; і також за умови, що якщо R^7 являє собою водень, тоді A характеризується довжиною ланцюга щонайменше з чотирьох членів і містить щонайменше два гетероатоми в якості членів ланцюга.

1.30F Сполука за варіантом здійснення 1.30E, де A вибраний з:

(i) зв'язку;

(ii) CR^pR^q , де кожний R^p і R^q незалежно являє собою водень або метил;

(iii) атома кисню; і

(v) насиченого ланцюга з довжиною від 2 до 5 членів ланцюга, що містить щонайменше один атом вуглецю в якості члена ланцюга, щонайменше один гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту і кисню, і необов'язково один або декілька додаткових атомів вуглецю в якості членів ланцюга і/або гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту, кисню, сірки, сульфінілу і сульфонілу; насичений ланцюг був необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з $=O$, C_{1-4} гідрокарбілу і фтору, причому два гідрокарбільних замісники при тому самому атомі вуглецю необов'язково можуть зв'язуватися з утворенням кільця з від трьох до п'яти кільцевих членів;

за умови, що якщо A являє собою зв'язок, CR^pR^q або атом кисню, тоді R^7 відмінний від водню; і також за умови, що якщо R^7 являє собою водень, тоді A характеризується довжиною

ланцюга щонайменше з чотирьох членів і містить щонайменше два гетероатоми в якості членів ланцюга.

1.30G Сполука за варіантом здійснення 1.30F, де А вибраний з:

(i) зв'язку;

(ii) CH_2 ;

(iii) атома кисню; і

(v) насиченого ланцюга з довжиною від 2 до 5 членів ланцюга, що містить один гетероатом в якості члена ланцюга, яким є азот або кисень; насичений ланцюг був необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з $=\text{O}$, C_{1-4} гідрокарбілу і фтору;

за умови, що якщо А являє собою зв'язок, CH_2 або атом кисню, тоді R^7 відмінний від водню; і також за умови, що якщо R^7 являє собою водень, тоді А характеризується довжиною ланцюга щонайменше з чотирьох членів і містить щонайменше два гетероатоми в якості членів ланцюга.

1.30H Сполука за варіантом здійснення 1.30G, де А вибраний з:

(i) зв'язку;

(ii) CH_2 ;

(iii) атома кисню; і

(v) насиченого ланцюга з довжиною від 2 до 5 членів ланцюга, що характеризується формулою $-(\text{CR}^{\text{v}}\text{R}^{\text{w}})_m-\text{J}-(\text{CR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}})_n-$; де J являє собою NR^z , O або $\text{NHC}(=\text{O})$; кожний R^{v} , R^{w} , R^{x} , R^{y} і R^z являє собою водень або метил; m дорівнює 0, 1, 2 або 3 і n дорівнює 0, 1, 2 або 3, причому сума m і n складає не більше 4 або, якщо J являє собою $\text{NH}(=\text{O})$, сума m і n складає не більше 3;

за умови, що R^7 відмінний від водню.

1.30J Сполука за варіантом здійснення 1.30H, де А вибраний з:

(i) зв'язку;

(ii) CH_2 ;

(iii) атома кисню; і

(v) насиченого ланцюга з довжиною від 2 до 4 членів ланцюга, що характеризується формулою $-(\text{CR}^{\text{v}}\text{R}^{\text{w}})_m-\text{J}-(\text{CR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}})_n-$; де J являє собою NR^z , O або $\text{NHC}(=\text{O})$; кожний R^{v} , R^{w} , R^{x} , R^{y} і R^z являє собою водень або метил; m дорівнює 0, 1 або 2 і n дорівнює 0, 1 або 2, причому сума m і n складає не більше 3 або, якщо J являє собою $\text{NH}(=\text{O})$, сума m і n складає не більше 2;

за умови, що R^7 відмінний від водню.

1.30K Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.30C, де якщо А являє собою $(\text{CR}^{\text{p}}\text{R}^{\text{q}})_x$, тоді x дорівнює 1, 2 або 3.

1.30L Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.30C, де якщо А являє собою $(\text{CR}^{\text{p}}\text{R}^{\text{q}})_x$, тоді x дорівнює 1 або 2.

1.30M Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.30C, де якщо А являє собою $(\text{CR}^{\text{p}}\text{R}^{\text{q}})_x$, тоді x дорівнює 1.

1.31 Сполука за варіантом здійснення 1.30B, де А вибраний з:

(i) зв'язку; і

(ii) насиченого ланцюга з довжиною від 2 до 8 членів ланцюга, що містить щонайменше один атом вуглецю в якості члена ланцюга, щонайменше один гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту і кисню, і необов'язково один або декілька додаткових атомів вуглецю в якості членів ланцюга і/або гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту, кисню, сірки, сульфінілу і сульфонілу; насичений ланцюг був необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з $=\text{O}$, C_{1-4} гідрокарбілу і фтору, причому два гідрокарбільних замісники при тому самому атомі вуглецю необов'язково можуть зв'язуватися з утворенням кільця з від трьох до п'яти кільцевих членів;

за умови, що якщо А являє собою зв'язок, тоді R^7 являє собою Cus^1 ; і також за умови, що якщо R^7 являє собою водень, тоді А характеризується довжиною ланцюга щонайменше з чотирьох членів і містить щонайменше два гетероатоми в якості членів ланцюга.

1.32 Сполука за варіантом здійснення 1.31, де А вибраний з:

(i) зв'язку; і

(ii) насиченого ланцюга з довжиною від 2 до 6 членів ланцюга, що містить щонайменше один атом вуглецю в якості члена ланцюга, щонайменше один гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту і кисню, і необов'язково один або декілька додаткових атомів вуглецю в якості членів ланцюга і/або гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту, кисню, сірки, сульфінілу і сульфонілу; насичений ланцюг був необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з $=\text{O}$, C_{1-4} гідрокарбілу і фтору, причому два гідрокарбільних замісники при тому самому атомі вуглецю необов'язково можуть зв'язуватися з утворенням кільця з від трьох до п'яти кільцевих членів;

за умови, що якщо А являє собою зв'язок, тоді R^7 являє собою $C_{\text{ус}}^1$; і також за умови, що якщо R^7 являє собою водень, тоді А характеризується довжиною ланцюга щонайменше з чотирьох членів і містить щонайменше два гетероатоми в якості членів ланцюга.

1.33 Сполука за варіантом здійснення 1.32, де А вибраний з:

- 5 (i) зв'язку; і
 (ii) насиченого ланцюга з довжиною від 2 до 5 членів ланцюга, що містить щонайменше один атом вуглецю в якості члена ланцюга, щонайменше один гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту і кисню, і необов'язково один або декілька додаткових атомів вуглецю в якості членів ланцюга і/або гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту, кисню, сірки, сульфінілу і сульфонілу; насичений ланцюг був необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з $=O$, C_{1-4} гідрокарбілу і фтору, причому два гідрокарбільних замісники при тому самому атомі вуглецю необов'язково можуть зв'язуватися з утворенням кільця з від трьох до п'яти кільцевих членів;

за умови, що якщо А являє собою зв'язок, тоді R^7 являє собою $C_{\text{ус}}^1$; і також за умови, що якщо R^7 являє собою водень, тоді А характеризується довжиною ланцюга щонайменше з чотирьох членів і містить щонайменше два гетероатоми в якості членів ланцюга.

1.34 Сполука за варіантом здійснення 1.33, де А вибраний з:

- 10 (i) зв'язку; і
 (ii) насиченого ланцюга з довжиною від 2 до 5 членів ланцюга, що містить один гетероатом в якості члена ланцюга, яким є азот або кисень; насичений ланцюг був необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з $=O$, C_{1-4} гідрокарбілу і фтору; за умови, що якщо А являє собою зв'язок, тоді R^7 являє собою $C_{\text{ус}}^1$; і також за умови, що R^7 відмінний від водню.

1.35 Сполука за варіантом здійснення 1.34, де А вибраний з:

- 20 (i) зв'язку; і
 (ii) насиченого ланцюга з довжиною від 2 до 5 членів ланцюга, що містить один гетероатом в якості члена ланцюга, яким є азот; насичений ланцюг був необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з $=O$, C_{1-4} гідрокарбілу і фтору; за умови, що якщо А являє собою зв'язок, тоді R^7 являє собою $C_{\text{ус}}^1$; і також за умови, що R^7 відмінний від водню.

1.36 Сполука за варіантом здійснення 1.35, де А вибраний з:

- 25 (i) зв'язку; і
 (ii) насиченого ланцюга з довжиною від 2 до 5 членів ланцюга, що містить один гетероатом в якості члена ланцюга, яким є азот; насичений ланцюг був необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з метилу і фтору; за умови, що якщо А являє собою зв'язок, тоді R^7 являє собою $C_{\text{ус}}^1$; і також за умови, що R^7 відмінний від водню.

1.37 Сполука за варіантом здійснення 1.36, де А вибраний з:

- 30 (i) зв'язку; і
 (ii) насиченого ланцюга з довжиною від 2 до 5 членів ланцюга, що містить один гетероатом в якості члена ланцюга, яким є азот; насичений ланцюг був необов'язково заміщений однією або декількома метильними групами; за умови, що якщо А являє собою зв'язок, тоді R^7 являє собою $C_{\text{ус}}^1$; і також за умови, що R^7 відмінний від водню.

1.38 Сполука за варіантом здійснення 1.37, де А вибраний з:

- 35 (i) зв'язку; і
 (ii) насиченого ланцюга з довжиною від 2 до 5 членів ланцюга, що характеризується формулою $-(CR^V R^W)_m-NH-(CR^X R^Y)_n$; де кожний R^V , R^W , R^X і R^Y являє собою водень або метил; m дорівнює 0, 1, 2 або 3 і n дорівнює 0, 1, 2 або 3, причому сума m і n складає не більше 4; за умови, що якщо А являє собою зв'язок, тоді R^7 являє собою $C_{\text{ус}}^1$; і також за умови, що R^7 відмінний від водню.

1.39 Сполука за варіантом здійснення 1.38, де А вибраний з:

- 40 (i) зв'язку; і
 (ii) насиченого ланцюга з довжиною від 2 до 4 членів ланцюга, що характеризується формулою $-(CR^V R^W)_m-NH-(CR^X R^Y)_n$; де кожний R^V , R^W , R^X і R^Y являє собою водень або метил; m дорівнює 0, 1 або 2 і n дорівнює 0, 1 або 2, причому сума m і n складає не більше 3; за умови, що якщо А являє собою зв'язок, тоді R^7 являє собою $C_{\text{ус}}^1$; і також за умови, що R^7 відмінний від водню.

1.40 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.30H, 1.30J, 1.38 і 1.39, де не більше ніж дві R^V , R^W , R^X або R^Y групи являють собою метил.

1.41 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.30B, 1.30C, 1.30K, 1.30L, 1.38 і 1.39, де всі R^V , R^W , R^X і R^Y являють собою водень.

1.42 Сполука за варіантом здійснення 1.41, де одна R^V , R^W , R^X або R^Y група являє собою

метил, а всі інші являють собою водень.

1.43 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.42, де А являє собою насичений ланцюг.

1.43А Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.30А, де А вибраний з зв'язку; -CH₂-NH-C(=O)-, -NH-CH₂-; -(CH₂)-NH-(CH₂)-; -(CH₂)-N(Me)-(CH₂)-(CH₂)-; -(CH₂)-NH-(CH₂)-(CH₂)-; -(CH₂)-(CH₂)-NH-(CH₂)-; -(CH₂)-NH-(CHMe)-; -(CH₂)-NH-(CHMe)-(CH₂)-; -NH-CH₂-CH₂-; -(CH₂)-NH-(CMe₂)-(CH₂)-; -O-; -O-(CH₂)-; -(CH₂)-NH-; -(CH₂)-NMe- і -CH₂-.

1.44 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.30А, де А вибраний з зв'язку; -NH-CH₂-; -(CH₂)-NH-(CH₂)-; -(CH₂)-N(Me)-(CH₂)-; -(CH₂)-NH-(CH₂)-(CH₂)-; -(CH₂)-(CH₂)-NH-(CH₂)- і -(CH₂)-NH-(CHMe)-.

1.45 Сполука за варіантом здійснення 1.44, де А являє собою зв'язок.

1.46 Сполука за варіантом здійснення 1.44, де А вибраний з -NH-CH₂-; -(CH₂)-NH-(CH₂)-; -(CH₂)-NH-(CH₂)-(CH₂)-; -(CH₂)-(CH₂)-NH-(CH₂)- і -(CH₂)-NH-(CHMe)-.

1.47 Сполука за варіантом здійснення 1.46, де А вибраний з -(CH₂)-NH-(CH₂)-; -(CH₂)-NH-(CH₂)-(CH₂)-; -(CH₂)-(CH₂)-NH-(CH₂)- і -(CH₂)-NH-(CHMe)-.

1.48 Сполука за варіантом здійснення 1.47, де А являє собою -(CH₂)-NH-(CH₂)-.

1.49 Сполука за варіантом здійснення 1.47, де А являє собою -(CH₂)-NH-(CH₂)-(CH₂)-.

1.50 Сполука за варіантом здійснення 1.47, де А являє собою -(CH₂)-(CH₂)-NH-(CH₂)-.

1.51 Сполука за варіантом здійснення 1.47, де А являє собою -(CH₂)-NH-(CHMe)-.

1.51А Сполука за варіантом здійснення 1.43А, де А являє собою -CH₂-NH-C(=O)-.

1.51В Сполука за варіантом здійснення 1.43А, де А являє собою -NH-CH₂-.

1.51С Сполука за варіантом здійснення 1.43А, де А являє собою -(CH₂)-N(Me)-(CH₂)-(CH₂)-.

1.51D Сполука за варіантом здійснення 1.43А, де А являє собою -(CH₂)-NH-(CHMe)-(CH₂)-.

1.51E Сполука за варіантом здійснення 1.43А, де А являє собою -NH-CH₂-CH₂-.

1.51F Сполука за варіантом здійснення 1.43А, де А являє собою -(CH₂)-NH-(CMe₂)-(CH₂)-.

1.51G Сполука за варіантом здійснення 1.43А, де А являє собою -O-.

1.51H Сполука за варіантом здійснення 1.43А, де А являє собою -O-(CH₂)-.

1.51J Сполука за варіантом здійснення 1.43А, де А являє собою -(CH₂)-NH-.

1.51K Сполука за варіантом здійснення 1.43А, де А являє собою -(CH₂)-NMe-.

1.51L Сполука за варіантом здійснення 1.43А, де А являє собою -CH₂-.

1.51M Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.30А, де А являє собою групу NR^f, де R^f являє собою водень або метил.

1.51N Сполука за варіантом здійснення 1.51M, де R^f являє собою водень.

1.51P Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.51N, де R⁷ вибраний з водню, R¹¹SO₂-, аміно, NH-Нуд¹, N(Нуд¹)₂ і групи Сус¹, де Сус¹ являє собою карбоциклічну або гетероциклічну ароматичну або неароматичну групу з 3-9 кільцевих членів, з яких 0-3 вибрані з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна ароматична або неароматична група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁸; за умови, що якщо А являє собою зв'язок, (CR^pR^q)_x, атом кисню або NR^f, тоді R⁷ відмінний від водню; і також за умови, що якщо R⁷ являє собою водень, тоді А характеризується довжиною ланцюга щонайменше з чотирьох членів і містить щонайменше два гетероатоми в якості членів ланцюга;

1.52 Сполука за варіантом здійснення 1.51P, де R⁷ вибраний з водню, R¹¹SO₂-, аміно, NH-Нуд¹, N(Нуд¹)₂ і групи Сус¹, яка є карбоциклічною або гетероциклічною ароматичною або неароматичною групою з 3-9 кільцевих членів, з яких 0-3 вибрані з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна ароматична або неароматична група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁸.

1.53 Сполука за варіантом здійснення 1.52, де R⁷ вибраний з водню, R¹¹SO₂-, аміно, NH-Нуд¹, N(Нуд¹)₂ і групи Сус¹, яка є карбоциклічною або гетероциклічною ароматичною або неароматичною групою з 3-8 кільцевих членів, з яких 0-3 вибрані з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна ароматична або неароматична група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁸.

1.54 Сполука за варіантом здійснення 1.53, де R⁷ вибраний з водню, R¹¹SO₂-, аміно, NH-Нуд¹, N(Нуд¹)₂ і групи Сус¹, яка є карбоциклічною або гетероциклічною ароматичною або неароматичною групою з 3-7 кільцевих членів, з яких 0-3 вибрані з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна ароматична або неароматична група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁸.

1.55 Сполука за варіантом здійснення 1.54, де R⁷ вибраний з водню, R¹¹SO₂-, аміно, NH-Нуд¹, N(Нуд¹)₂ і групи Сус¹, яка є карбоциклічною або гетероциклічною ароматичною або неароматичною групою з 5 або 6 кільцевих членів, з яких 0-2 вибрані з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна ароматична або неароматична група була

необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^8 .

1.56 Сполука за варіантом здійснення 1.54, де R^7 вибраний з $R^{11}SO_2^-$, аміно, $NH-Hyd^1$, $N(Hyd^1)_2$ і групи Suc^1 , яка є карбоциклічною або гетероциклічною ароматичною або неароматичною групою з 5, 6 або 7 кільцевих членів, з яких 0-2 вибрані з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна ароматична або неароматична група була

необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^8 .

1.57 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.56, де R^7 являє собою групу Suc^1 .

1.57A Сполука за варіантом здійснення 1.57, де Suc^1 являє собою карбоциклічну або гетероциклічну ароматичну або неароматичну групу з 3-9 кільцевих членів, з яких 0-3 вибрані з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна ароматична або неароматична група була

необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^8 .

1.57B Сполука за варіантом здійснення 1.57A, де Suc^1 являє собою карбоциклічну або гетероциклічну ароматичну або неароматичну групу з 3-8 кільцевих членів, з яких 0-3 вибрані з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна ароматична або неароматична група була

необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^8 .

1.57C Сполука за варіантом здійснення 1.57B, де Suc^1 являє собою карбоциклічну або гетероциклічну ароматичну або неароматичну групу з 3-7 кільцевих членів, з яких 0-3 вибрані з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна ароматична або неароматична група була

необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^8 .

1.57D Сполука за варіантом здійснення 1.57C, де Suc^1 являє собою карбоциклічну або гетероциклічну ароматичну або неароматичну групу з 3-7 кільцевих членів, з яких 0-2 вибрані з O і N, карбоциклічна або гетероциклічна ароматична або неароматична група була

необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^8 .

1.57E Сполука за варіантом здійснення 1.57D, де Suc^1 являє собою карбоциклічну або гетероциклічну ароматичну або неароматичну групу, вибрану з циклопропану, фенілу, тетрагідрофурану, тетрагідропірану, азетидину, піролідину, піперидину, піперазину, морфоліну і 1,4-діазепану, карбоциклічна або гетероциклічна ароматична або неароматична група була

необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^8 .

1.58 Сполука за варіантом здійснення 1.56, де R^7 вибраний з $R^{11}SO_2^-$, аміно, $NH-Hyd^1$ і $N(Hyd^1)_2$.

1.59 Сполука за варіантом здійснення 1.56, де R^7 являє собою $R^{11}SO_2^-$.

1.60 Сполука за варіантом здійснення 1.56, де R^7 вибраний з аміно, $NH-Hyd^1$ і $N(Hyd^1)_2$.

1.61 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.57, де фрагмент $A-R^7$ відмінний від необов'язково заміщеної біфенільної групи.

1.61A Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.57, де якщо A являє собою зв'язок і R^7 являє собою Suc^1 , Suc^1 являє собою неароматичну карбоциклічну або гетероциклічну групу.

1.61B Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.57, 1.61 і 1.61A, де Suc^1 являє собою карбоциклічну або гетероциклічну ароматичну групу з 5-9 кільцевих членів, з яких 0-3 вибрані з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна ароматична група була

необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^8 .

1.62 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.57, 1.61, 1.61A і 1.61B, де Suc^1 являє собою бензольне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками R^8 .

1.63 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.57, 1.61, 1.61A і 1.61B, де Suc^1 являє собою гетероциклічну ароматичну групу з 5-9 кільцевих членів, з яких 0-3 вибрані з O, N і S та їх окиснених форм, гетероциклічна ароматична група була

необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^8 .

1.64 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.57, 1.61, 1.61A і 1.61B, де Suc^1 являє собою гетероциклічну неароматичну групу з 4-7 кільцевих членів, з яких 1 або 2 вибрані з O, N і S та їх окиснених форм, гетероциклічна неароматична група була

необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^8 .

1.65 Сполука за варіантом здійснення 1.64, де Suc^1 являє собою гетероциклічну неароматичну групу з 5, 6 або 7 кільцевих членів, з яких 1 або 2 вибрані з O, N і S та їх окиснених форм, гетероциклічна неароматична група була

необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^8 .

1.66 Сполука за варіантом здійснення 1.64, де Suc^1 являє собою гетероциклічну неароматичну групу, вибрану з азетидину, піролідину, піперидину, піперазину, морфоліну, тіоморфоліну, тіоморфолін-S-S-діоксиду, азепану, діазепану, тетрагідрофурану і тетрагідропірану, гетероциклічна неароматична група була

необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^8 .

1.67 Сполука за варіантом здійснення 1.66, де Suc^1 вибраний з піролідину, піперидину,

піперазину, морфоліну, азепану і діазепану, гетероциклічна неароматична група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^8 .

1.68 Сполука за варіантом здійснення 1.67, де Suc^1 вибраний з піролідину, піперидину, піперазину і морфоліну, гетероциклічна неароматична група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^8 .

1.69 Сполука за варіантом здійснення 1.68, де Suc^1 вибраний з піперидину і морфоліну, гетероциклічна неароматична група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^8 .

1.70 Сполука за варіантом здійснення 1.69, де Suc^1 являє собою піперидин, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R^8 .

1.71 Сполука за варіантом здійснення 1.69, де Suc^1 являє собою морфолін, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R^8 .

1.71A Сполука за варіантом здійснення 1.68, де Suc^1 являє собою піперазин, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R^8 .

1.72 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.57, 1.61, 1.61A і 1.61B, де Suc^1 вибраний з бензольного кільця, піперидину і морфоліну, кожний був необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R^8 .

1.73 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.1-1.57 і 1.61-1.72, де R^8 вибраний з:

- фтору;
- хлору;
- бром;
- оксо;
- ціано;
- карбоциклічної або гетероциклічної групи, що містить від 3 до 7 кільцевих членів, з них 0, 1, 2 або 3 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ; і

- групи R^a-R^b .

1.74 Сполука за варіантом здійснення 1.73, де R^8 вибраний з:

- фтору;
- хлору;
- бром;
- оксо;
- ціано;
- карбоциклічної групи, що містить від 3 до 6 кільцевих членів, карбоциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ;
- гетероциклічної групи, що містить від 4 до 7 кільцевих членів, з них 1, 2 або 3 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ; і

- групи R^a-R^b .

1.75 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.1-1.57 і 1.61-1.74, де R^8 вибраний з:

- фтору;
- хлору;
- бром;
- оксо;
- ціано;
- карбоциклічної або гетероциклічної групи, що містить від 3 до 7 кільцевих членів, з яких 0, 1 або 2 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ; і

- групи R^a-R^b ;

R^a являє собою зв'язок, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c або NR^cSO₂;

R^b являє собою:

- водень;
- карбоциклічну і гетероциклічну групу, що містить від 3 до 7 кільцевих членів, з яких 0, 1 або 2 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ;

- ациклічну C₁₋₆ гідрокарбильну групу, необов'язково заміщену одним або декількома

замісниками, вибраними з гідрокси, оксо, фтору, ціано, карбокси, аміно, моно- або ди- C_{1-2} гідрокарбіламіно і карбоциклічних і гетероциклічних груп, що містять від 3 до 7 кільцевих членів, з яких 0, 1 або 2 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ; причому один або два, але не всі атоми вуглецю ациклічної C_{1-6} гідрокарбільної групи можуть бути необов'язково замінені O, S, SO, SO_2 , NH, NMe, CO_2 , $^{\circ}C(=O)$, CONH, NHCO; CON(Me) і N(Me)CO;

R^c являє собою водень або C_{1-4} гідрокарбіл;

X^1 являє собою O, S або NR^c ; і

X^2 являє собою $=O$, $=S$ або $=NR^c$;

де R^9 вибраний з R^8 за умови, що замісники R^9 не містять карбоциклічну або гетероциклічну групу.

1.76 Сполука за варіантом здійснення 1.75, де R^8 вибраний з:

- фтору;

- хлору;

- бром;у;

- оксо;

- ціано;

- карбоциклічної групи, що містить від 3 до 6 кільцевих членів, карбоциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ;

- гетероциклічної групи, що містить від 4 до 7 кільцевих членів, з яких 1 або 2 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ; і

- групи R^a-R^b ;

R^a являє собою зв'язок, O, CO, $^{\circ}C(O)$, $C(O)O$, $NR^cC(O)$, $C(O)NR^c$, $NR^cC(O)NR^c$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c або NR^cSO_2 ;

R^b являє собою:

- водень;

- карбоциклічну групу, що містить від 3 до 6 кільцевих членів, карбоциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ;

- гетероциклічну групу, що містить від 4 до 7 кільцевих членів, з яких 0, 1 або 2 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ;

- ациклічну C_{1-4} гідрокарбільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з гідрокси, оксо, фтору, ціано, карбокси, аміно, моно- або ди- C_{1-2} гідрокарбіламіно і карбоциклічних груп, що містять від 3 до 6 кільцевих членів і гетероциклічних груп, що містять від 4 до 7 кільцевих членів, з яких 1 або 2 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічні або гетероциклічні групи були необов'язково заміщені одним або декількома замісниками R^9 ; причому один, але не всі атоми вуглецю ациклічної C_{1-6} гідрокарбільної групи можуть бути необов'язково замінені O, S, SO, SO_2 , NH, NMe, CO_2 , $^{\circ}C(=O)$, CONH, NHCO; CON(Me) і N(Me)CO;

R^c являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

X^1 являє собою O, S або NR^c ; і

X^2 являє собою $=O$, $=S$ або $=NR^c$;

де R^9 вибраний з фтору, хлору, бром;у, оксо, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{3-4} циклоалкілу, циклопропілметилу, C_{1-4} алкокси, гідрокси, аміно, моно- або ди- C_{1-4} алкіламіно, карбамоїлу, моно- або ди- C_{1-4} алкілкарбамоїлу, аміноссульфонілу, моно- або ди- C_{1-4} алкіламіноссульфонілу, C_{1-4} алкілсульфонамідо, і якщо R^9 складається з або містить C_{1-4} алкільну групу, C_{1-4} алкільна група необов'язково заміщена одним або декількома атомами фтору або C_{1-2} алкокси.

1.77 Сполука за варіантом здійснення 1.76, де R^8 вибраний з:

- фтору;

- хлору;

- бром;у;

- оксо;

- ціано;

- карбоциклічної групи, що містить від 3 до 6 кільцевих членів, карбоциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ;

- гетероциклічної групи, що містить від 4 до 7 кільцевих членів, з яких 1 або 2 є

гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ; і

- групи R^a-R^b ;

5 R^a являє собою зв'язок, O, CO, $^{\circ}\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c або NR^cSO_2 ;

R^b являє собою:

- водень;

10 - карбоциклічну групу, що містить від 3 до 6 кільцевих членів, карбоциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ;

- гетероциклічної групи, що містить від 4 до 7 кільцевих членів, з яких 0, 1 або 2 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ;

15 - ациклічну C_{1-4} гідрокарбильну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з гідрокси, оксо, фтору, ціано, карбокси, аміно, моно- або ди- C_{1-2} гідрокарбіламіно і карбоциклічних груп, що містять від 3 до 6 кільцевих членів і гетероциклічних груп, що містять від 4 до 7 кільцевих членів, з яких 1 або 2 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічні або гетероциклічні групи
20 були необов'язково заміщені одним або декількома замісниками R^9 ; причому один, але не всі атоми вуглецю ациклічної C_{1-6} гідрокарбильної групи можуть бути необов'язково замінені O, S, SO, SO_2 , NH, NMe, CO_2 , $^{\circ}\text{C}(=\text{O})$, CONH, NHCO; CON(Me) і N(Me)CO;

R^c являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

X^1 являє собою O, S або NR^c ; і

25 X^2 являє собою $=\text{O}$, $=\text{S}$ або $=\text{NR}^c$;

де R^9 вибраний з фтору, хлору, бром, оксо, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{3-4} циклоалкілу, циклопропілметилу, C_{1-4} алкокси, гідрокси, аміно, моно- або ди- C_{1-4} алкіламіно, карбамоїлу, моно- або ди- C_{1-4} алкілкарбамоїлу, аміносальфону, моно- або ди- C_{1-4} алкіламіносальфону, C_{1-4} алкілсульфонамідо, і якщо R^9 складається з або містить C_{1-4} алкільну групу, C_{1-4} алкільна
30 група необов'язково заміщена одним або декількома атомами фтору або C_{1-2} алкокси.

1.78 Сполука за варіантом здійснення 1.77, де R^8 вибраний з:

- фтору;

- хлору;

- бром;

35 - оксо;

- ціано;

- карбоциклічної групи, що містить від 3 до 5 кільцевих членів;

- гетероциклічної групи, що містить від 5 до 6 кільцевих членів, з яких 1 або 2 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ; і

- групи R^a-R^b ;

R^a являє собою зв'язок, O, CO, $^{\circ}\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c або NR^cSO_2 ;

45 R^b являє собою:

- водень;

- карбоциклічну групу, що містить від 3 до 5 кільцевих членів;

- гетероциклічну групу, що містить від 5 до 6 кільцевих членів, з яких 1 або 2 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ;

- C_{1-4} алкільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з гідрокси, оксо, фтору, ціано, аміно, моно- або ди-метиламіно; карбоциклічних груп, що містять від 3 до 5 кільцевих членів і гетероциклічних груп, що містять від 5 до 6 кільцевих членів, з яких 1 або 2 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічні або гетероциклічні групи були необов'язково заміщені одним або декількома замісниками R^9 ;

R^c являє собою водень або метил;

60 причому, (i) якщо карбоциклічні або гетероциклічні групи є неароматичними, R^9 вибраний з фтору, оксо, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{3-4} циклоалкілу, циклопропілметилу, C_{1-4} алкокси, гідрокси,

- аміно, моно- або ди- C_{1-4} алкіламіно, карбамоїлу, моно- або ди- C_{1-4} алкілкарбамоїлу, аміносультонілу, моно- або ди- C_{1-4} алкіламіносультонілу, C_{1-4} алкілсультонамідо і якщо R^9 складається з або містить C_{1-4} алкільну групу, C_{1-4} алкільна група необов'язково заміщена C_{1-2} алкокси; і (ii) якщо карбоциклічні або гетероциклічні групи є ароматичними, R^9 вибраний з
- 5 фтору, хлору, бром,у, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{3-4} циклоалкілу, циклопропілметилу, C_{1-4} алкокси, гідрокси, аміно, моно- або ди- C_{1-4} алкіламіно, карбамоїлу, моно- або ди- C_{1-4} алкілкарбамоїлу, аміносультонілу, моно- або ди- C_{1-4} алкіламіносультонілу, C_{1-4} алкілсультонамідо і якщо R^9 складається з або містить C_{1-4} алкільну групу, C_{1-4} алкільна група необов'язково заміщена одним або декількома атомами фтору або C_{1-2} алкокси.
- 10 1.79 Сполука за варіантом здійснення 1.78, де R^8 вибраний з:
- фтору;
 - хлору;
 - бром,у;
 - оксо;
- 15 - ціано;
- гетероциклічної групи, що містить від 5 до 6 кільцевих членів, з яких 1 або 2 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R^9 ; і
 - групи R^a-R^b ;
- 20 R^a являє собою зв'язок, O, CO або SO_2 ;
- R^b являє собою:
- циклопропіл;
 - гетероциклічну групу, що містить від 5 до 6 кільцевих членів, з яких 1 або 2 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S, карбоциклічна або гетероциклічна
- 25 група були необов'язково заміщені одним або декількома метиловими замісниками R^9 ;
- C_{1-4} алкільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з оксо, фтору, ціано, аміно, моно- або ди-метиламін,у, циклопропілу, гетероциклічних груп, що містять від 5 до 6 кільцевих членів, з яких 1 або 2 є гетероатомами в якості членів ланцюга, вибраними з O, N і S, карбоциклічні або гетероциклічні групи були необов'язково заміщені
- 30 одним або декількома метиловими замісниками R^9 ;
- 1.79A Сполука за варіантом здійснення 1.76, де R^8 вибраний з:
- фтору;
 - хлору;
 - оксо;
- 35 - ціано;
- групи R^a-R^b ;
- R^a являє собою зв'язок, O, CO або SO_2 ;
- R^b вибраний з:
- циклопропілу; і
 - C_{1-4} алкільної групи, необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з гідрокси, метокси, оксо, фтору, ціано, аміно, моно- або ди-метиламін,у; циклопропілу.
- 40 1.79B Сполука за варіантом здійснення 1.79, де R^8 вибраний з фтору, C_{1-3} алкілу, циклопропілкарбонілу, диметиламін,уацетилу, амінокарбонілметилу і гідроксіетилу.
- 45 1.79C Сполука за варіантом здійснення 1.79, де R^8 вибраний з C_{1-4} алкілу.
- 1.79D Сполука за варіантом здійснення 1.79C, де R^8 вибраний з C_{1-3} алкілу.
- 1.79E Сполука за варіантом здійснення 1.79D, де R^8 вибраний з метилу, етилу і ізопропілу.
- 1.79F Сполука за варіантом здійснення 1.79E, де R^8 являє собою метил.
- 1.79G Сполука за варіантом здійснення 1.79E, де R^8 являє собою етил.
- 50 1.79H Сполука за варіантом здійснення 1.79E, де R^8 являє собою ізопропіл.
- 1.80 Сполука за варіантом здійснення 1.77, де:
- (i) Sus^1 являє собою неароматичну групу і R^8 відсутній або вибраний з C_{1-4} гідрокарбілу, C_{1-4} гідрокарбілсультонілу, оксо, ди- C_{1-4} гідрокарбіламіно- C_{1-4} алканойлу і C_{1-4} гідрокарбілкарбонілу; або
- 55 (ii) Sus^1 являє собою ароматичну групу і R^8 відсутній або вибраний з C_{1-4} гідрокарбілу, галогену, C_{1-4} гідрокарбілокси, ціано, метилендіокси, карбамоїлу, моно- або ди- C_{1-4} алкілкарбамоїлу, 5- або 6-членного насиченого гетероциклічного кільця, що містить 1 або 2 гетероатоми, що вибрані з O, N і S, гетероциклічне кільце було необов'язково заміщене одним або декількома замісниками C_{1-4} алкільних груп; де гідрокарбільні фрагменти на кожній з C_{1-4}
- 60 гідрокарбільних і C_{1-4} гідрокарбілокси груп необов'язково заміщені одним або декількома

замісниками, вибраними з фтору, гідрокси, аміно, моно- або ди- C_{1-4} алкіламіно, оксо і C_{1-2} алкілу.

1.81 Сполука за варіантом здійснення 1.80, де:

(i) Sus^1 являє собою неароматичну групу і R^8 відсутній або вибраний з C_{1-4} гідрокарбілу, C_{1-4} гідрокарбілсульфонілу, оксо, ди- C_{1-4} гідрокарбіламіноацетилу і C_{1-4} гідрокарбілкарбонілу; або

(ii) Sus^1 являє собою ароматичну групу і R^8 відсутній або вибраний з C_{1-4} гідрокарбілу, галогену, C_{1-4} гідрокарбілокси, ціано, морфолінілу, піперазинілу, N-метилпіперазинілу і метилендіокси, де гідрокарбільні фрагменти на кожній з C_{1-4} гідрокарбільних і C_{1-4} гідрокарбілокси груп необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з фтору, гідрокси, аміно, моно- або ди- C_{1-4} алкіламіно, оксо і C_{1-2} алкілу.

1.82 Сполука за варіантом здійснення 1.81, де:

(i) Sus^1 являє собою неароматичну групу і R^8 відсутній або вибраний з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілсульфонілу, оксо, ди- C_{1-4} алкіламіноацетилу і циклопропілкарбонілу; або

(ii) Sus^1 являє собою ароматичну групу і R^8 відсутній або вибраний з C_{1-4} алкілу, галогену, C_{1-4} алкокси, трифторметилу, трифторметокси, морфолінілу, піперазинілу, N-метилпіперазинілу і метилендіокси.

1.83 Сполука за варіантом здійснення 1.82, де:

(i) Sus^1 являє собою неароматичну групу і R^8 відсутній або вибраний з метилу, метилсульфонілу, оксо, N, N-диметиламіноацетилу і циклопропілкарбонілу; або

(ii) Sus^1 являє собою ароматичну групу і R^8 відсутній або вибраний з фтору, хлору, метокси, трифторметилу, трифторметокси, морфолінілу, піперазинілу, N-метилпіперазинілу і метилендіокси.

1.84 Сполука за варіантом здійснення 1.83, де:

(i) Sus^1 являє собою неароматичну гетероциклічну групу і R^8 відсутній або вибраний з метилу і циклопропілкарбонілу; або

(ii) Sus^1 являє собою бензольне кільце і R^8 відсутній або вибраний з фтору.

1.85 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.57E і 1.61-1.84, де 0, 1, 2, 3 або 4 замісники R^8 присутні в R^7 .

1.86 Сполука за варіантом здійснення 1.85, де 0, 1, 2 або 3 замісники R^8 присутні в R^7 .

1.87 Сполука за варіантом здійснення 1.86, де 0, 1 або 2 замісники R^8 присутні в R^7 .

1.88 Сполука за варіантом здійснення 1.87, де 0 замісників R^8 присутні в R^7 .

1.89 Сполука за варіантом здійснення 1.87, де 1 замісник R^8 присутній в R^7 .

1.90 Сполука за варіантом здійснення 1.87, де 2 замісники R^8 присутні в R^7 .

1.91 Сполука за варіантом здійснення 1.86, де 3 замісники R^8 присутні в R^7 .

1.92 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.57, де R^7 вибраний з:

(i) фенілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними з метилу, фтору, хлору, метокси, ціано, трифторметилу, трифторметокси, дифторметилу, дифторметокси, метилендіокси, морфолінілу, піперазинілу, N-метилпіперазинілу, ацетилу, карбамоїлу, метилкарбамоїлу і диметилкарбамоїлу;

(ii) циклогексила, морфолін-4-ілу, морфолін-2-ілу, 4-циклопропілкарбонілморфолін-2-ілу, N-метилпіперазинілу, N-етилпіперазинілу, N-ізопропілпіперазинілу, піперидин-1-ілу, піперидин-3-ілу, піперидин-4-ілу, 1-метилсульфонілпіперидин-4-ілу, 1-циклопропілкарбонілпіперидин-1-ілу, 1,4-діазепанілу, 4-метилдіазепан-1-ілу, 4,4-дифторпіперидинілу, піролідінілу, 3,3-дифторпіролідінілу, піролідон-1-ілу і тетрагідропіран-4-ілу.

1.92A Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.57, де R^7 вибраний з:

(i) фенілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними з метилу, фтору, хлору, метокси, ціано, трифторметилу, трифторметокси, дифторметилу, дифторметокси, метилендіокси, морфолінілу, піперазинілу, N-метилпіперазинілу, ацетилу, карбамоїлу, метилкарбамоїлу і диметилкарбамоїлу;

(ii) циклопропілу, циклогексила, піридилу, метилазетидинілу, фторметилазетидинілу, морфолінілу, циклопропілкарбонілморфолінілу, піперазинілу, метилпіперазинілу, диметилпіперазинілу, етилметилпіперазинілу, етилпіперазинілу, ізопропілпіперазинілу, піперидинілу, метилпіперидинілу, фторпіперидинілу, дифторпіперидинілу, фторетилпіперидинілу, фторметилпіперидинілу, дифторметилпіперидинілу, дифторетилпіперидинілу, фторізопропілпіперидинілу, диметилпіперидинілу, етилпіперидинілу, метоксіетилпіперидинілу, гідроксіетилпіперидинілу, ізопропілпіперидинілу, амінокарбонілметилпіперидинілу, метилсульфонілпіперидинілу, циклопропілкарбонілпіперидинілу, діазепанілу, метилдіазепанілу, етилдіазепанілу, ізопропілдіазепанілу, піролідінілу, метилпіролідінілу, ізопропілпіролідінілу, дифторпіролідінілу, піролідонілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу, етиламіно, N-ізопропіл-N-метиламіно.

1.92B Сполука за варіантом здійснення 1.92A, де R^7 вибраний з фенілу; циклопропілу, 2-

піридилу, 1-метилазетидин-3-ілу, 3-фтор-1-метилазетидин-3-ілу, морфолін-4-ілу, морфолін-2-ілу, 4-циклопропілкарбонілморфолін-2-ілу, піперазинілу, 2-метилпіперазин-4-ілу, 1,2-диметилпіперазин-4-ілу, 1-етил-2-метилпіперазин-4-ілу, N-метилпіперазинілу, N-етилпіперазинілу, N-ізопропілпіперазинілу, піперидин-1-ілу, піперидин-1-ілу, піперидин-2-ілу, 1-метилпіперидин-2-ілу, піперидин-3-ілу, 1-метилпіперидин-3-ілу, піперидин-4-ілу, 4-фторпіперидин-4-ілу, 1-метилпіперидин-4-ілу, 4-фтор-1-етилпіперидин-4-ілу, 3-фтор-1-етилпіперидин-4-ілу, 3-фтор-1-метилпіперидин-4-ілу, 3,3-дифтор-1-метилпіперидин-4-ілу, 3,3-дифтор-1-етилпіперидин-4-ілу, 4-фтор-1-ізопропілпіперидин-4-ілу, 3-фтор-1-ізопропілпіперидин-4-ілу, 2,6-диметилпіперидин-4-ілу, 1-етилпіперидин-4-ілу, 1-(2-метоксіетил)піперидин-4-ілу, 1-(2-гідроксіетил)піперидин-4-ілу, 1-ізопропілпіперидин-4-ілу, 1-амінокарбонілметилпіперидин-4-ілу, 1-метилсульфонілпіперидин-4-ілу, 1-циклопропілкарбонілпіперидин-1-ілу, 1,4-діазепанілу, 4-метилдіазепан-1-ілу, 4-етилдіазепан-1-ілу, 4-ізопропілдіазепан-1-ілу, 4,4-дифторпіперидинілу, піролідинілу, 1-метилпіролідин-3-іл, 1-ізопропілпіролідин-3-ілу, 3,3-дифторпіролідинілу, піролідон-1-ілу, тетрагідрофуран-3-ілу, тетрагідропіран-4-ілу, етиламіно і N-ізопропіл-N-метиламіно.

1.93 Сполука за варіантом здійснення 1.92, де R^7 вибраний з фенілу, фторфенілу, 4-морфолінілу, 1-метил-4-піперидинілу і 1-циклопропілкарбонілпіперидин-4-ілу.

1.94 Сполука за варіантом здійснення 1.1, де:

R^1 являє собою водень або метокси;

R^2 являє собою водень або метокси;

R^3 являє собою водень;

R^4 являє собою водень;

R^5 являє собою водень або ціано;

R^6 являє собою водень;

A вибраний зі зв'язку, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$; $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-$; $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$; $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-$; і $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CHMe})-$; і

R^7 вибраний з фенілу, 4-фторфенілу, 4-морфолінілу, 1-метил-4-піперидинілу і 1-циклопропілкарбонілпіперидин-4-ілу.

1.95 Сполука за варіантом здійснення 1.1, де:

R^1 являє собою метокси;

R^2 являє собою водень або метокси;

R^3 являє собою водень;

R^4 являє собою водень;

R^5 являє собою ціано;

R^6 являє собою водень;

A вибраний зі зв'язку, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$; $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-$; $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$; $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-$; і $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CHMe})-$; і

R^7 вибраний з фенілу, 4-фторфенілу, 4-морфолінілу, 1-метил-4-піперидинілу і 1-циклопропілкарбонілпіперидин-4-ілу.

1.96 Сполука за варіантом здійснення 1.95, де:

R^1 являє собою метокси;

R^2 являє собою водень або метокси;

R^3 являє собою водень;

R^4 являє собою водень;

R^5 являє собою ціано;

R^6 являє собою водень;

A вибраний зі зв'язку, $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-$; $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$; $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-$; і $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CHMe})-$; і

R^7 вибраний з фенілу, 4-фторфенілу, 4-морфолінілу, 1-метил-4-піперидинілу і 1-циклопропілкарбонілпіперидин-4-ілу.

1.97 Сполука за варіантом здійснення 1.96, де:

R^1 являє собою метокси;

R^2 являє собою водень або метокси;

R^3 являє собою водень;

R^4 являє собою водень;

R^5 являє собою ціано;

R^6 являє собою водень; і

(i) якщо A являє собою зв'язок, R^7 являє собою 1-метил-4-піперидинілу; або

(ii) якщо A являє собою $-(\text{CH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)-$, R^7 вибраний з фенілу, 4-фторфенілу і 1-циклопропілкарбонілпіперидин-4-ілу; або

(iii) якщо А являє собою $(CH_2)-NH-(CH_2)-(CH_2)-$, R^7 являє собою 4-морфолініл; або
 (iv) якщо А являє собою $-(CH_2)-(CH_2)-NH-(CH_2)-$, R^7 являє собою феніл; або
 (v) якщо А являє собою $-(CH_2)-NH-(CHMe)-$, R^7 являє собою 4-фторфеніл.

1.97А Сполука за варіантом здійснення 1.0, де:

R^1 являє собою метокси;

R^2 являє собою водень;

R^3 являє собою водень;

R^4 являє собою водень;

R^5 являє собою ціано;

R^6 являє собою водень;

А являє собою зв'язок; і

R^7 являє собою піперазиніл, необов'язково заміщений одним або двома C_{1-4} алкільними замісниками.

1.97В Сполука за варіантом здійснення 1.97А, де R^7 являє собою піперазиніл, необов'язково заміщений одним або двома C_{1-4} алкільними замісниками, за умови, що сумарна кількість атомів вуглецю, присутніх в замісниках, не перевищує чотири.

1.97С Сполука за варіантом здійснення 1.97А або 1.97В, де R^7 являє собою піперазиніл, який є (i) незаміщеним; або (ii) монозаміщеним замісником, вибраним з метилу, етилу і ізопропілу; або (iii) є дизаміщеним двома метильними замісниками.

1.97D Сполука за варіантом здійснення 1.97А або 1.97В, де R^7 являє собою піперазиніл, який є (ii) монозаміщеним замісником, вибраним з метилу, етилу і ізопропілу; або (iii) є дизаміщеним двома метильними замісниками.

1.97Е Сполука за варіантом здійснення 1.97D, де R^7 являє собою піперазиніл, який є монозаміщеним при своєму атомі азоту замісником, вибраним з метилу, етилу і ізопропілу.

1.97F Сполука за варіантом здійснення 1.97D, де R^7 являє собою піперазиніл, який є монозаміщеним при своєму атомі вуглецю замісником, вибраним з метилу, етилу і ізопропілу.

1.97G Сполука за варіантом здійснення 1.97С, який є дизаміщеним при одному його атомі вуглецю двома метильними замісниками.

1.98 Сполука за варіантом здійснення 1.0 або 1.1, яка вибрана з:

5-[5-(4-бензиламіно-2,6-диметоксифеніл)-1Н-піразол-3-іламіно]піразин-2-карбонітрилу;

5-[5-(4-бензиламіно-2-метоксифеніл)-1Н-піразол-3-іламіно]піразин-2-карбонітрилу;

5-[5-[4-(бензиламінометил)-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іламіно]піразин-2-карбонітрилу (наприклад, хлористоводнева сіль);

5-[5-[4-(2-бензиламіноетил)-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іламіно]піразин-2-карбонітрилу (наприклад, хлористоводнева сіль);

5-[5-[4-(бензиламінометил)феніл]-1Н-піразол-3-іламіно]піразин-2-карбонітрилу (наприклад, хлористоводнева сіль);

5-[5-(4-[(S)-1-(4-фторфеніл)етиламіно]метил)-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іламіно]піразин-2-карбонітрилу (наприклад, хлористоводнева сіль);

5-[5-(4-[(R)-1-(4-фторфеніл)етиламіно]метил)-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іламіно]піразин-2-карбонітрилу (наприклад, хлористоводнева сіль);

5-(5-[4-[(4-фторбензиламіно)метил]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іламіно]піразин-2-карбонітрилу (наприклад, хлористоводнева сіль);

5-(5-[2-метокси-4-[(2-морфолін-4-ілетиламіно)метил]феніл]-1Н-піразол-3-іламіно]піразин-2-карбонітрилу (наприклад, хлористоводнева сіль);

(5-[2-метокси-4-[(2-морфолін-4-ілетиламіно)метил]феніл]-1Н-піразол-3-іл)піразин-2-іламіну (наприклад, хлористоводнева сіль);

5-[5-[2-метокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл]-1Н-піразол-3-іламіно]піразин-2-карбонітрилу (наприклад, хлористоводнева сіль);

5-[5-(4-[(1-циклопропанкарбонілпіперидин-4-ілметил)аміно]метил)-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іламіно]піразин-2-карбонітрилу (наприклад, хлористоводнева сіль);

N-[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]метил]циклопропанкарбоксаміду;

5-[5-[2-метокси-4-[(тетрагідропіран-4-іламіно)метил]феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;

5-[5-[2-метокси-4-[[метил(2-морфоліноетил)аміно]метил]феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;

5-[5-[2-метокси-4-(2-морфоліноетиламіно)феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;

5-[5-[4-[1-[2-(диметиламіно)ацетил]-4-піперидил]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-

[illegible]

- карбонітрилу;
 5-[[5-[4-(1-етил-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
 5-[[5-[4-(1-ізопропіл-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 карбонітрилу;
 5 2-[4-[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]-1-
 піперидил]ацетаміду;
 5-[[5-[2-метокси-4-[[метил(тетрагідропіран-4-іл)аміно]метил]феніл]-1H-піразол-3-
 іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
 5-[[5-[4-(4-фтор-1-метил-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 10 карбонітрил;
 5-[[5-[2-метокси-4-(1-метилазетидин-3-іл)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 карбонітрилу;
 5-[[5-[4-(3-фтор-1-метилазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 карбонітрилу;
 15 5-[[5-[5-хлор-2-метокси-4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 карбонітрилу;
 5-[[5-[5-хлор-2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
 5-[[5-[3-хлор-2-метокси-4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 карбонітрилу;
 20 5-[[5-[3-хлор-2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
 метил-5-[[5-[2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбоксилату;
 5-[[5-[2-метокси-4-[(тетрагідрофуран-3-іламіно)метил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 карбонітрилу;
 5-[[5-[2-метокси-4-[[метил(тетрагідрофуран-3-іл)аміно]метил]феніл]-1H-піразол-3-
 25 іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
 5-[[5-[2-метокси-4-(тетрагідропіран-4-ілметиламіно)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 карбонітрилу;
 5-[[5-[2-метокси-4-(тетрагідропіран-4-ілметокси)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 карбонітрилу;
 30 5-[[5-[4-(4-фтор-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
 5-[[5-[4-(3-фторузетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
 5-[[5-[2-метокси-4-[(3R)-1-метилпіролідин-3-іл]оксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 карбонітрилу;
 5-[[5-(2-метокси-4-морфолінофеніл)-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
 35 5-[[5-[4-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
 5-[[5-[4-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 карбонітрилу;
 5-[[5-[2-метокси-4-[(3R)-3-метилпіперазин-1-іл]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 карбонітрилу;
 40 5-[[5-[4-(4-етил-1,4-діазепан-1-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 карбонітрилу;
 5-[[5-[4-(4-ізопропіл-1,4-діазепан-1-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 карбонітрилу;
 5-[[5-[4-(1-етил-4-фтор-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 45 карбонітрилу;
 5-[[5-[4-(4-фтор-1-ізопропіл-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 карбонітрилу;
 5-[[5-[4-(1-етил-3-фтор-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 карбонітрилу;
 50 5-[[5-[4-(3-фтор-1-ізопропіл-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 карбонітрилу;
 5-[[5-[2-метокси-4-[1-(2-метоксіетил)-4-піперидил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 карбонітрилу;
 5-[[5-[4-(етиламінометил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
 55 5-[[5-[4-[(циклопропіламіно)метил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 карбонітрилу;
 5-[[5-[4-[(3R)-3,4-диметилпіперазин-1-іл]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 карбонітрилу;
 5-[[5-[4-[(3R)-4-етил-3-метилпіперазин-1-іл]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-
 60 карбонітрилу;

- 5-[[5-[4-[(3S)-1-ізопропілпіролідін-3-іл]окси-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-[(3R)-1-ізопропілпіролідін-3-іл]окси-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5 5-[[5-[4-[(3R, S),4(R, S))-3-фтор-1-метил-4-піперидил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-(3,3-дифтор-1-метил-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 10 5-[[5-[4-(1-етил-3,3-дифтор-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-[1-(2-гідроксіетил)-4-піперидил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-[[ізопропіл(метил)аміно]метил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 15 5-[[5-[2-метокси-4-(піролідін-1-ілметил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-метокси-4-(морфолінометил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-метокси-4-[(2R)-1-метилпіролідін-2-іл]метокси]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлориду;
- 5-[[5-[2-метокси-4-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]метокси]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлориду;
- 20 5-[[5-[2-метокси-4-(оксазол-4-ілметокси)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-[1-(2-фторетил)-4-піперидил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-метокси-4-[(1-метил-4-піперидил)метиламіно]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 25 5-[[5-[4-[(1-етил-4-піперидил)метиламіно]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-[(1-ізопропіл-4-піперидил)метиламіно]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 30 5-[[5-[2-метокси-4-[(1-метил-4-піперидил)аміно]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-[(1-етил-4-піперидил)аміно]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-[(1-ізопропіл-4-піперидил)аміно]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 35 5-[[5-[2-метокси-4-[(1-метил-4-піперидил)оксиметил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-[(1-етил-4-піперидил)оксиметил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 40 5-[[5-[4-[(1-ізопропіл-4-піперидил)оксиметил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-(2-фтор-6-метокси-4-піперазин-1-ілфеніл)-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-метокси-4-[(2R)-4-метилморфолін-2-іл]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 45 5-[[5-[2-метокси-4-[(2R)-4-етилморфолін-2-іл]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-метокси-4-[(2S)-4-метилморфолін-2-іл]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-метокси-4-[(2S)-4-етилморфолін-2-іл]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 50 5-[[5-(2,6-диметокси-4-піперазин-1-ілфеніл)-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2,6-диметокси-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-[(3R)-3-фторпіролідін-1-іл]метил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 55 5-[[5-[2-метокси-4-[(3S)-3-метоксипіролідін-1-іл]метил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-метокси-4-[(3R)-3-метоксипіролідін-1-іл]метил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 60 5-[[5-[4-[(2R)-1-етилпіролідін-2-іл]метокси]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-

[illegible]

5-[[5-[4-[(3R)-1-етилпіролідін-3-іл]аміно]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;

5-[[5-[4-[(3S)-1-етилпіролідін-3-іл]аміно]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;

5-[[5-[2-метокси-4-[(3S)-3-метилпіперазин-1-іл]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;

5-[[5-[4-[(3R)-3-етилпіперазин-1-іл]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;

5-[[5-[4-[(3S)-3-ізопропілпіперазин-1-іл]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;

5-[[5-[4-[(3R)-3-ізопропілпіперазин-1-іл]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;

5-[[5-[4-(3,3-диметилпіперазин-1-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;

їх солей і таутомерів.

1.99 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.1-1.98 з молекулярною масою аж до 1000, наприклад, менше ніж 750.

1.100 Сполука за варіантом здійснення 1.99 з молекулярною масою менше ніж 700.

1.101 Сполука за варіантом здійснення 1.100 з молекулярною масою менше ніж 650.

1.102 Сполука за варіантом здійснення 1.101 з молекулярною масою менше ніж 600 або менше ніж 550.

1.103 Сполука за варіантом здійснення 1.102 з молекулярною масою менше ніж 530, наприклад, аж до 525.

1.104 Сполука за варіантом здійснення 1.1, яка є зазначеною сполукою в будь-якому з прикладів 1-12 нижче.

1.105 Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1.1-1.104, яка знаходиться у формі солі.

1.106 Сполука за варіантом здійснення 1.105, де сіллю є кислотно-адитивна сіль.

1.107 Сполука за варіантом здійснення 1.105 або за варіантом здійснення 1.106, де сіллю є фармацевтично прийнятна сіль.

Визначення

У даній заявці використовували наступні визначення, якщо не відзначене інше.

Термін "неароматична карбоциклічна або гетероциклічна група" охоплює ненасичені кільцеві системи без ароматичного характеру, частково насичені і повністю насичені карбоциклічні і гетероциклічні кільцеві системи. Терміни "ненасичений" і "частково насичений" відносяться до кілець, причому кільцева(і) структура(и) містить(ять) атоми, які ділять більше одного валентного зв'язку, тобто кільце містить щонайменше один багатократний зв'язок, наприклад, C=C, C≡C або N=C зв'язок. Термін "повністю насичений" відноситься до кілець, в яких немає багатократних зв'язків між кільцевими атомами. Насичені карбоциклічні групи включають в себе циклоалкільні групи, як визначено нижче. Частково насичені карбоциклічні групи включають в себе циклоалкенільні групи, як визначено нижче, наприклад, циклопентеніл, циклогептеніл і циклооктеніл.

Приклади неароматичних гетероциклічних груп включають в себе морфолін, тіоморфолін і її S-оксид і S, S-діоксид, піперидин, N-алкілпіперидини, піперидон, піролідін, піролідон, азетидин, піран (2H-піран або 4H-піран), дигідротіофен, дигідропіран, дигідрофуран, дигідротіазол, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, діоксан, тетрагідропіран, імідазолін, імідазолідинон, оксазолін, тіазолін, 2-піразолін, піразолідин, піперазон, піперазин і N-алкілпіперазини.

Приклади неароматичних карбоциклічних груп включають в себе циклоалканові групи, такі як циклогексил і циклопентил, циклоалкенільні групи, такі як циклопентеніл, циклогексеніл і циклогептеніл.

Використовуваний в даному описі термін "гідрокарбіл" використовували в його стандартному змісті за ІЮПАК щодо фрагментів, що складаються з атомів вуглецю і водню, тобто вуглеводних фрагментів.

На додаток до вуглець-водневих зв'язків гідрокарбільні групи можуть містити один або декілька простих, подвійних або потрійних зв'язків вуглець-вуглець. Гідрокарбільні групи можуть бути ароматичними або неароматичними. Приклади неароматичних гідрокарбільних груп включають в себе алкільні, алкенільні, алкінільні, циклоалкільні, циклоалкенільні, циклоалкілалкільні, циклоалкенілалкільні, циклоалкілалкенільні і циклоалкілалкінільні групи.

Термін "алкіл" охоплює алкільні групи як з нерозгалуженим, так і розгалуженим ланцюгом.

Приклади алкільних груп включають в себе метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил і їх ізомери.

Приклади алкенільних груп включають в себе без обмеження етеніл (вініл), 1-пропеніл, 2-пропеніл (аліл), ізопропеніл, бутеніл, бута-1,4-дієніл, пентеніл і гексеніл.

Приклади алкінільних груп включають в себе без обмеження етинільні і 2-пропінільні (пропаргильні) групи.

5 Прикладами циклоалкільних груп є групи, одержані з циклопропану, циклобутану, циклопентану, циклогексану і циклогептану.

Приклади циклоалкенільних груп включають в себе без обмеження циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклопентадієніл і циклогексеніл.

Прикладами ароматичних гідрокарбільних груп є феніл і нафтил.

10 Приклади галогенових замісників включають в себе фтор, хлор, бром і йод. Фтор і хлор є особливо переважними. При приєднанні до неароматичного фрагменту переважним є фтор.

Солі

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути присутніми в формі солей.

15 Солі (згідно з визначенням у варіантах здійснення 1.105-1.107) являють собою, як правило, солі приєднання кислоти.

Солі можна синтезувати з вихідної сполуки за допомогою загальноприйнятих хімічних способів, таких як способи, що описані в *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. як правило, такі солі можна одержати шляхом реакції сполуки в формі вільної
20 основи з кислотою у воді або в органічному розчиннику, або в суміші їх двох; як правило, використовують неводні середовища, такі як простий ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил.

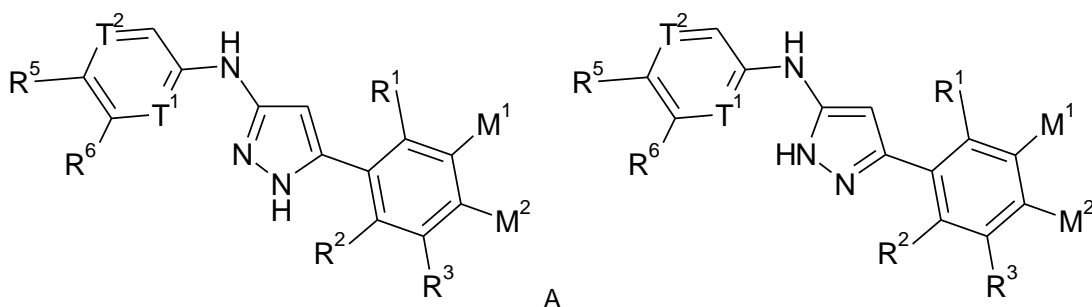
Солі приєднання кислоти (згідно з визначенням в варіанті здійснення 1.106) можуть бути утворені з широкою різноманітністю кислот, як неорганічних, так і органічних. Приклади солей
25 приєднання кислоти включають в себе солі, утворені з кислотою, вибраною з групи, що складається з наступного: оцтова, 2,2-дихлороцтова, адипінова, альгінова, аскорбінова (наприклад, L-аскорбінова), L-аспарагінова, бензолсульфонова, бензойна, 4-ацетамідобензойна, бутанова, (+) камфорна, камфор-сульфонова, (+)-(1S)-камфор-10-сульфонова, капринова, капронова, каприлова, корична, лимонна, цикламова, додецилсірчана,
30 етан-1,2-дисульфонова, етансульфонова, 2-гідроксіетансульфонова, мурашина, фумарова, галактарова, гентизинова, глюкогептонова, D-глюконова, глюкуронова (наприклад, D-глюкуронова), глутамінова (наприклад, L-глутамінова), α-оксоглутарова, гліколева, гіппурова, бромистоводнева, соляна, йодистоводнева, ізетіонова, (+)-L-молочна, (±)-DL-молочна, лактобіонова, малеїнова, яблучна, (-)-L-яблучна, маленова, (±)-DL-мигдальна,
35 метансульфонова, нафталін-2-сульфонова, нафталін-1,5-дисульфонова, 1-гідрокси-2-нафтойна, ніотинова, азотна, олеїнова, оротова, щавелева, пальмітинова, памоева, ортофосфорна, пропіонова, L-піроглутамінова, саліцилова, 4-аміно-саліцилова, себацінова, стеаринова, янтарна, сірчана, дигалова, (+)-L-винна, тіоціанова, п-толуолсульфонова, ундециленова і валеріанова кислоти, а також ацильовані амінокислоти і катіонообмінні смоли.

40 Сольові форми сполук згідно з даним винаходом являють собою, як правило, фармацевтично прийнятні солі, і приклади фармацевтично прийнятних солей обговорюються в Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19. Тим не менше, солі, які не є фармацевтично прийнятними, також можуть бути одержані в якості проміжних форм, які потім можна перетворити в фармацевтично прийнятні солі. Такі не
45 фармацевтично прийнятні сольові форми, які можуть бути застосовні, наприклад, в очищенні або розділенні сполук згідно з даним винаходом, також являють собою частину даного винаходу.

Геометричні ізомери і таутомери

50 Сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати у вигляді ряду різних геометричних ізомерних і таутомерних форм, і посилання на сполуки формули (0) або формули (1) згідно з визначенням у варіантах здійснення 1.0-1.107 включають в себе всі такі форми. Щоб уникнути неоднозначності тлумачення, якщо сполука може існувати в одній з декількох геометричних ізомерних або таутомерних формах, і тільки одна конкретно описана або показана, то всі інші при цьому охоплюються формулою (0) або формулою (1) або їх підгрупами, підкласами,
55 переважними варіантами і прикладами.

Наприклад, сполуки формули (0) можуть існувати в будь-якій або обох таутомерних формах A і B нижче.



Незважаючи на те, що тільки таутомерная форма А показана в зображеннях формули в даній заявці, слід розуміти, що формула (0) і інші формули в даній заявці, як передбачено, охоплюють обидві таутомерні форми.

5 Оптичні ізомери

Якщо сполуки формули містять один або декілька хіральних центрів і можуть існувати в формі двох або більше оптичних ізомерів, посилання на сполуки включають в себе всі їх оптичні ізомерні форми (наприклад, енантіомери, епімери і діастереоізомери), або у вигляді окремих оптичних ізомерів або сумішей (наприклад, рацемічних сумішей), або двох або більше оптичних ізомерів, якщо контекст не вимагає іншого.

Оптичні ізомери можна охарактеризувати і ідентифікувати за їхньою оптичною активністю (тобто як + і – ізомери, або d і l ізомери) або їх можна охарактеризувати в термінах їх абсолютної стереохімії з використанням "R і S" номенклатури, розробленої Каном, Інгольдом, Прелогом, див. Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114, а також див. Cahn, Ingold & Prelog, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1966, 5, 385-415.

Оптичні ізомери можна розділити за допомогою ряду технік, включаючи в себе хіральну хроматографію (хроматографію на хіральній підкладці), і такі техніки добре відомі фахівцям в даній області техніки.

В якості альтернативи хіральної хроматографії оптичні ізомери можна розділити шляхом утворення діастереоізомерних солей з такими хіральними кислотами, як (+)-винна кислота, (-)-пироглутамінова кислота, (-)-ди-толуїл-L-винна кислота, (+)-мигдальна кислота, (-)-яблучна кислота і (-)-камфорсульфонова, розділяючи діастереоізомери за допомогою вибіркової кристалізації, і потім шляхом дисоціації солей з одержанням окремого енантіомера вільної основи.

Якщо сполуки згідно з даним винаходом інсують у вигляді двох або більше оптичних ізомерних форм, один енантіомер в парі енантіомерів може проявляти переваги щодо іншого енантіомера, наприклад, в термінах біологічної активності. Таким чином, при певних обставинах може бути бажаним використовувати в якості терапевтичного засобу тільки один з пари енантіомерів, або тільки один з численної кількості діастереоізомерів. Відповідно, згідно з даним винаходом передбачені композиції, що містять сполуку, що характеризується одним або декількома хіральними центрами, причому щонайменше 55 % (наприклад, щонайменше 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % або 95 %) сполуки формули (0) або формули (1) присутні у вигляді єдиного оптичного ізомера (наприклад, енантіомера або діастереоізомера). Згідно з одним загальним варіантом здійснення 99 % або більше (наприклад, по суті всі) від загальної кількості сполуки формули (0) або формули (1) можуть бути присутніми у вигляді єдиного оптичного ізомера (наприклад, енантіомера або діастереоізомера).

Ізотопи

Сполуки згідно з даним винаходом згідно з визначенням в будь-якому з варіантом здійснення 1.0-1.107 можуть містити одне або декілька ізотопних заміщень, і посилання на конкретний елемент включає у свій об'єм всі ізотопи елемента. Наприклад, посилання на водень включає у свій об'єм ¹H, ²H (D) і ³H (T). Аналогічно, посилання на вуглець і кисень включають у свій об'єм відповідно ¹²C, ¹³C і ¹⁴C і ¹⁶O і ¹⁸O.

Ізотопи можуть бути радіоактивними або не радіоактивними. Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу сполуки не містять радіоактивні ізотопи. Такі сполуки є переважними для терапевтичного застосування. Проте, згідно з іншим варіантом здійснення сполука може містити один або декілька радіоактивних ізотопів. Сполуки, що містять такі радіоактивні ізотопи, можна застосовувати в діагностичному контексті.

Сольвати

Сполуки формули (0) або формули (1) згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107 можуть утворювати сольвати.

Переважні сольвати являють собою сольвати, утворені шляхом вбудовування в структуру в твердому стані (наприклад, кристалічну структуру) сполук згідно з даним винаходом молекул нетоксичного фармацевтично прийнятного розчинника (який нижче називається сольватуєчий розчинник). Приклади таких розчинників включають в себе воду, спирти (такі як етанол, ізопропанол і бутанол) і диметилсульфоксид. Сольвати можна одержати за допомогою рекристалізації сполук згідно з даним винаходом з розчинником або сумішшю розчинників, що містить сольватуєчий розчинник. Чи був утворений сольват або ні в будь-якому конкретному випадку можна визначити, піддаючи кристали сполуки аналізу з використанням добре відомих і стандартних технік, таких як термогравіметричний аналіз (TGE), диференційна скануюча калориметрія (DSC) і рентгеноструктурна кристалографія.

Сольвати можуть являти собою стійхіометричні або не стійхіометричні сольвати.

Особливо переважні сольвати являють собою гідрати, і приклади гідратів включають в себе напівгідрати, моногідрати і дигідрати.

Для більш докладного обговорення сольватів і способів, що використовуються для їх одержання і визначення їх характеристик див. Bryn et al., Solid-State Chemistry of Drugs, Second Edition, опубліковану SSCI, Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3.

Пролікарські засоби

Сполуки формули (0) або формули (1) згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107 можуть бути присутніми в формі пролікарського засобу.

Під терміном "пролікарські засоби" розуміють, наприклад, будь-яку сполуку, яка перетворюється *in vivo* в біологічно активну сполуку формули (0) або формули (1) згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107.

Наприклад деякі пролікарські засоби являють собою складні ефіри активної сполуки (наприклад, фізіологічно прийнятний метаболічно лабільний складний ефір). В ході метаболізму складноєфірна група (-C(=O)OR) відщеплюється, даючи в результаті активний лікарський засіб. Такі складні ефіри можуть бути утворені шляхом естерифікації, наприклад, будь-яких гідроксильних груп у вихідній сполуці, у відповідних ситуаціях, з попереднім прикріпленням захисних груп на будь-які інші реакційно здатні групи, що присутні у вихідній сполуці з наступним зняттям захисних груп при необхідності

Крім того деякі пролікарські засоби активуються ферментативно з одержанням в результаті активної сполуки або сполуки, яка при додатковій хімічній реакції дає на виході активну сполуку (наприклад, як в ADEPT, GDEPT, LIDEPT і т.д.). Наприклад, пролікарський засіб може являти собою похідну цукру або інший глікозидний кон'югат або може являти собою похідну складного ефіру амінокислоти.

Комплекси і клатрати

Крім того, під формулою (0) або формулою (1) або їх підгрупами, підкласами, переважними варіантами і прикладами передбачені комплекси сполук (наприклад, комплекси включення або клатрати з такими сполуками, як циклодекстрини, або комплекси з металами).

Біологічна активність

Сполуки формул (1) та їх підгрупи являють собою сильнодіючі інгібітори Chk-1 і, відповідно, як припускають, є ефективними окремо або в комбінації з різними хіміотерапевтичними засобами або опроміненням для лікування широкого спектра проліферативних порушень.

Переважні сполуки формули (0) або формули (1) являють собою такі сполуки, які характеризуються значеннями IC_{50} , що складають менше ніж 0,1 мкМ щодо кінази Chk-1. Особливо переважні сполуки являють собою такі сполуки, які характеризуються значеннями IC_{50} , що складають менше ніж 0,01 мкМ щодо кінази Chk-1. Ще більш переважні сполуки являють собою такі сполуки, які характеризуються значеннями IC_{50} , що складають менше ніж 0,001 мкМ щодо кінази Chk-1.

Відповідно, згідно з додатковими варіантами здійснення (варіанти здійснення 2.1-2.14) згідно з даним винаходом передбачене наступне:

2.1 Сполука формули (0) або формули (1) згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107 для застосування в медицині або терапії.

2.2 Сполука формули (0) або формули (1) згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107 для застосування в якості інгібітора кінази Chk-1.

2.3 Сполука формули (0) або формули (1) для застосування згідно з визначенням у варіанті здійснення 2.2, причому сполука характеризується значеннями IC_{50} , що складають менше ніж 1 мкМ щодо кінази Chk-1 (наприклад, при визначенні згідно з описаними в даному документі аналізами).

2.4 Сполука формули (0) або формули (1) для застосування згідно з визначенням у варіанті здійснення 2.3, причому сполука характеризується значенням IC_{50} , що складає менше ніж 0,1

мкМ щодо кінази Chk-1.

2.5 Сполука формули (0) або формули (1) для застосування згідно з визначенням у варіанті здійснення 2.3, причому сполука характеризується значенням IC_{50} , що складає менше ніж 0,01 мкМ щодо кінази Chk-1.

5 2.6 Сполука формули (0) або формули (1) для застосування згідно з визначенням у варіанті здійснення 2.3, причому сполука характеризується значенням IC_{50} , що складає менше ніж 0,001 мкМ щодо кінази Chk-1.

2.7 Сполука формули (0) або формули (1) згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107 або 2.3-2.6 для застосування в посиленні терапевтичного ефекту променевої терапії або хіміотерапії в лікуванні такого проліферативного захворювання, як злоякісна пухлина.

10 2.8 Сполука формули (0) або формули (1) згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107 або 2.3-2.6 для застосування в лікуванні такого проліферативного захворювання, як злоякісна пухлина.

15 2.9 Застосування сполуки формули (0) або формули (1) згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107 або 2.3-2.6 для виробництва лікарського засобу для підсилення терапевтичного ефекту променевої терапії або хіміотерапії в лікуванні такого проліферативного захворювання, як злоякісна пухлина.

20 2.10 Застосування сполуки формули (0) або формули (1) згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107 або 2.3-2.6 для виробництва лікарського засобу для лікування такого проліферативного захворювання, як злоякісна пухлина.

2.11 Спосіб профілактики або лікування такого проліферативного захворювання, як злоякісна пухлина, причому спосіб передбачає введення пацієнту в комбінації з променевою терапією або хіміотерапією сполуки формули (0) або формули (1) згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107 або 2.3-2.6.

25 2.12 Спосіб профілактики або лікування такого проліферативного захворювання, як злоякісна пухлина, причому спосіб передбачає введення пацієнту сполуки формули (0) або формули (1) згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107 або 2.3-2.6.

30 2.13 Сполука для застосування, застосування або спосіб згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 2.7-2.12, при яких злоякісна пухлина вибрана з наступного: карциноми, наприклад, карциноми сечового міхура, молочної залози, товстої кишки, нирки, епідермісу, печінки, легені, стравоходу, жовчного міхура, яєчника, підшлункової залози, шлунка, шийки матки, щитовидної залози, передміхурової залози, шлунково-кишкового тракту або шкіри, такі пухлини гемопоетичних тканин, як лейкоз, В-клітинна лімфома, Т-клітинна лімфома, ходжкінська лімфома, неходжкінська лімфома, волохатоклітинна лімфома, або лімфома Беркіта; пухлини гемопоетичних тканин мієлоїдної лінії, наприклад, гострі і хронічні мієлогенні лейкози, мієлодиспластичний синдром або промієлоцитарний лейкоз; фолікулярна злоякісна пухлина щитовидної залози; пухлини мезенхімального походження, наприклад, фібросаркома або рабдоміосаркома; пухлини центральної або периферичної нервової системи, наприклад, астроцитوما, нейробластома, гліома або шваннома; меланома; семінома; тератоканцинома; остеосаркома; пігментна ксеродерма; кератоакантома; фолікулярна злоякісна пухлина щитовидної залози; саркома Юінга або саркома Капоші.

40 2.14 Сполука для застосування, застосування або спосіб згідно з варіантом здійснення 2.13, при яких злоякісна пухлина вибрана з наступного: злоякісна пухлина молочної залози, злоякісна пухлина товстої кишки, злоякісна пухлина легені, злоякісна пухлина яєчника, злоякісна пухлина підшлункової залози, злоякісна пухлина передміхурової залози, гліома, саркома Юінга і лейкоз.

Крім того, передбачено, що інгібітори Chk-1 згідно з даним винаходом можуть бути застосовані в лікуванні пухлин, при яких має місце порушений механізм репарації ДНК або порушений клітинний цикл, наприклад, злоякісної пухлини, при якій мутації (наприклад, в p53) призвели до втрати контрольної точки пошкодження ДНК в G1/S (див. вступний розділ даної заявки). Інгібітори Chk-1 згідно з даним винаходом також можуть бути застосовані в лікуванні RAD17-мутантних пухлин, дефіцитних у відношенні ATM RAD50-мутантних пухлин і анемії Фанконі. Відповідно, згідно з додатковими варіантами здійснення (варіанти здійснення 2.15-2.24) згідно з даним винаходом передбачене наступне:

55 2.15 Сполука для застосування, застосування або спосіб згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 2.7-2.14, при яких злоякісна пухлина являє собою злоякісну пухлину, яка характеризується порушеним механізмом репарації ДНК або порушеним клітинним циклом.

2.16 Сполука для застосування, застосування або спосіб згідно з варіантом здійснення 2.15, при яких злоякісна пухлина являє собою p53-негтивну або p53-мутовану пухлину.

60 2.17 Сполука для застосування, застосування або спосіб згідно з визначенням в будь-якому

з варіантів здійснення 2.7-2.14, при яких злоякісна пухлина являє собою індуковану онкогеном MYC злоякісну пухлину.

2.18 Сполука для застосування, застосування або спосіб згідно з варіантом здійснення 2.16, при яких індукована онкогеном MYC злоякісна пухлина являє собою В-клітинну лімфому, лейкоз, нейробластому, злоякісну пухлину молочної залози або злоякісну пухлину легені.

2.19 Сполука формули (0) або формули (1) згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107 для застосування в лікуванні пацієнта, страждаючого від p53-негативної або p53-мутованої пухлини (наприклад, злоякісної пухлини, вибраної із злоякісної пухлини молочної залози, злоякісної пухлини товстої кишки, злоякісної пухлини легені, злоякісної пухлини яєчника, злоякісної пухлини підшлункової залози, злоякісної пухлини передміхурової залози, гліоми і лейкозу) в комбінації з променевою терапією або хіміотерапією.

2.20 Сполука для застосування згідно з будь-яким з варіантів здійснення 2.7-2.19, причому, на додаток до введення сполуки формули (0) або формули (1) згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107, лікування передбачає введення пацієнту хіміотерапевтичного засобу, вибраного з цитарабіну, етопозиду, гемцитабіну і SN-38.

2.21 Застосування сполуки формули (0) або формули (1) згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107 або 2.3-2.6 для виробництва лікарського засобу для лікування пацієнта, страждаючого від злоякісної пухлини, яка характеризується порушенням механізмом репарації ДНК або порушенням клітинним циклом.

2.22 Застосування згідно з варіантом здійснення 2.21, при якому злоякісна пухлина являє собою p53-негативну або p53-мутовану пухлину.

2.23 Спосіб лікування пацієнта (наприклад, пацієнта-людини), страждаючого від злоякісної пухлини, яка характеризується порушенням механізмом репарації ДНК або порушенням клітинним циклом, причому спосіб передбачає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (0) або формули (1) згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107 або 2.3-2.6.

2.24 Спосіб згідно з варіантом здійснення 2.23, при якому злоякісна пухлина являє собою p53-негативну або p53-мутовану пухлину.

2.25 Сполука для застосування, застосування або спосіб згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 2.7-2.14, при яких злоякісна пухлина являє собою RAD17-мутантну пухлину або дефіцитну у відношенні ATM RAD50-мутантну пухлину.

2.26 Сполука формули (0) або формули (1) згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107 або 2.3-2.6 для застосування в лікуванні анемії Фанконі.

2.27 Застосування сполуки формули (0) або формули (1) згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107 або 2.3-2.6 для виробництва лікарського засобу для лікування анемії Фанконі.

2.28 Спосіб лікування анемії Фанконі у суб'єкта, який має в цьому потребу (наприклад, суб'єкта-людини), причому спосіб передбачає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (0) або формули (1) згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107 або 2.3-2.6.

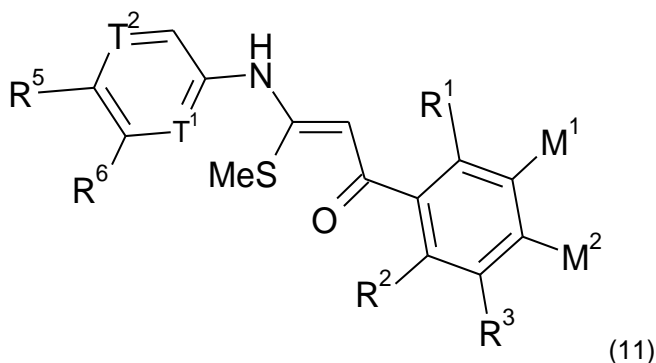
Сполуки-інгібітори Chk-1 згідно з даним винаходом можна використовувати окремо або їх можна використовувати в комбінації з пошкоджуючими ДНК протираковими лікарськими засобами і/або променевою терапією для лікування суб'єктів зі злоякісними пухлинами із множинною лікарською стійкістю. Злоякісна пухлина вважається стійкою до лікарського засобу, якщо вона відновлює нормальну швидкість росту пухлини, піддаючись лікуванню за допомогою лікарського засобу, після того, як пухлина початково відповідала на лікарський засіб. Вважається, що пухлина "відповідає на лікарський засіб", якщо вона проявляє зниження пухлинної маси або зниження швидкості росту пухлини.

Способи одержання сполук формул (0) і (1)

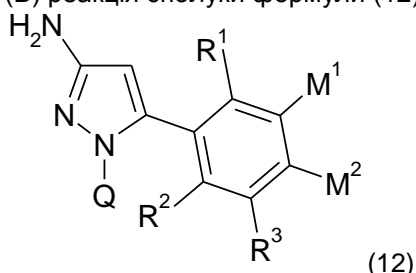
Сполуки формул (0) і (1) можна одержати згідно з синтетичними способами, добре відомими фахівцеві в даній області техніки, і згідно з тим, як описано в даному документі.

Відповідно, згідно з іншим варіантом здійснення (варіанту здійснення 3.1) згідно з даним винаходом передбачений спосіб одержання сполуки згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107, причому спосіб передбачає наступне:

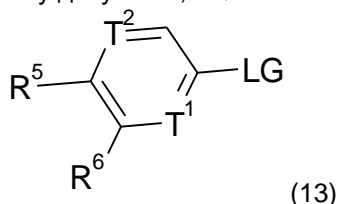
(А) реакція сполуки формули (11):



або її захищеної форми, де R^1 - R^6 , T^1 і T^2 є такими, як визначено вище в даному документі; з гіdraзином з подальшим видаленням будь-яких присутніх захисних груп, при необхідності; або (В) реакція сполуки формули (12):



(або її таутомера з піразольним кільцем), де R^1 - R^3 , M^1 і M^2 є такими, як визначено вище в даному документі, і Q являє собою водень або захисну групу PG; зі сполукою формули (13):



де R^5 і R^6 є такими, як визначено вище в даному документі, і LG являє собою заміщувану групу або такий атом, як бром, у присутності такої основи, як основа гіdрид металу (наприклад, гіdрид натрію), з подальшим видаленням будь-якої захисної групи PG при необхідності; і після цього:

(С) необов'язково перетворення однієї сполуки формули (0) або (1) в іншу сполуку формули (0) або (1).

В формулі (11) атом азоту, що утворює частину фрагмента А в M^1 або M^2 , може бути захищений захисною групою, яка представляє собою аміногрупу. Захисна група, якщо вона присутня, являє собою групу, здатну захищати функціональну аміногрупу від небажаних побічних реакцій, і приклади таких захисних груп добре відомі фахівцям в даній області техніки, див. довідник (Protective Groups in Organic Synthesis (Greene and Wuts), посилання на який приведено нижче.

Особливо переважна захисна група являє собою групу трет-бутоксикарбоніл (Boc). Групу Boc можна легко видалити при необхідності шляхом обробки такою кислотою, як соляна кислота або трифтороцтова кислота.

У варіанті способу (А) реакцію сполуки формули (11) з гіdraзином, як правило, проводять в такому полярному розчиннику, як етанол або водний етанол, в присутності оцтової кислоти, з помірним нагріванням, наприклад, до температури, що складає приблизно 60 °С.

Сполуки формули (11), де R^1 - R^4 , А і R^7 є такими, як визначено в формулі (1), можна одержати за допомогою послідовності реакцій, показаних на схемі 1.

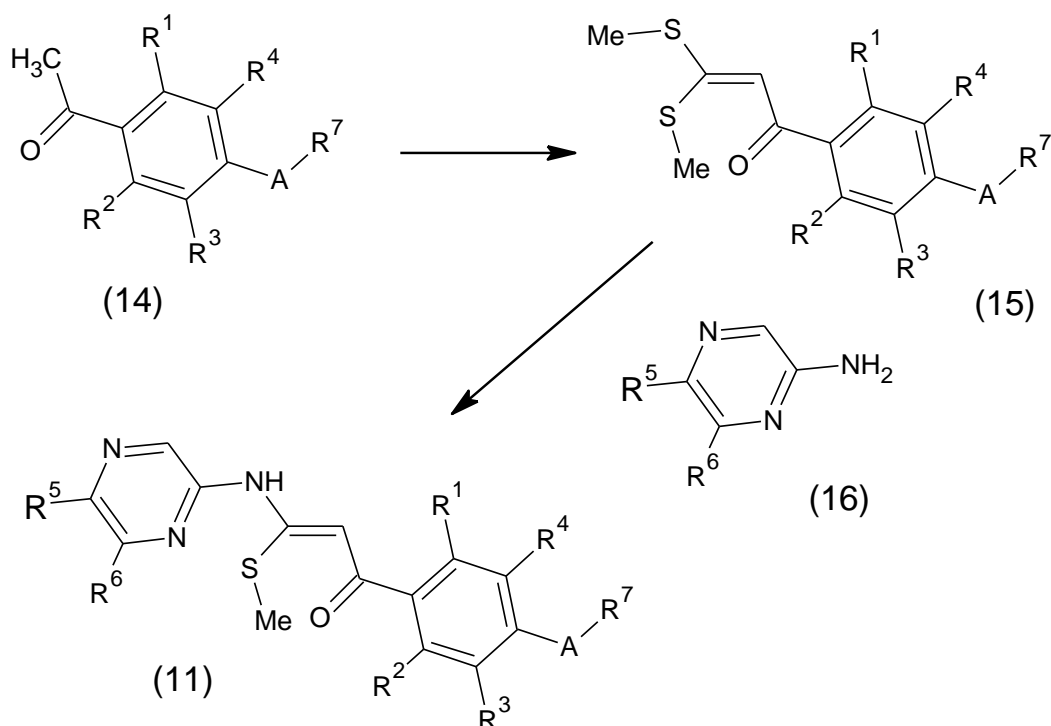


Схема 1

Сполуки формули (14) можна одержати за допомогою способів, описаних нижче в розділі "Приклади" або за допомогою способів, які аналогічні до них. Сполуку формули (14) приводять в реакцію з дисульфідом вуглецю і йодметаном в присутності основи гідриду металу, такого як гідрид натрію, в полярному розчиннику, такому як диметилсульфоксид, THF або DMF з одержанням проміжної сполуки (15). Потім проміжну сполуку (15) приводять в реакцію з амінопіразином (16) в присутності основи гідриду металу (такої як гідрид натрію) в полярному розчиннику, такому як THF з одержанням сполуки (11).

У варіанті способу (B) сполуку формули (12), як правило, приводять в реакцію зі сполукою піразином (13) в присутності основи гідриду металу, такої як гідрид натрію, в непротонному полярному розчиннику, такому як THF. Реакцію, як правило, проводять при низькій температурі, наприклад, приблизно 0 °C. Заміщувана група LG, як правило, являє собою галоген, такий як бром. якщо використовують основу гідрид металу, фрагмент Q переважно являє собою захисну групу PG, таку як група Boc. В якості альтернативи застосуванню такої основи, як гідрид металу, можна використовувати ненуклеофільну (або слабо нуклеофільну) основу, таку як N, N-діізопропілетиламін (DIPEA), в цьому випадку захисна група може бути не включена в піразольне кільце (тобто Q = водень).

Сполуки формули (12), де R¹-R⁴, A і R⁷ є такими, як визначено в формулі (1), і PG являє собою захисну групу, яку можна одержати за допомогою послідовності реакцій, показаних на схемі 2.

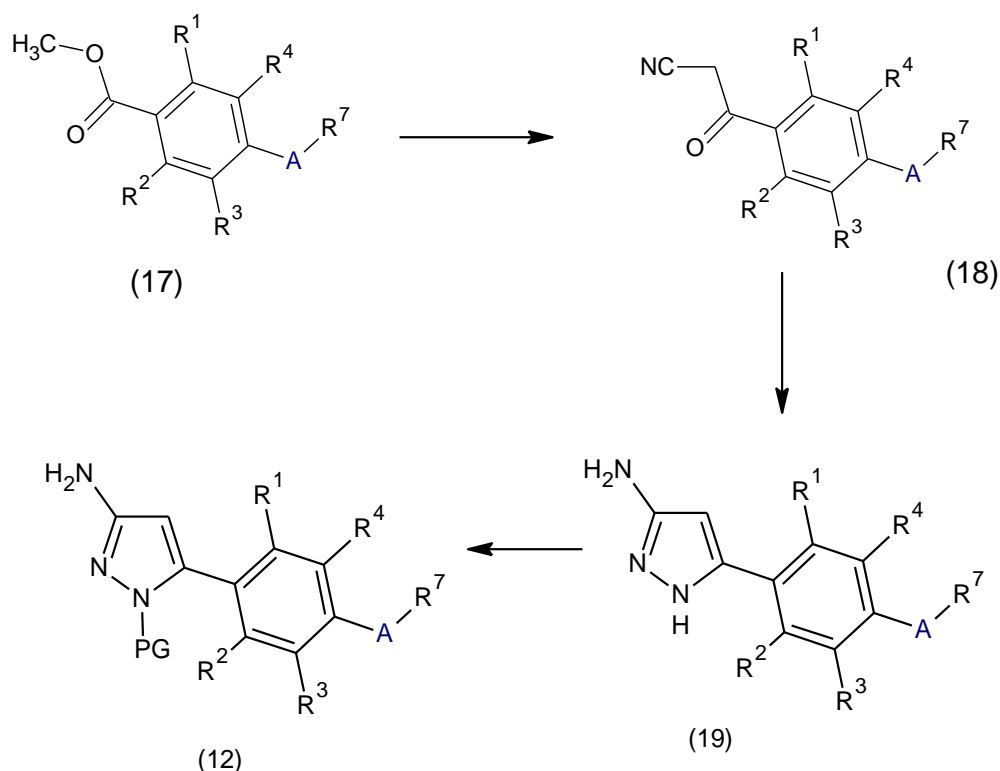


Схема 2

Сполуки формули (17) можна одержати за допомогою способів, описаних нижче в розділі "Приклади" або за допомогою способів, аналогічних до них. Сполуку формули (17) приводять в реакцію з ацетонітрилом у присутності такої основи алкалілітію, як бутиллітію, з одержанням

ціаністої сполуки формули (18). Реакцію, як правило, проводять в інертному, неполярному, апротонному розчиннику, такому як толуол, при низькій температурі, наприклад, приблизно -78 °С.

Ціаністу сполука формули (18) потім приводять в реакцію з гіdraзином в полярному розчиннику, такому як етанол, в присутності оцтової кислоти з одержанням піразолу (19). Атом азоту в 1-положенні піразольного кільця потім захищають за допомогою трет-бутилоксикарбонільної (Вос) захисної групи шляхом реакції з Вос-ангідридом в THF в присутності основи гібриду металу, такої як гібрид натрію, з одержанням піразольної проміжної сполуки (12), де PG являє собою Вос. Реакцію, як правило, проводять при низькій температурі, наприклад, температурі, що складає приблизно 0 °С.

Отримавши одну сполуку формули (0) або (1) або її захищену похідну, її можна перетворити в іншу сполуку формули (0) або (1) за допомогою способів, добре відомих фахівцям в даній області техніки. Приклади синтетических процедур для перетворення однієї функціональної групи в іншу функціональну групу, представлені в таких стандартних текстах, як Advanced Organic Chemistry and Organic Syntheses (див. посилання вище) або Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17, John Wiley, під редакцією Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2).

У багатьох описаних вище реакціях може бути необхідним захистити одну або кілька груп для запобігання того, щоб реакції відбувалися в небажаному положенні на молекулі. Приклади захисних груп і способів захисту і зняття захисту з функціональних груп можна знайти в Protective Groups in Organic Synthesis (T. Greene and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999).

Одержані описаними вище способами сполуки можна виділити і очистити за допомогою будь-яких з різноманітних способів, добре відомих фахівцям у даній області техніки, і приклади таких способів містять у собі рекристалізацію і такі хроматографічні техніки, як колонкова хроматографія (наприклад, флеш-хроматографія) і ВЕРХ.

Багато із синтетичних проміжних сполук формул (11)-(19), описаних вище і у схемах реакцій і прикладах нижче, є новими і самі по собі представляють додатковий аспект даного винаходу.

Фармацевтичні складки

Поряд з тим, що можливо вводити активну сполуку окремо, переважно надавати її у вигляді фармацевтичної композиції (наприклад, складу).

Відповідно, згідно з іншим варіантом здійснення (варіанту здійснення 4.1) згідно з даним

винаходом передбачена фармацевтична композиція, що містить щонайменше одну сполуку формули (0) або формули (1) згідно з визначенням у будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107 разом з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною.

Фармацевтично прийнятна допоміжна речовина може являти собою, наприклад, носій (наприклад, твердий, рідкий або напівтвердий носій), розріджувач або об'ємоутворювальний засіб, гранулюючий засіб, засіб для покриття, зв'язуючий засіб, що сприяє розпадності, засіб, що сприяє ковзанню, консервант, антиоксидант, буферний засіб, суспендуєчий засіб, загусник, ароматизатор, підсолоджувач, засіб, що виправляє смак, або будь-яка інша допоміжна речовина, що традиційно використовується у фармацевтичних композиціях. Приклади допоміжних речовин для різних типів фармацевтичних композицій представлені більш докладно нижче.

Фармацевтичні композиції можуть перебувати в будь-якій формі, що підходить для перорального, парентарального, місцевого, інтраназального, офтальмологічного, вушного, ректального, інтравагінального або трансдермального введення. Якщо композиції передбачені для парентарального введення, вони можуть бути введені в склад для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, інтраперитонеального, підшкірного введення або для прямої доставки в цільовий орган або тканину за допомогою ін'єкції, інфузії або іншого засобу доставки. Доставку можна здійснити за допомогою болюсної ін'єкції, короткострокової інфузії або тривалої інфузії і за допомогою пасивної доставки або за допомогою використання підходящого інфузійного насоса.

Фармацевтичні склади, адаптовані для парентарального введення, містять у собі водні і неводні стерильні ін'єкційні розчини, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні засоби, співрозчинники, суміші органічних розчинників, що утворюють комплекс із циклодекстринами засоби, емульгуючі засоби (для утворення і стабілізації емульсійних складів), компоненти ліпосом для утворення ліпосом, желатиновані полімери для утворення полімерних гелів, протектори для ліофілізації і комбінації засобів, *inter alia*, для стабілізації активного інгредієнта в розчинній формі і забезпечення складу, ізотонічного крові передбаченого реципієнта. Фармацевтичні склади для парентарального введення також можуть приймати форму водних і неводних стерильних суспензій, які можуть містити в собі суспендуєчі засоби і загусники (R. G. Strickly, *Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations*, *Pharmaceutical Research*, Vol 21(2) 2004, p 201-230).

Молекулу лікарського засобу, яка є іонізованою, можна солюбілізувати до необхідної концентрації шляхом регулювання pH, якщо pK_a лікарського засобу достатньо відрізняється від значення pH складу. Прийнятний діапазон являє собою pH 2-12 для внутрішньовенного і внутрішньом'язового введення, але для підшкірного введення діапазон складає pH 2,7-9,0. pH розчину контролюють або за допомогою сольової форми лікарського засобу, сильних кислот/основ, таких як соляна кислота або гідроксид натрію, або за допомогою розчинів буферів, які містять у собі без обмеження буферні розчини, утворені із гліцину, цитрату, ацетату, малеату, сукцинату, гістидину, фосфату, трис(гідроксиметил)амінометану (TRIS) або карбонату.

Комбінацію водяного розчину і розчинного у воді органічного розчинника/поверхнево-активної речовини (тобто співрозчинника) часто використовують в ін'єкційних складах. Розчинні у воді органічні розчинники і поверхнево-активні речовини, що використовуються в ін'єкційних складах, містять у собі без обмеження пропіленгліколь, етанол, поліетиленгліколь 300, поліетиленгліколь 400, гліцерин, диметилацетамід (DMA), N-метил-2-піролідон (NMP; Pharmasolve), диметилсульфоксид (DMSO), солютол HS 15, кремофор EL, кремофор RH 60 і полісорбат 80. Такі склади, як правило, але не завжди, можуть бути розведені перед ін'єкцією.

Пропіленгліколь, ПЕГ 300, етанол, кремофор EL, кремофор RH 60 і полісорбат 80 являють собою повністю органічні розчинники, що змішуються з водою і поверхнево-активні речовини, що використовуються в комерційно доступних ін'єкційних складах, і їх можна використовувати в комбінаціях один з одним. Отримані органічні склади, як правило, розводять щонайменше в 2 рази перед внутрішньовенним болюсом або внутрішньовенною інфузією.

Альтернативно, підвищеною розчинністю у воді можна досягти за допомогою молекулярного комплексоутворення із циклодекстринами.

Склади можуть бути представлені в контейнерах для однократного або багаторазового використання, наприклад, запаяних ампулах і флаконах, і можуть зберігатися у висушеному сублімації (ліофілізованому) стані, який вимагає лише додавання стерильного рідкого носія, наприклад, води для ін'єкцій, безпосередньо перед використанням.

Фармацевтичний склад можна одержати шляхом ліофілізації сполуки формули (0) або формули (1) або її солі приєднання кислоти. Ліофілізація відноситься до процедури

сублімаційного сушіння композиції. Отже, сублімаційне сушіння і ліофілізацію використовують у даному документі як синоніми. Типовий спосіб являє собою наступне: сполуку солюбілізують і отриманий склад просвітлюють, стерильно фільтрують і асептично переносять у контейнери, що підходять для ліофілізації (наприклад, флакони). У випадку флаконів, вони частково закриваються ліофілізованими пробками. Склад можна охолодити для заморожування і піддати ліофілізації при стандартних умовах і потім герметично закрити з утворенням стабільного, сухого ліофільного складу. Композиція, як правило, буде характеризуватися низьким залишковим вмістом води, наприклад, менше ніж 5 %, наприклад, менше ніж 1 % за масою на підставі маси ліофільного складу.

Ліофілізований склад може містити інші допоміжні речовини, наприклад, загусники, диспергуючі засоби, буфери, антиоксиданти, консерванти і регулятори тоничності. Типові буфери містять у собі фосфат, ацетат, цитрат і гліцин. Приклади антиоксидантів містять у собі аскорбінову кислоту, бісульфіт натрію, метабісульфіт натрію, моногіцерол, тіосечовину, бутильованих гідрокситолуол, бутильований гідроксиланізол і солі етилендіамінтетраацетової кислоти. Консерванти можуть містити в собі бензойну кислоту і її солі, сорбінову кислоту і її солі, складні алкілефіри пара-гідроксibenзойної кислоти, фенол, хлорбутанол, бензиловий спирт, тимеросал, хлорид бензалконію і хлорид цетилпіридинію. Згадані раніше буфери, а також декстрозу і хлорид натрію можна використовувати для регулювання тоничності при необхідності.

Об'ємоутворювальні засоби, як правило, використовують у технології ліофілізації для полегшення проведення способу і/або забезпечення об'єму і/або механічної цілісності ліофілізованої таблетки. Об'ємоутворювальний засіб означає вільно розчинний у воді, твердий дисперсний розріджувач, який при спільній ліофілізації зі сполукою або її сіллю забезпечує фізично стабільну ліофілізовану таблетку, більш оптимальний процес сублімаційного сушіння і швидке і повне розведення. Об'ємоутворювальний засіб також можна використовувати для того, щоб зробити розчин ізотонічним.

Розчинний у воді об'ємоутворювальний засіб може являти собою будь-який з фармацевтично прийнятних інертних твердих матеріалів, типово використовуваних для ліофілізації. Такі об'ємоутворювальні засоби містять у собі, наприклад, такі цукри, як глюкоза, мальтоза, сахароза і лактоза; такі багатоатомні спирти, як сорбіт або маніт; такі амінокислоти, як гліцин; такі полімери, як полівінілпіролідон; і такі полісахариди, як декстран.

Співвідношення маси об'ємоутворювального засобу до маси активної сполуки, як правило, перебуває в межах діапазону приблизно 1 до приблизно 5, наприклад, приблизно 1 до приблизно 3, наприклад, у діапазоні приблизно 1 до 2.

Альтернативно вони можуть бути представлені в розчині, з якого можуть бути концентровані і герметично запаяні в підходящий флакон. Стерилізацію лікарської форми можна здійснити за допомогою фільтрації або шляхом автоклавування флаконів і їх вмісту на відповідних стадіях способу одержання складу. Склад, що поставляється може потребувати додаткового розведення або приготування перед доставкою, наприклад, розведення в підходящих стерильних інфузійних пакетах.

Приготовлені для негайного приймання ін'єкційні розчини і суспензії можна одержати зі стерильних порошків, гранул і таблеток.

Згідно з одним переважним варіантом здійснення даного винаходу фармацевтична композиція перебуває у формі, що підходить для внутрішньовенного введення, наприклад, за допомогою ін'єкції або інфузії.

Згідно з іншим переважним варіантом здійснення фармацевтична композиція перебуває у формі, що підходить для підшкірного (п/ш, або s.c.) введення.

Фармацевтичні лікарські форми, що підходять для перорального введення, містять у собі таблетки, капсули, капсулоподібні таблетки, пігулки, льодяники, сиропи, розчини, порошки, гранули, еліксири і суспензії, сублінгвальні таблетки, облатки або пластири і буккальні пластири.

Фармацевтичні композиції, що містять сполуку формули (I), можуть бути складені згідно з відомими техніками, див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA.

Таким чином, композиції таблеток можуть містити однократне дозування активної сполуки разом з інертним розріджувачем або носієм, таким як цукор або цукровий спирт, наприклад, лактоза, сахароза, сорбіт або маніт; і/або нецукровий розріджувач, такий як карбонат натрію, фосфат кальцію, карбонат кальцію, або целюлоза або її похідні, такі як метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, і крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль. Таблетки також можуть містити такі стандартні інгредієнти, як зв'язуючі і гранулюючі засоби, такі як полівінілпіролідон, що сприяють розпадаваності засобу (наприклад, що піддаються

розбухання поперечно-зшиті полімери, такі як перехресно-зшита карбоксиметилцелюлоза), засоби, що сприяють ковзанню (наприклад, стеарати), консерванти (наприклад, парабени), антиоксиданти (наприклад, BHT), буферні засоби (наприклад, фосфатні або цитратні буфери) і шипучі засоби, такі як суміші цитрату і бікарбонату. Такі допоміжні речовини добре відомі і немає необхідності обговорювати їх докладно в даному документі.

Склади капсул можуть являти собою тверді желатинові або м'які желатинові капсули і можуть містити активний компонент у твердій, напівтвердій або рідкій формі. Желатинові капсули можуть бути утворені з їх тваринного желатину або його синтетичних або рослинних еквівалентів.

Тверді лікарські форми (наприклад, таблетки, капсули і т.д.) можуть містити оболонку або не містити її, але, як правило, містять оболонку, наприклад, захисну плівкову оболонку (наприклад, віск або лак) або контролюючу вивільнення оболонку. Оболонку (наприклад, полімер типу Eudragit™) можна розробити для вивільнення активного компонента в необхідному місці в межах шлунково-кишкового тракту. Таким чином, оболонка може бути обрана так, щоб розпадатися за певних умов pH у межах шлунково-кишкового тракту, тим самим селективно вивільняючи сполуку в шлунку або в клубовій кишці або дванадцятипалій кишці.

Замість або на додаток до оболонки лікарський засіб може бути наданий у твердій матриці, що містить контролюючий засіб, що вивільняє, наприклад засіб, що сповільнює вивільнення, який може бути адаптований для селективного вивільнення при умовах мінливої кислотності або основності в шлунково-кишковому тракті. Альтернативно, матеріал матриці або сповільнювана вивільнення оболонка може приймати форму полімеру, що піддається ерозії (наприклад, полімеру малеїнового ангідриду), який по суті безупинно зазнає ерозії під час проходження лікарської форми через шлунково-кишковий тракт. В якості додаткової альтернативи активну сполуку можна ввести в склад системи доставки, яка забезпечує осмотичний контроль вивільнення сполуки. Осмотичне вивільнення і інші склади відстроченого або вповільненого вивільнення можна одержати згідно зі способами, добре відомими фахівцями в даній області техніки.

Сполуку формули (0) або формули (1) згідно з визначенням у будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107 або її пролікарський засіб можна ввести в склад з носієм і ввести у формі наночастинок. Наночастинок забезпечують можливість прямого проникнення в клітину. Системи доставки лікарського засобу у вигляді наночастинок описані в "Nanoparticle Technology for Drug Delivery", за редакцією Ram B Gupta and Uday B. Kompella, Informa Healthcare, ISBN 9781574448573, опублікованої 13 березня 2006 р. Наночастинок для доставки лікарського засобу також описані в J. Control. Release, 2003, 91 (1-2), 167-172 і в Sinha et al., Mol. Cancer Ther. August 1, (2006) 5, 1909.

Фармацевтичні склади можуть бути надані пацієнтові в "упакуваннях для пацієнтів", що містять повний курс лікування в окремому впакуванні, як правило, блістерному впакуванню. Впакування для пацієнтів характеризуються перевагою в порівнянні із традиційними прописаними лікарськими засобами в тому, що фармацевт відбирає фармацевтичний засіб для пацієнта з поставки без впакування, при цьому пацієнт завжди має доступ до листка-вкладишу в впакуванні, що міститься в впакуванні для пацієнта, який, як правило, відсутній у прописаному пацієнту лікарському засобі. Було показано, що наявність листка-вкладиша в впакуванні поліпшує дотримання пацієнтом інструкцій лікаря.

Композиції для місцевого застосування містять у собі мазі, креми, спреї, пластири, гелі, рідкі краплі і вкладиші (наприклад, внутрішні вкладиші). Такі композиції можна скласти згідно з відомими способами.

Композиції для парентерального введення, як правило, представлені у вигляді стерильних водних або масляних розчинів або тонкодисперсних суспензій або можуть бути представлені у формі дрібнодисперсного стерильного порошку для розведення безпосередньо перед застосуванням за допомогою стерильної води для ін'єкції.

Приклади складів для ректального або інтравагінального введення містять у собі песарії і супозиторії, які, наприклад, можуть бути утворені з матеріалу, пресованого в певну форму або воскоподібного матеріалу, що містить активну сполуку.

Композиції для введення за допомогою інгаляції також можуть приймати форму інгаляційних порошкоподібних композицій або рідких або порошкоподібних спреїв, і їх можна вводити в стандартній формі з використанням пристроїв порошкових інгаляторів або пристроїв для дозування аерозолів. Такі пристрої є добре відомими. Для введення за допомогою інгаляції порошкоподібні склади, як правило, містять активну сполуку разом з інертним твердим порошкоподібним розріджувачем, таким як лактоза.

Сполуки формули (0) або формули (1), як правило, будуть присутні в одиничній лікарській

формі і, таким чином, будуть, як правило, містити достатню кількість сполуки для забезпечення необхідного рівня біологічної активності. Наприклад, склад може містити від 1 нг до 2 г активного інгредієнта, наприклад, від 1 нг до 2 мг активного інгредієнта. У межах зазначеного діапазону конкретні піддіапазони сполуки являють собою 0,1 мг - 2 г активного інгредієнта (більш типово 10 мг - 1 г, наприклад, 50 мг - 500 мг), або 1 мкг - 20 мг (наприклад, 1 мкг - 10 мг, наприклад, 0,1 мг - 2 мг активного інгредієнта).

Для пероральних композицій одинична лікарська форма може містити 1 мг - 2 г, більш типово 10 мг - 1 г, наприклад, 50 мг - 1 г, наприклад, 100 мг - 1 г активної сполуки.

Активну сполуку будуть вводити пацієнту, який має в цьому потребу (наприклад, пацієнту-людині або пацієнту-тварині) у кількості, достатній для досягнення необхідного терапевтичного ефекту.

Способи лікування

Передбачено, що сполуки формули (0) або формули (1) згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107 згідно із представленим в даному документі визначенням будуть застосованими або окремо, або в комбінованій терапії з хіміотерапевтичними засобами (засобами, що особливо пошкоджують ДНК) або променевою терапією в профілактиці або лікуванні діапазону проліферативних захворювань або станів. Приклади таких захворювань і станів представлені вище.

Сполуки формули (0) або формули (1), незалежно від того, чи вводять їх окремо або в комбінації з засобами, що пошкоджують ДНК і іншими протираковими засобами і видами терапії, як правило, вводять суб'єктові, що має потребу в такому введенні, наприклад, пацієнту-людині або пацієнту-тварині, переважно людині.

Згідно з іншим варіантом здійснення даного винаходу, варіанту здійснення 5.1, передбачена комбінація сполуки формули (0) або формули (1) згідно з визначенням у будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107 разом з іншим хіміотерапевтичним засобом, наприклад, протираковим лікарським засобом.

Приклади хіміотерапевтичних засобів, які можна вводити разом зі сполуками формули (0) або формули (1) згідно з визначенням у будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107, містять у собі наступне:

- Інгібітори топоізомерази I
- Антиметаболіти
- Засоби націленої дії на тубулін
- Інгібітори зв'язуючих ДНК засобів і топоізомерази II
- Алкілюючі засоби
- Моноклональні антитіла
- Антигормони
- Інгібітори передачі сигналів
- Інгібітори протеасоми
- ДНК-метилтрансферази
- Цитокіни і ретиноїди
- Індуковані гіпоксією пошкоджуючі ДНК засоби (наприклад, тирапазамін, ТН-302)

Конкретні приклади хіміотерапевтичних засобів, які можна вводити в комбінації зі сполуками формули (0) або формули (1) згідно з визначенням в будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107, включають в себе наступне:

- такі азотисті іприти, як хлорметин, циклофосфамід, іфосфамід, мелфалан і хлорамбуцил;
- такі нітрозосечовини, як кармустин, ломустин і семустин;
- такі сполуки етиленіміну/метилмеламіну, як триетиленмеламін, триетилентіофосфорамід і гескаметилмеламін;
- такі алкілсульфонати, як бусульфан;
- такі триазини, як дакарбазин
- такі антиметаболіти, як фолати, метотрексат, триметрексат, 5-фторурацил, фтордезоксіуридин, гемцитабін, цитозинарабінозид, 5-азацитидин, 2,2'-дифтордезоксцитидин, 6-меркаптопурин, 6-тіогуанін, азатіоприн, 2'-дезоксикоформіцин, еритрогідроксидоніл-аденин, флударбін фосфат і 2-хлордезоксиденозин;
- такі інгібітори топоізомерази I типу, як камптотецин, топотекан і іринотекан;
- такі інгібітори топоізомерази II типу, як епіподофілотоксини (наприклад, етопозид і теніпозид);
- такі антимітотичні лікарські засоби, як паклітаксел, таксотер, алкалоїди барвинка (наприклад, вінбластин, вінкрестин, вінорелбін) і естрамустин (наприклад, естрамустин фосфат);

такі антибіотики, як актиноміцин D, дауноміцин (рубідоміцин), доксорубіцин (адриаміцин), мітоксантрон, ідарубіцин, блеоміцин, мітраміцин, мітоміцин C і дактиноміцин;

такі ферменти, як L-аспарагіназа;

5 такі цитокіни і модифікатори біологічної відповіді, як інтерферон (α , β , γ), інтерлейкін-2G-CSF і GM-CSF;

такі ретиноїди, як похідні ретиноєвої кислоти (наприклад, бексаротен);

такі радіосенсибілізатори, як метронідазол, місонідазол, десметилмісонідазол, пимонідазол, етанідазол, німоразол, нікотинамід, 5-бромдезоксіурин, 5-йоддезоксіурин і бромдезоксцитидин;

10 такі сполуки платини, як цисплатин, карбоплатин, спіроплатин, іпроплатин, оннаплатин, тетраплатин і оксаліплатин;

такі антраценедіони, як мітоксантрон;

такі сечовини, як гідроксисечовина;

такі похідні гідразину, як N-метилгідразин і прокарбазин;

15 такі адренокортикальні супресивні засоби, як мітотан і аміноглутетимід;

такі аденокортикостероїди і антагоністи, як преднізон, дексаметазон і аміноглутетимід;

такі прогестини, як гідроксипрогестерон (наприклад, гідроксипрогестерон капроат), медроксипрогестерон (наприклад, медроксипрогестерон ацетат) і мегестрол (наприклад, мегестрол ацетат);

20 такі естрогени, як діетилстилбестрол і етинілестрадіол;

такі антиестрогени, як тамоксифен;

такі андрогени, як тестостерон (наприклад, тестостерон пропіонат) і флуоксимемстерон;

такі антиандрогени, як флутамід і леупролід;

такі нестероїдні антиандрогени, як флутамід; і

25 такі інгібітори передачі сигналів, як інгібітори PARP [наприклад, розкриті в Cancer Res.; 66: (16)], інгібітори Mek [наприклад, розкриті в Blood. 2008 September 15; 112(6): 2439–2449], інгібітори фарнезилтрансфери [наприклад, розкриті в Blood. 2005 Feb 15; 105(4):1706–16], інгібітори wee1 [наприклад, розкриті в Haematologica 2013.093187 (попередня електронна публікація)], інгібітори рапаміцину і Src [наприклад, розкриті в Blood. 2011 Feb 10; 117(6):1947–57].

30 Приклади хіміотерапевтичних засобів, які можна використовувати в комбінації зі сполуками-інгібіторами Chk-1 згідно з варіантами здійснення 1.0-1.107 згідно із представленим в даному документі визначенням, включають в себе хіміотерапевтичні засоби, розкриті в Blasina et al., Mol. Cancer Ther., 2008, 7(8), 2394-2404, Ashwell et al., Clin. Cancer Res., 2008, 14(13), 4032-4037, Ashwell et al., Expert Opin. Investig. Drugs, 2008, 17(9), 1331-1340, Trends in Molecular Medicine February 2011, Vol. 17, No. 2 і Clin Cancer Res; 16(2) January 15, 2010.

Конкретні приклади хіміотерапевтичних засобів, які можна використовувати в комбінації зі сполуками-інгібіторами Chk-1 згідно з варіантами здійснення 1.0-1.107 згідно із представленим в даному документі визначенням, включають в себе антиметаболіти (такі як капецитабін, цитарабін, флударабін, гемцитабін і пеметрексед), інгібітори топоізомерази-I (такі як SN38, топотекан, іринотекан), сполуки платини (такі як карбоплатин, оксаліплатин і цисплатин), інгібітори топоізомерази-II (такі як даунорубіцин, доксорубіцин і етопозид), інгібітори тимідилатсинтази (такі як 5-фторурацил), мітотичні інгібітори (такі як доцетаксел, паклітаксел, вінкристин і вінорелбін) і алкілюючі засоби (такі як мітоміцин C).

45 Додатковий набір хіміотерапевтичних засобів, які можна використовувати в комбінації зі сполуками-інгібіторами Chk-1 згідно з варіантами здійснення 1.0-1.107 згідно із представленим в даному документі визначенням, включає в себе засоби, які індують зупинені реплікативні вилки (див. Ashwell et al., Clin. Cancer Res., вище), і приклади таких сполук включають в себе гемцитабін, 5-фторурацил і гідроксисечовину.

50 Сполуки згідно з даним винаходом і комбінації з хіміотерапевтичними засобами або променевою терапією, як розкрито вище, можна вводити протягом тривалого періоду часу для підтримки сприятливих терапевтичних ефектів або можна вводити тільки протягом короткого періоду часу. Альтернативно, їх можна вводити імпульсним або безперервним способом.

55 Сполуки згідно з даним винаходом будуть вводити в ефективній кількості, тобто кількості, яка є ефективною для здійснення потрібного терапевтичного ефекту або окремо (в монотерапії), або в комбінації з одним або декількома хіміотерапевтичними засобами або променевою терапією. Наприклад, "ефективна кількість" може являти собою кількість сполуки, яку при введенні окремо або разом з пошкоджуючим ДНК лікарським засобом або іншим протираковим лікарським засобом суб'єкту, який страждає від злоякісної пухлини, сповільнює ріст пухлини, полегшує симптоми захворювання і/або збільшує тривалість життя. Більш конкретно, при

використанні в комбінації з променевою терапією, з пошкоджуючим ДНК лікарським засобом або іншим протираковим лікарським засобом ефективна кількість інгібітора Chk-1 згідно з даним винаходом являє собою кількість, при якій досягається більша відповідь, коли інгібітор Chk-1 вводять разом з пошкоджуючим ДНК протираковим лікарським засобом і/або променевою терапією, у порівнянні з тим, коли пошкоджуючий ДНК протираковий лікарський засіб і/або променеву терапію вводять окремо. При використанні в якості комбінованої терапії "ефективна кількість" пошкоджуючої ДНК лікарського засобу і/або "ефективну" дозу опромінення вводять суб'єкту, яка являє собою кількість, при якій в нормі досягаються протиракові ефекти. Інгібітори Chk-1 згідно з даним винаходом і пошкоджуючий ДНК протираковий лікарський засіб можна вводити разом суб'єкту у вигляді частини однієї і тієї самої фармацевтичної композиції або альтернативно у вигляді окремих фармацевтичних композицій.

При введенні у вигляді окремих фармацевтичних композицій інгібітор Chk-1 згідно з даним винаходом і пошкоджуючий ДНК протираковий лікарський засіб (і/або променеву терапію) можна вводити одночасно або в різні моменти часу за умови, що зберігається посилюючий ефект інгібітора Chk-1.

Згідно з одним варіантом здійснення сполуку згідно з будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.107 згідно із представленим в даному документі визначенням вводять до (наприклад, аж до за 8 год., або за 12 год., або аж до одного дня до) введення пошкоджуючого ДНК протиракового лікарського засобу.

Згідно з іншим варіантом здійснення сполуку згідно з будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.107 згідно із представленим в даному документі визначенням вводять після (наприклад, аж до через 8 год., або аж до через 12 год., або аж до через 24 год., або аж до через 30 год., або аж до через 48 год., після) введення пошкоджуючого ДНК протиракового лікарського засобу. Згідно з іншим варіантом здійснення першу дозу сполуки згідно з будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.107 згідно із представленим в даному документі визначенням вводять через один день після введення пошкоджуючого ДНК протиракового лікарського засобу і другу дозу зазначеної сполуки вводять через два дні після введення пошкоджуючого ДНК протиракового лікарського засобу.

Згідно з додатковим варіантом здійснення першу дозу сполуки згідно з будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.107 згідно із представленим в даному документі визначенням вводять через один день після введення пошкоджуючого ДНК протиракового лікарського засобу, другу дозу зазначеної сполуки вводять через два дні після введення пошкоджуючого ДНК протиракового лікарського засобу і третью дозу зазначеної сполуки вводять через три дні після введення пошкоджуючого ДНК протиракового лікарського засобу.

Конкретні режими введення доз, що передбачають введення сполуки згідно з будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.107 згідно із представленим в даному документі визначенням і пошкоджуючого ДНК протиракового лікарського засобу, можуть являти собою такі режими, як представлені в міжнародній патентній публікації № WO2010/118390 (Array Biopharma), вміст якої включений в даний документ за допомогою посилання.

Кількість сполуки-інгібітора Chk-1 згідно з даним винаходом і (у випадку комбінованої терапії) пошкоджуючого ДНК протиракового лікарського засобу, і доза опромінення, що вводять суб'єкту, будуть залежати від природи і ефективності пошкоджуючого ДНК протиракового лікарського засобу, типу і важкості захворювання або стану і таких характеристик суб'єкта, як загальний стан здоров'я, вік, стать, маса тіла і переносимість лікарських засобів. Фахівець в даній області техніки зможе визначити відповідні дозування в залежності від зазначених і інших факторів. Ефективні дозування для традиційно використовуваних протиракових лікарських засобів і променевої терапії добре відомі фахівцям в даній області техніки.

Типова щоденна доза сполуки формули (0) або формули (1), незалежно від того, чи вводять її окремо у вигляді монотерапії або в комбінації з пошкоджуючим ДНК протираковим лікарським засобом, може перебувати в діапазоні від 100 пг-100 мг на кг маси тіла, більш типово 5 нг-25 мг на кг маси тіла і більш типово 10 нг-15 мг на кг маси тіла (наприклад, 10 нг-10 мг і більш типово 1 мкг на кг-20 мг на кг, наприклад, 1 мкг-10 мг на кг) на кг маси тіла, хоча більші або нижчі дози можна вводити за необхідності. Сполуку можна вводити щоденно або повторно, наприклад, кожні 2, або 3, або 4, або 5, або 6, або 7, або 10 або 14, або 21, або 28 днів.

Проте, в остаточному підсумку, кількість сполуки, що вводиться і тип використовуваної композиції будуть погоджені із природою захворювання або фізіологічного стану пацієнта, який потребує лікування, і будуть визначені на розсуд лікуючого лікаря.

Способи визначення діагнозу

Перед введенням сполуки формули (0) або формули (1) згідно з визначенням у будь-якому з варіантів здійснення 1.0-1.107 пацієнта можуть піддати скринінгу для визначення того, чи буде

злоякісна пухлина, якою страждає або може страждати пацієнт, бути злоякісною пухлиною, яка чутлива до лікування або за допомогою сполуки-інгібітора кінази Chk-1, або за допомогою комбінації хіміотерапевтичного засобу (такого як пошкоджуючий ДНК засіб) і сполуки-інгібітора кінази Chk-1.

5 Більш конкретно, пацієнта можуть піддати скринінгу для визначення того, чи характеризується злоякісна пухлина, якою страждає або може страждати пацієнт, порушеним механізмом репарації ДНК або порушеним клітинним циклом, наприклад, порушеним клітинним циклом внаслідок мутації p53, або являє собою p53-негативну злоякісну пухлину.

10 Злоякісні пухлини, які характеризуються мутаціями p53 або відсутністю p53, можна ідентифікувати, наприклад, за допомогою способів, описаних в Allred et al., J. Nat. Cancer Institute, Vol. 85, No. 3, 200-206 (1993), і способів, описаних у статтях, перерахованих у вступному розділі даної заявки. Наприклад, білок p53 можна виявити за допомогою імуногістохімічних способів, таких як імунне фарбування.

15 Діагностичні дослідження, як правило, проводять на біологічному зразку, вибраному з біоптатів пухлини, зразків крові (виділення і збагачення облучених пухлинних клітин), біплатів калу, мокротиння, хромосомного аналізу, плевральної рідини, перитонеальної рідини або сечі.

20 На додаток до p53, мутації інших факторів репарації ДНК, таких як RAD17, RAD50 і представники комплементуючої групи анемії Фанконі, можуть бути прогностичними відносно відповіді на інгібітори Chk1 окремо або в комбінації з хіміотерапією. Злоякісні пухлини, які містять мутації в зазначених шляхах репарації ДНК, можна ідентифікувати за допомогою аналізу послідовностей ДНК тканинного біоптату пухлини або циркулюючої пухлинної ДНК (ctDNA) або у випадку анемії Фанконі шляхом оцінки утвору вогнищ ДНК у зразках пухлинних біоптатів з використанням антитіла до FANCD2, як описано в Duan et al., Frontiers in Oncology vol.4, 1-8 (2014).

25 Таким чином, сполуки згідно з будь-яким з варіантів здійснення 1.0-1.107 можна використовувати для лікування представників субпопуляції пацієнтів, яких піддали скринінгу (наприклад, шляхом дослідження одного або декількох біологічних зразків, взятих у зазначених пацієнтів) і виявили, що вони страждають від злоякісної пухлини, що характеризується мутацією p53, або p53-негативної злоякісної пухлини або злоякісної пухлини, що містить мутацію RAD17 або RAD50 або мутацію в представнику комплементуючої групи анемії Фанконі.

Приклади

Даний винахід буде презентований без обмеження за допомогою посилання на конкретні варіанти здійснення, описані в наступних прикладах.

У прикладах використовували наступні аббревіатури.

- 35 ACN ацетонітрил
 Ac₂O оцтовий ангідрид
 AcOH оцтова кислота
 AIBN азобісизобутиронітрил
 AlCl₃ хлорид алюмінію
 40 Водн. водний
 Boc₂O ди-трет-бутилдикарбонат
 BINAP 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил
 DAST діетиламіносірки трифторид
 DCM дихлорметан
 45 DEAD діетилазодикарбоксилат
 DIPEA діізопропілетиламін
 DMF диметилформамід
 DMSO диметилсульфоксид
 EDCI 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід
 50 Et₃N триетиламін
 Et₂O діетиловий ефір
 EtOAc етилацетат
 EtOH етанол
 HCl хлороводень
 55 BPERX високоефективна рідинна хроматографія
 PXMC рідинна хроматографія-мас-спектроскопія
 LiHMDS біс(триметилсиліл)амід літію
 MeCN ацетонітрил
 MeOH метанол
 60 Мезил метансульфоніл

- NaBH₄ боргидрид натрію
 NaBH(АсО)₃ триацетоксиборгидрид натрію
 NaH гідрид натрію
 NaHCO₃ гідрокарбонат натрію
 5 NaOH гідроксид натрію
 Na₂SO₄ сульфат натрію
 NBS N-бромсукцинимід
 NH₃ аміак
 NH₄Cl хлорид амонію
 10 ЯМР ядерний магнітний резонанс
 PdCl₂(dppf).DCM [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), комплекс 3

дихлорметаном

- TBAF тетрабутиламонію фторид
 TBDMS трет-бутилдиметилсиліл
 15 THF тетрагідрофуран
 TMOA триметилортоацетат
 TMS триметилсиліл

Спектри протонного магнітного резонансу (¹H ЯМР) реєстрували на пристрої Bruker 400, який працює при 400 МГц, в DMSO-d₆ або MeOH-d₄ (як відзначено) при 27 °С, якщо не відзначене інше і було повідомлене наступне: хімічний зсув δ/ppm (мультиплетність, де s=синглет, d=дублет, dd, подвійний дублет, t=триплет, q=квартет, m=мультиплет, br=широкий, число протонів). Залишковий протонний розчинник використовували в якості внутрішнього стандарту.

20 Аналізи рідинної хроматографії і мас-спектроскопії проводили з використанням системи і умов експлуатації, викладених нижче. Якщо присутні атоми з різними ізотопами і зазначена одинична маса, то маса, зазначена для сполуки, є моноізотопною масою (тобто ³⁵Cl; ⁷⁹Br і т. п.)

Умови РХМС

Дані РХМС, що представлені в наступних прикладах, одержували із застосуванням способу А і способу В, як викладено нижче.

30 РХМС спосіб А

Зразки аналізували за допомогою ВЕРХ-МС зі зверненою фазою із застосуванням Waters 2795 Alliance HT HPLC, Micromass ZQ мас-спектрометра і Waters 996 УФ детектора з фотодіодною матрицею. При РХМС використовували іонізацію електророзпиленням і хроматографічну систему в такий спосіб:

35 Мас-спектрометр:

Спосіб іонізації: Позитив. Негатив.

Капілярна напруга: 3,20 кВ-3,00 кВ

Напруга на конусі: 30 В-30 В

Температура джерела: 110 °С 110 °С

40 Температура десольватації: 350 °С 350 °С

Потік газу в конусі: 30 л/год. 30 л/год.

Потік газу при десольватації: 400 л/год. 400 л/год.

Тривалість сканування: 0,50 секунди 0,50 секунди

Припинення між скануванням: 0,20 секунди 0,20 секунди

45 Діапазон змінення маси: 80-1000 а.е.м. 80-1000 а.е.м.

РХМС проводили із застосуванням колонки ВЕН С18×2,1 мм, 1,7 мікрон. Потік в колонці складав 0,55 мл/хв і використовуваною рухомою фазою була 0,1 % мурашина кислота у воді і 5 мМ ацетату амонію (А) і 0,1 % мурашина кислота в ацетонітрилі (В) із об'ємом, що вводиться 10 мкл.

50 Градієнт описаний нижче.

Час (хв)	%А	%В
0,01	95	5
0,40	95	5
0,80	65	35
1,20	45	55
2,50	0	100
3,30	0	100
3,31	95	5
4,00	95	5

РХМС спосіб В

Зразки аналізували за допомогою ВЕРХ-МС зі зверненою фазою із застосуванням Waters 2795 Alliance HPLC, Acquity QDA мас-спектрометра і Waters 996 УФ детектора з фотодіодною матрицею. При РХМС використовували іонізацію електророзпиленням і хроматографічну систему наступним чином:

Мас-спектрометр:

Спосіб іонізації: Позитив. Негатив.

Капілярна напруга: 1,50 кВ -0,80 кВ

Напруга на конусі: 10 В -30 В

Температура джерела: 120 °С 120 °С

Температура десольватації: 600 °С 600 °С

Тривалість сканування: 0,50 секунди 0,50 секунди

Припинення між скануванням: 0,10 секунди 0,10 секунди

Діапазон змінення маси: 100-700 а.е.м. 100-700 а.е.м.

РХМС проводили із застосуванням колонки X-BRIDGE C18 100×4,6 мм, 5 мікрон. Потік в колонці складав 1,0 мл/хв, використовуваною рухомою фазою була 0,1 % мурашина кислота у воді (А) і метанол (В) із об'ємом, що вводиться 10 мкл.

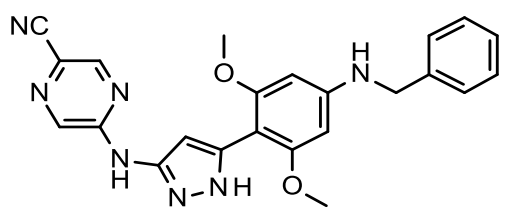
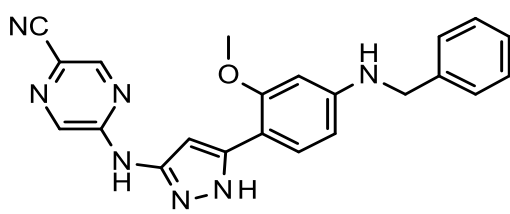
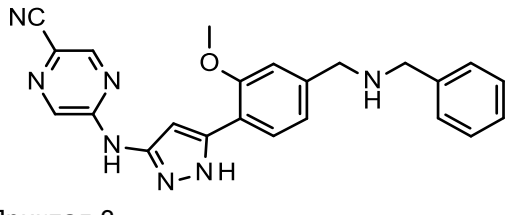
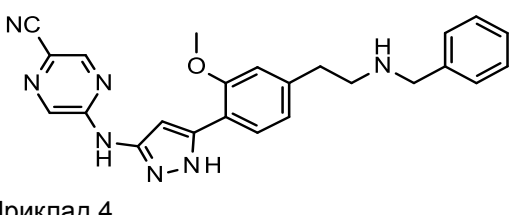
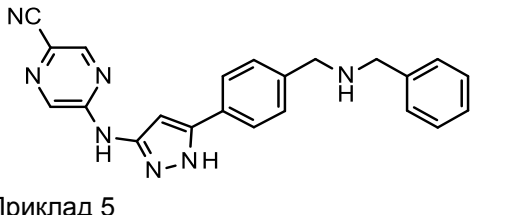
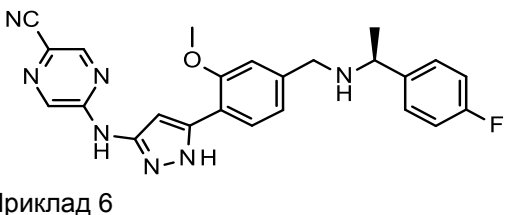
Градiєнт описаний нижче.

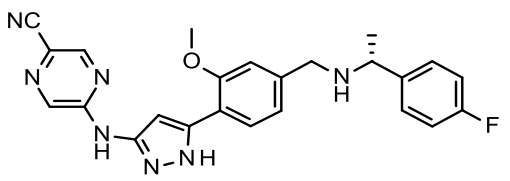
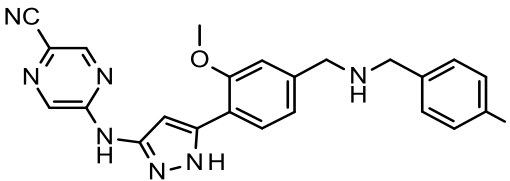
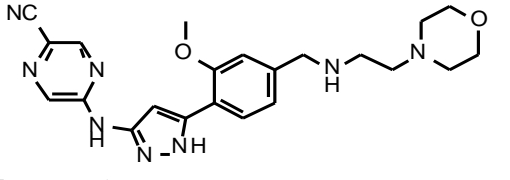
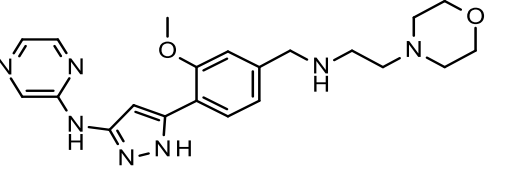
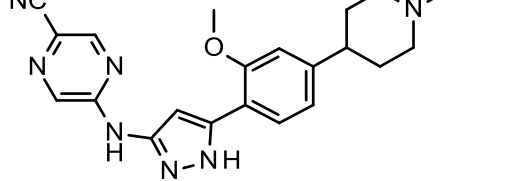
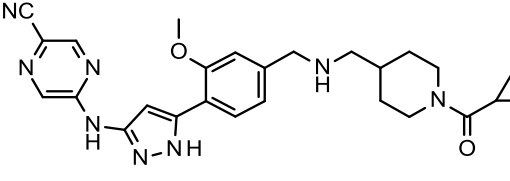
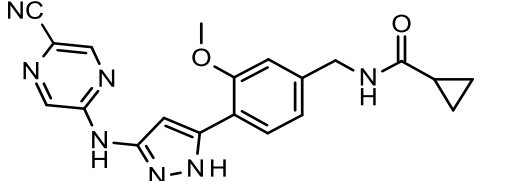
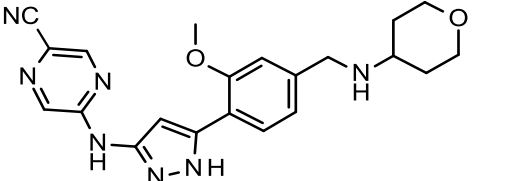
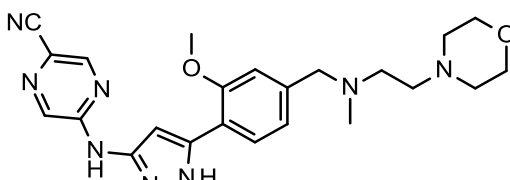
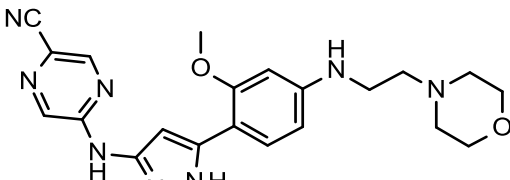
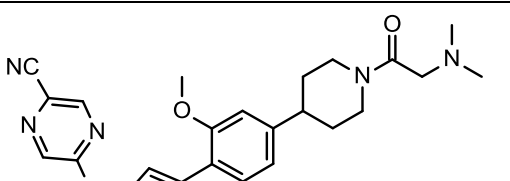
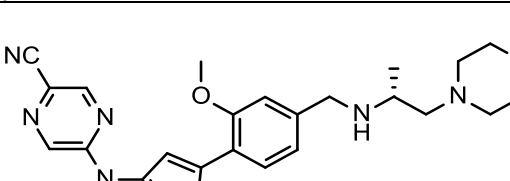
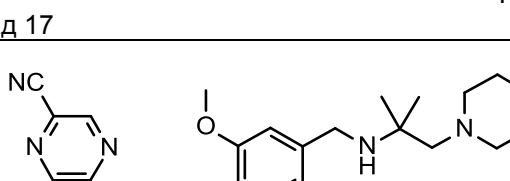
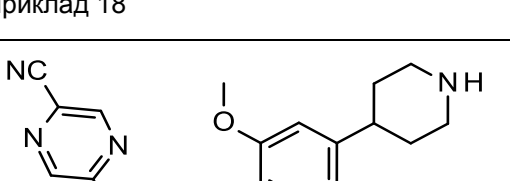
Час (хв)	%А	%В
0,01	90	10
3,00	10	90
6,00	0	100
7,01	90	10
10,00	90	10

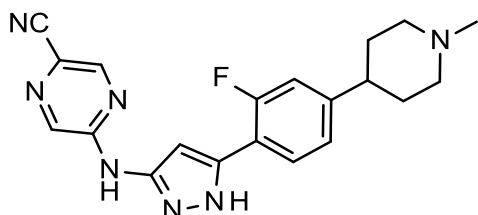
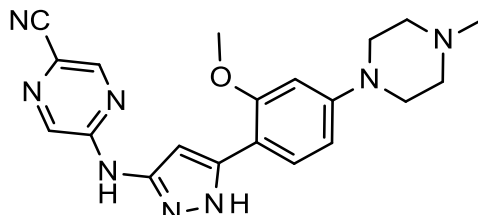
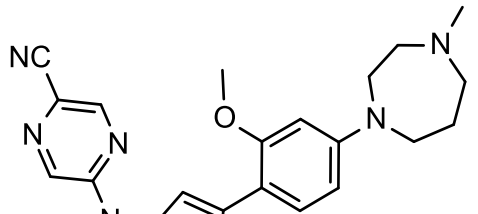
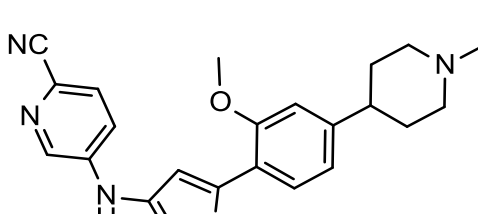
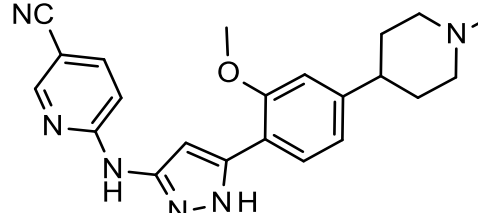
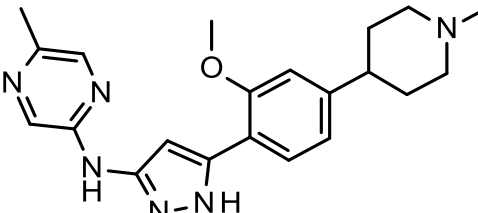
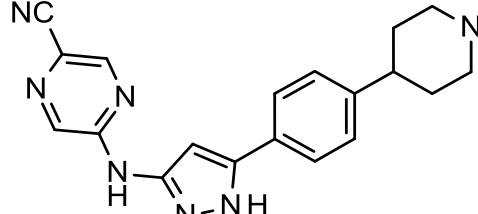
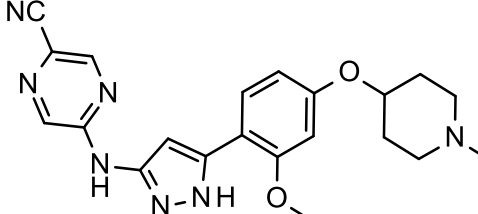
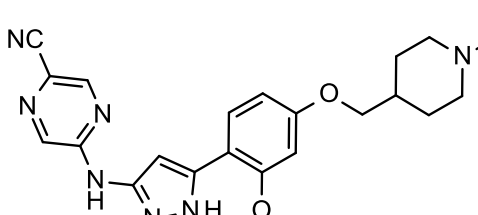
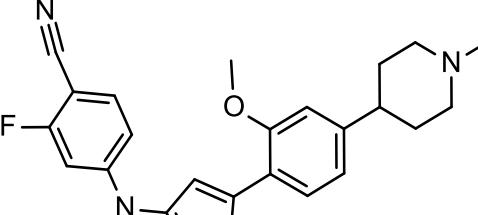
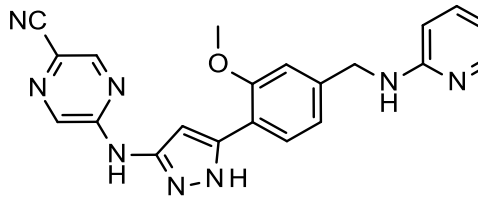
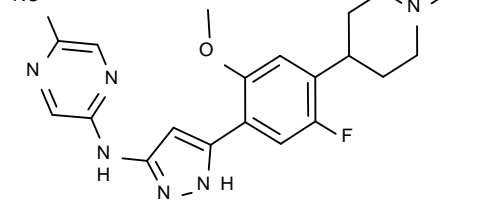
Приклади 1-163

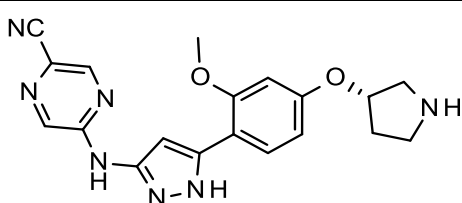
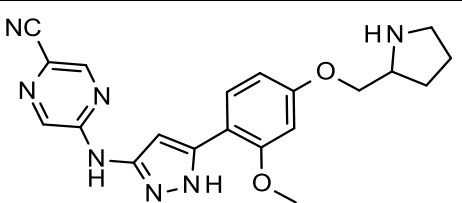
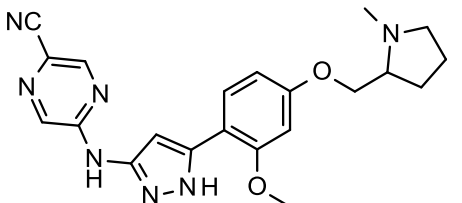
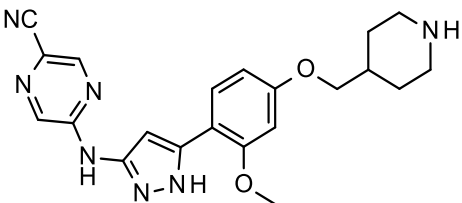
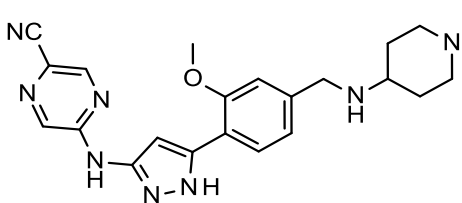
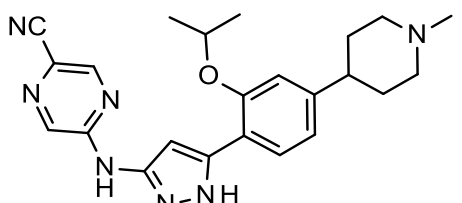
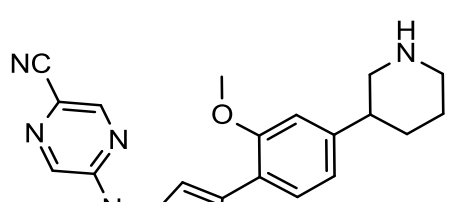
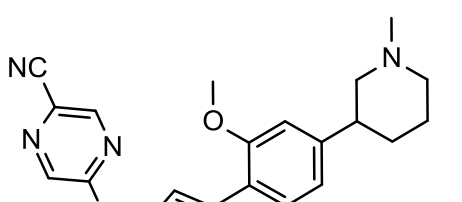
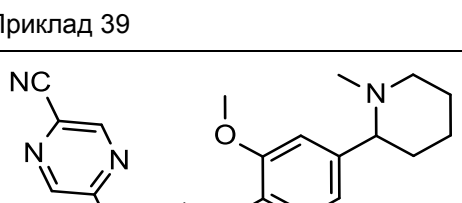
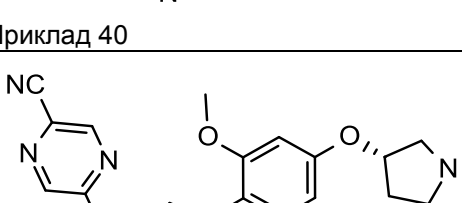
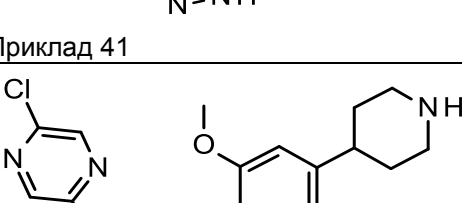
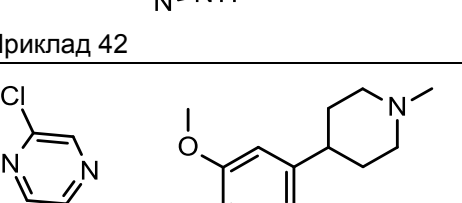
Одержували сполуки прикладів 1–163, показаних в таблиці 1 нижче. Їхні властивості ЯМР і РХМС викладені в таблиці 2.

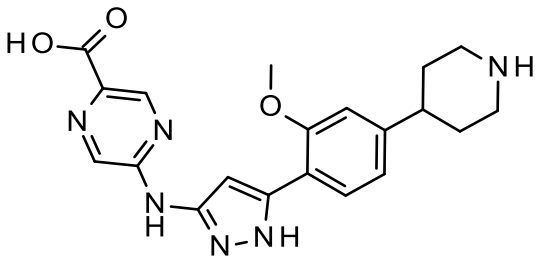
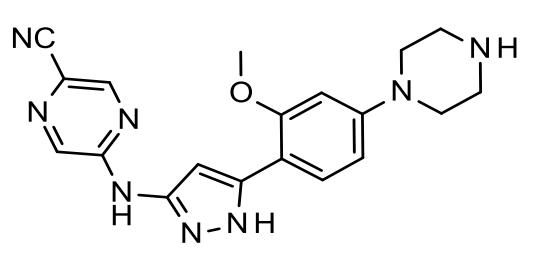
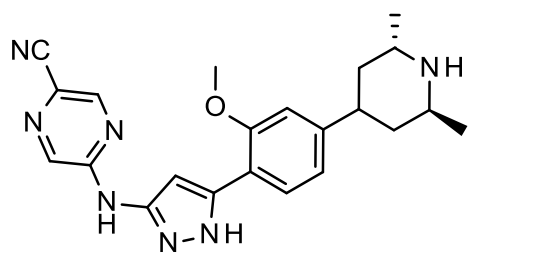
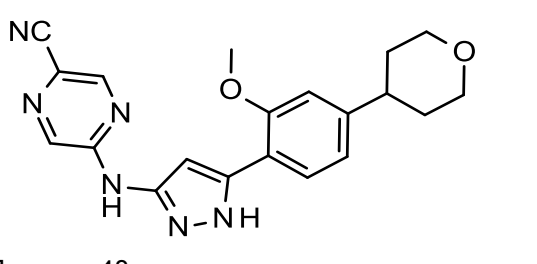
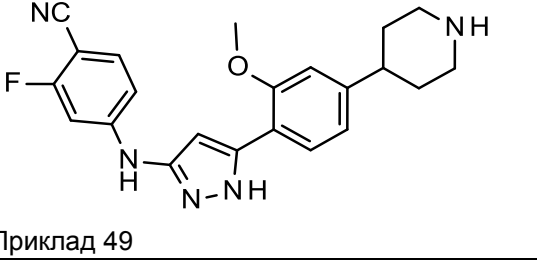
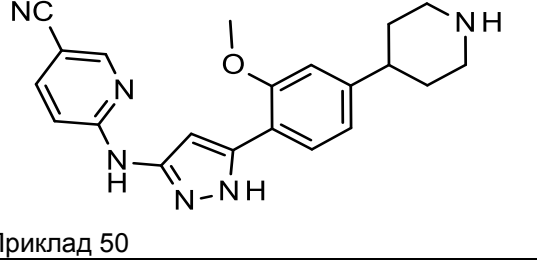
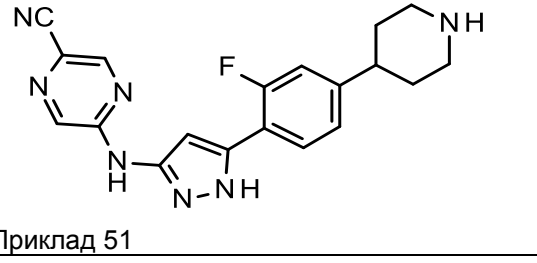
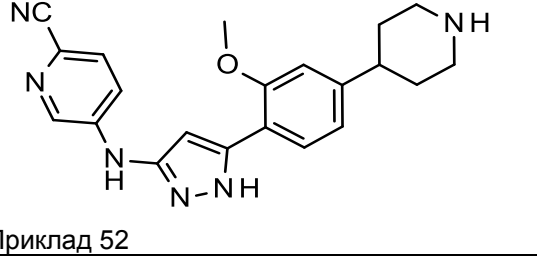
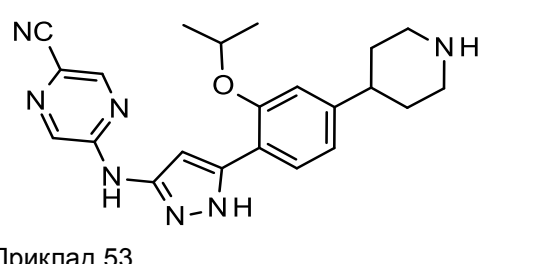
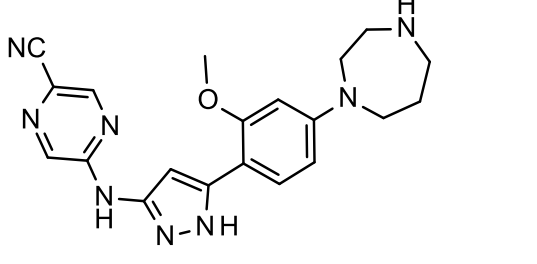
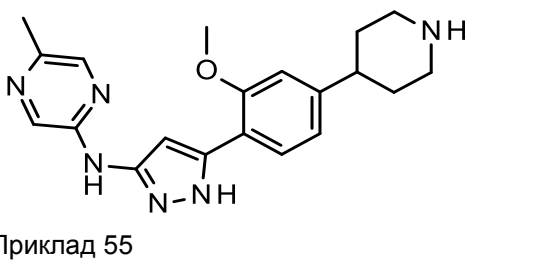
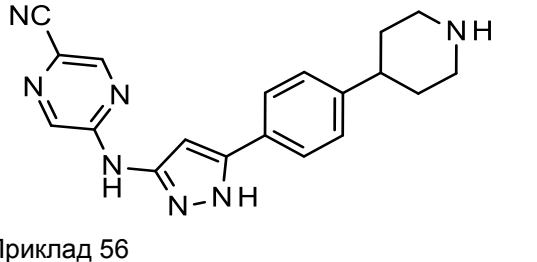
Таблиця 1

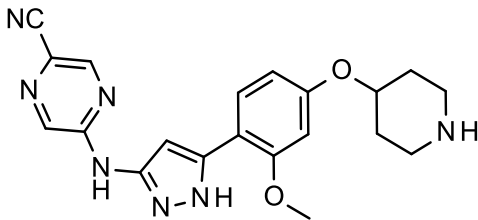
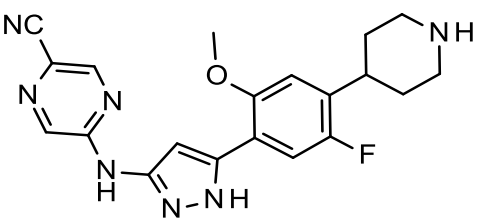
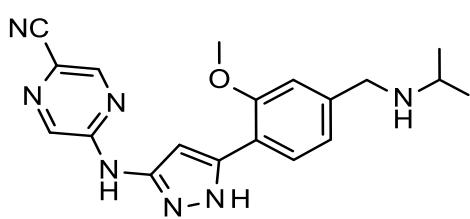
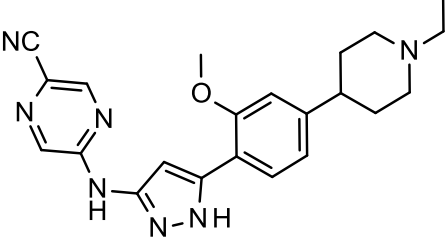
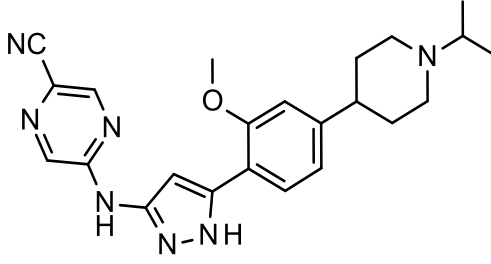
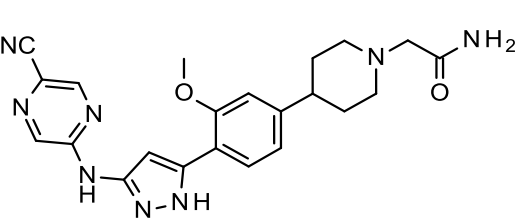
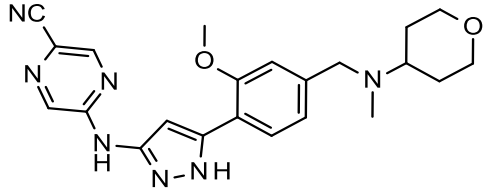
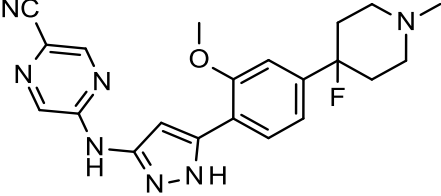
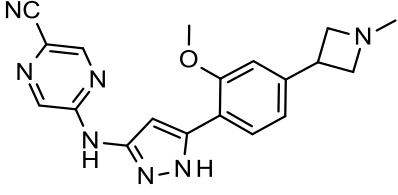
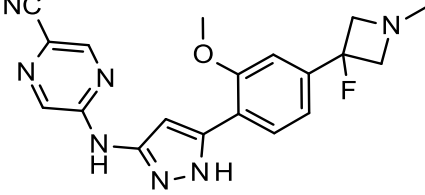
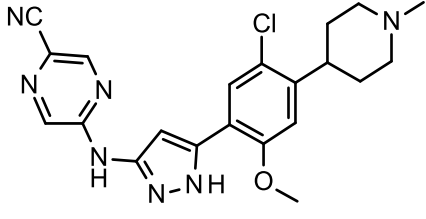
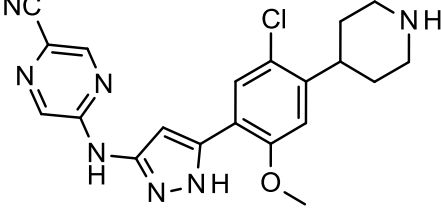
 <p>Приклад 1</p>	 <p>Приклад 2</p>
 <p>Приклад 3</p>	 <p>Приклад 4</p>
 <p>Приклад 5</p>	 <p>Приклад 6</p>

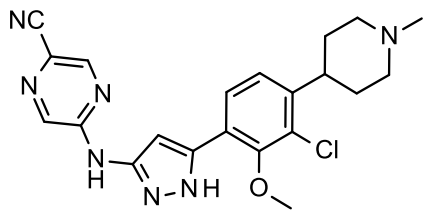
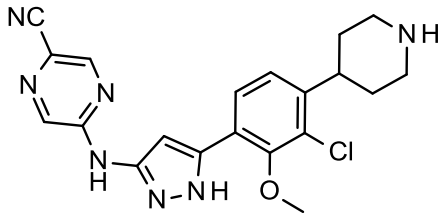
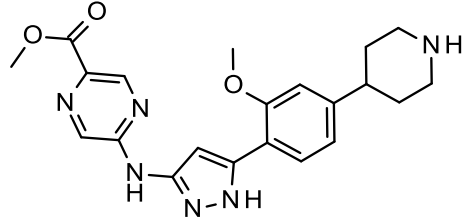
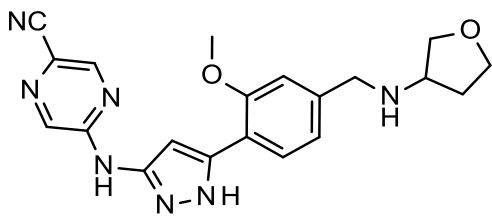
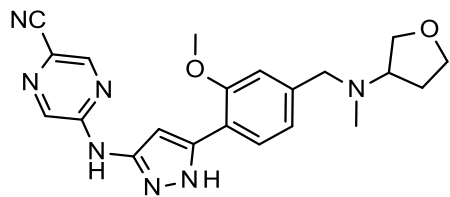
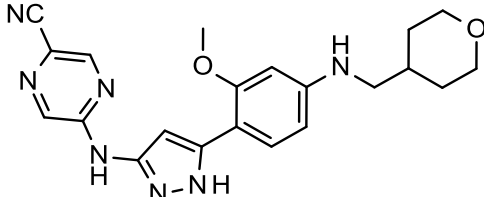
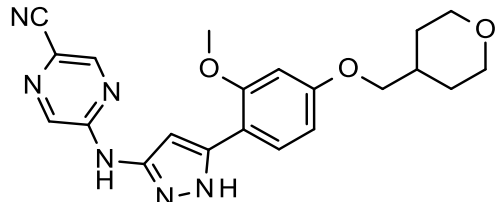
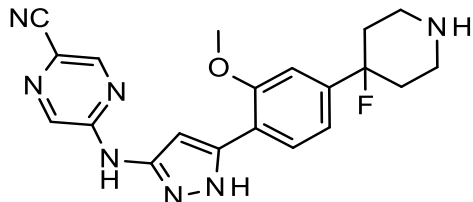
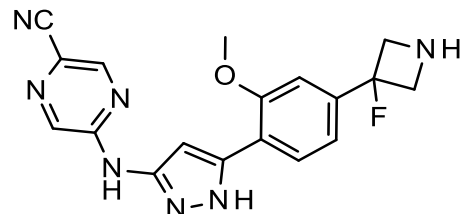
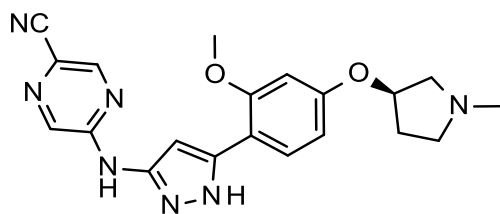
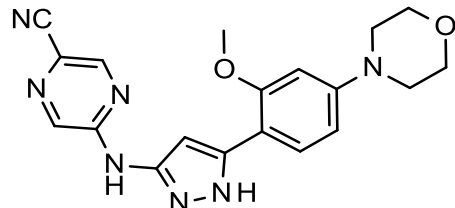
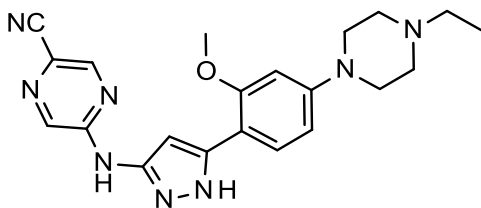
 <p>Приклад 7</p>	 <p>Приклад 8</p>
 <p>Приклад 9</p>	 <p>Приклад 10</p>
 <p>Приклад 11</p>	 <p>Приклад 12</p>
 <p>Приклад 13</p>	 <p>Приклад 14</p>
 <p>Приклад 15</p>	 <p>Приклад 16</p>
 <p>ад 17</p>	 <p>Приклад 18</p>
 <p>Приклад 19</p>	 <p>Приклад 20</p>

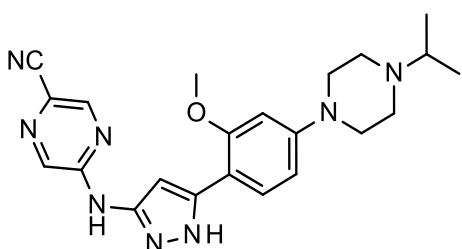
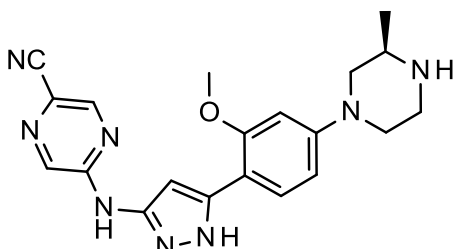
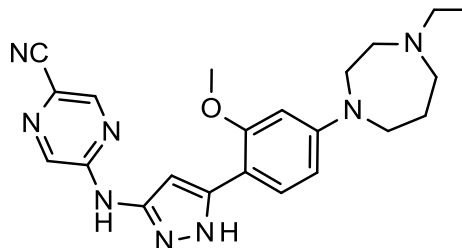
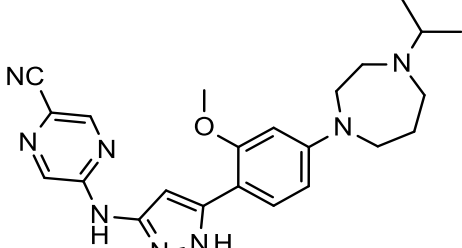
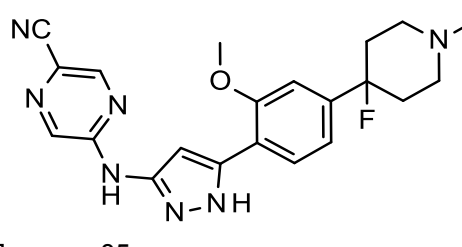
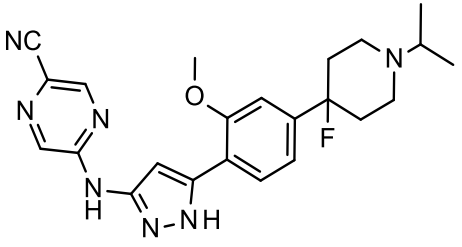
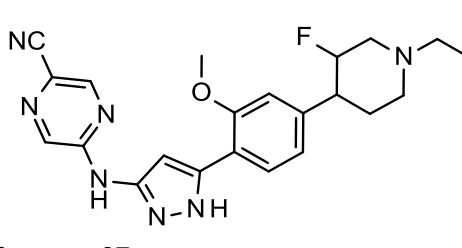
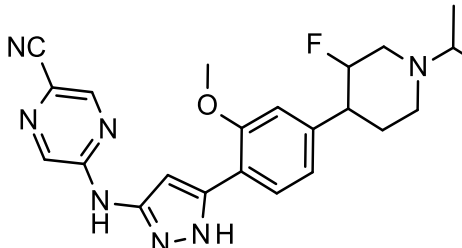
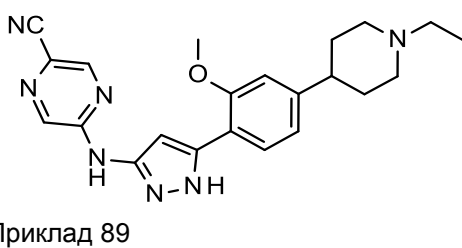
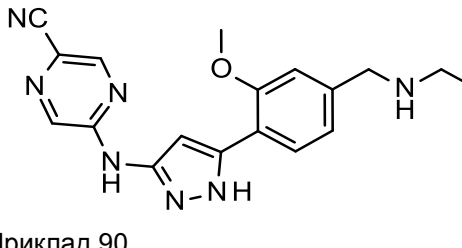
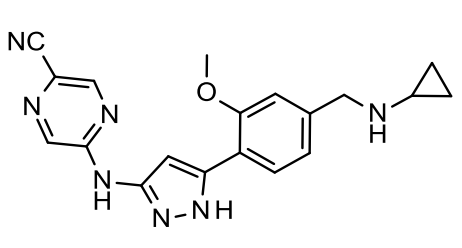
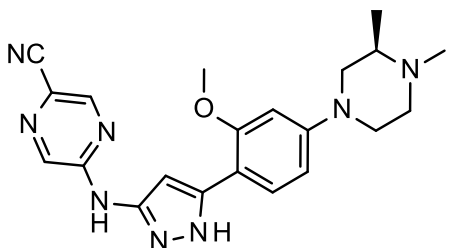
 <p>Приклад 21</p>	 <p>Приклад 22</p>
 <p>Приклад 23</p>	 <p>Приклад 24</p>
 <p>Приклад 25</p>	 <p>Приклад 26</p>
 <p>Приклад 27</p>	 <p>Приклад 28</p>
 <p>Приклад 29</p>	 <p>Приклад 30</p>
 <p>Приклад 31</p>	 <p>Приклад 32</p>

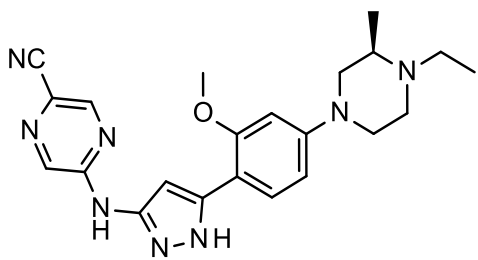
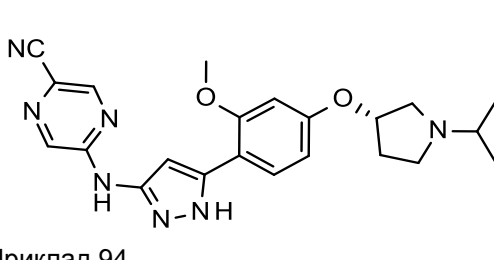
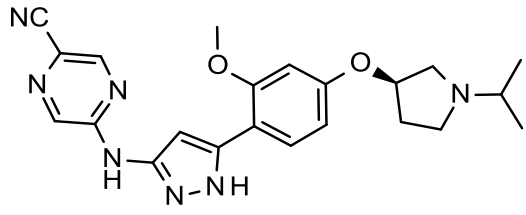
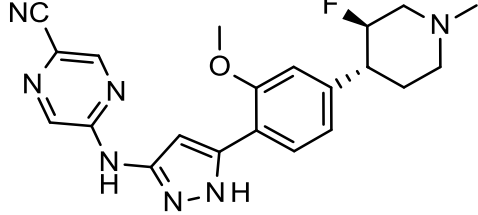
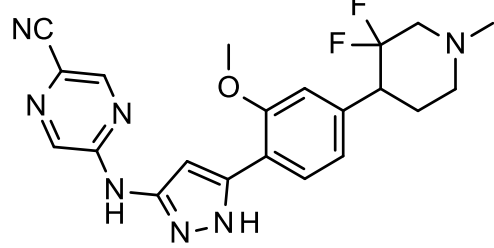
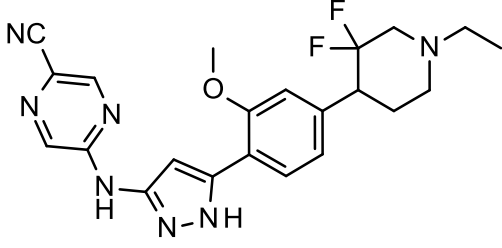
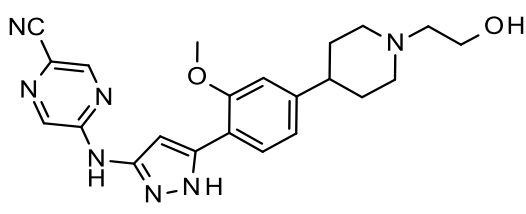
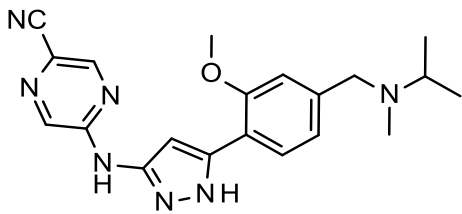
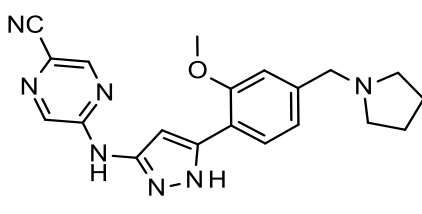
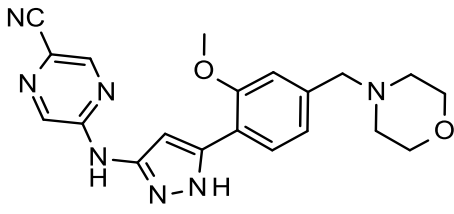
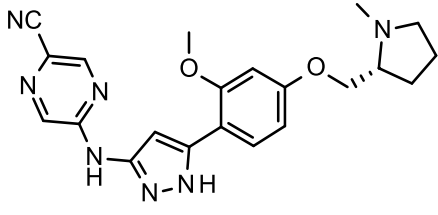
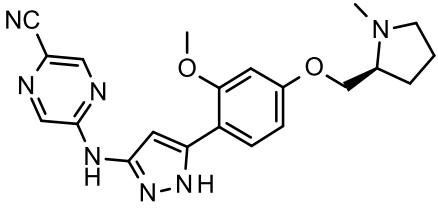
 <p>Приклад 33</p>	 <p>Приклад 34</p>
 <p>Приклад 35</p>	 <p>Приклад 36</p>
 <p>Приклад 37</p>	 <p>Приклад 38</p>
 <p>Приклад 39</p>	 <p>Приклад 40</p>
 <p>Приклад 41</p>	 <p>Приклад 42</p>
 <p>Приклад 43</p>	 <p>Приклад 44</p>

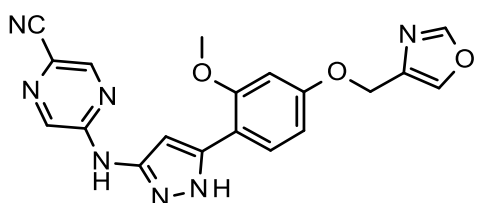
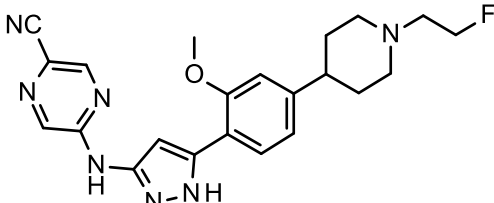
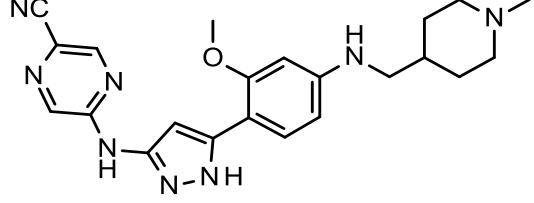
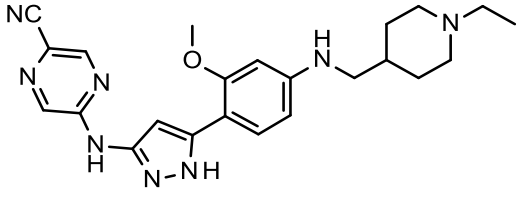
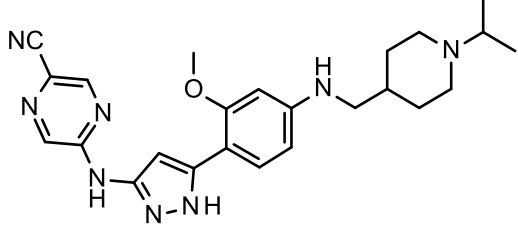
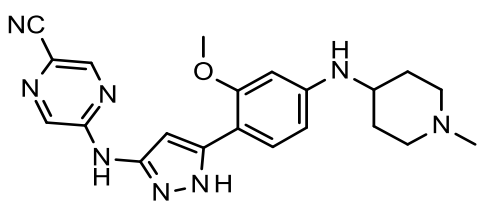
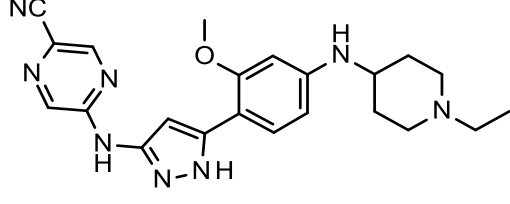
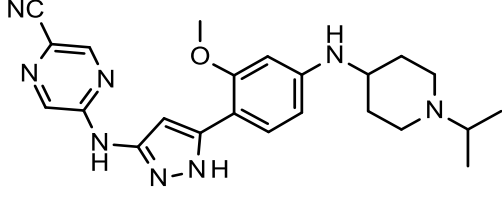
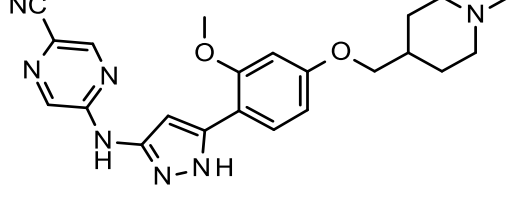
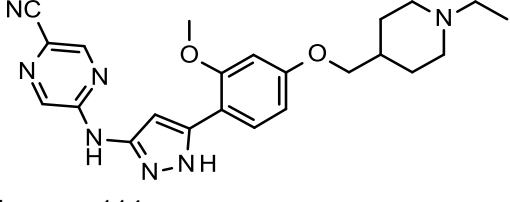
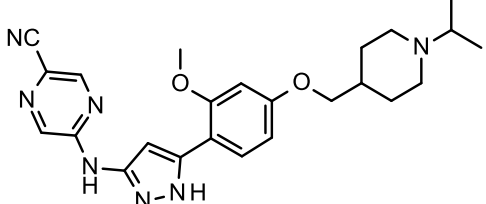
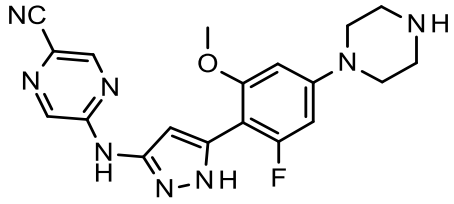
 <p>Приклад 45</p>	 <p>Приклад 46</p>
 <p>Приклад 47</p>	 <p>Приклад 48</p>
 <p>Приклад 49</p>	 <p>Приклад 50</p>
 <p>Приклад 51</p>	 <p>Приклад 52</p>
 <p>Приклад 53</p>	 <p>Приклад 54</p>
 <p>Приклад 55</p>	 <p>Приклад 56</p>

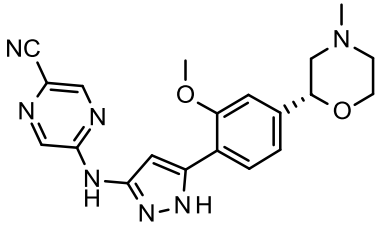
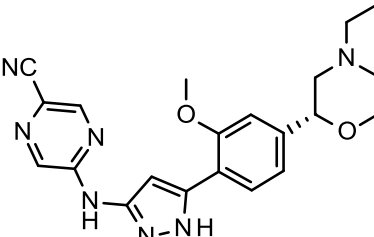
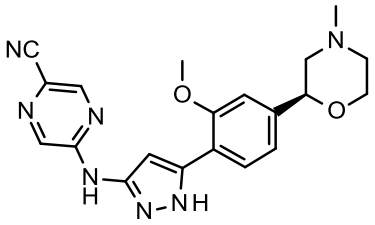
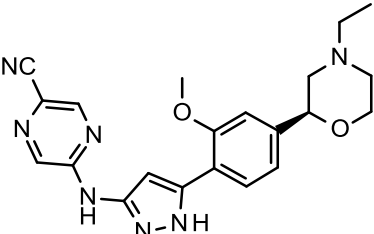
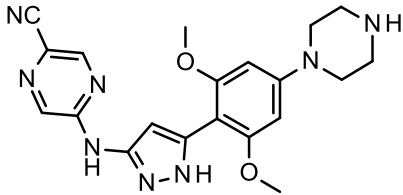
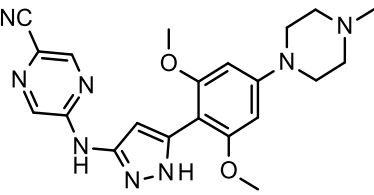
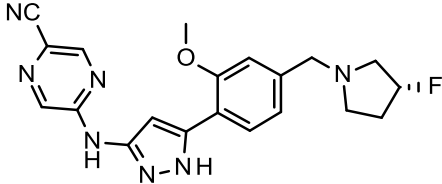
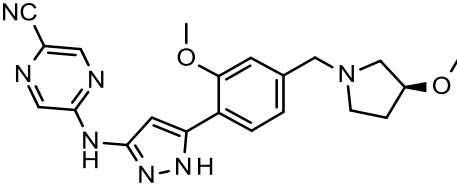
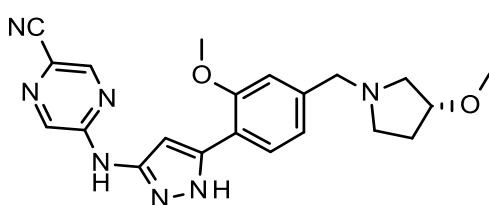
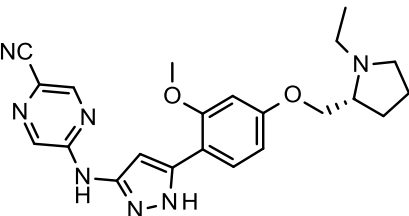
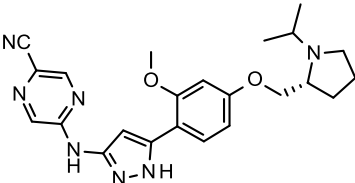
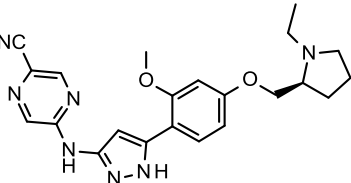
 <p>Приклад 57</p>	 <p>Приклад 58</p>
 <p>Приклад 59</p>	 <p>Приклад 60</p>
 <p>Приклад 61</p>	 <p>Приклад 62</p>
 <p>Приклад 63</p>	 <p>Приклад 64</p>
 <p>Приклад 65</p>	 <p>Приклад 66</p>
 <p>Приклад 67</p>	 <p>Приклад 68</p>

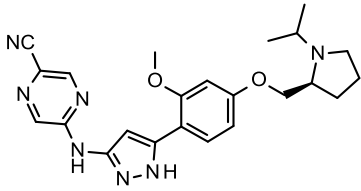
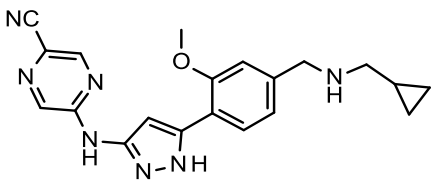
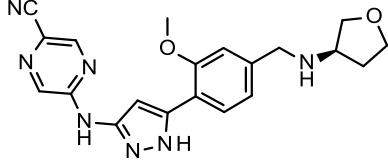
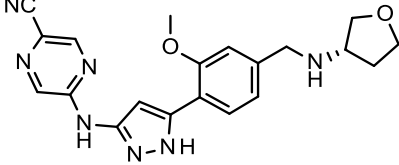
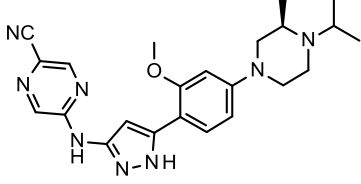
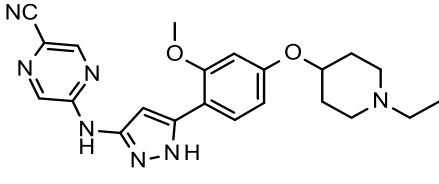
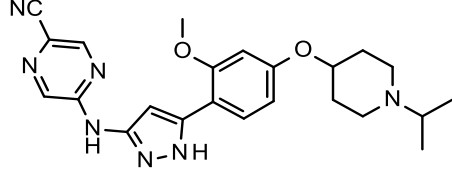
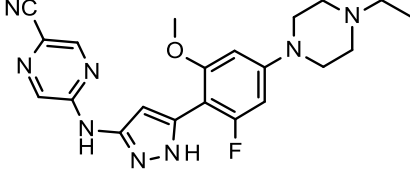
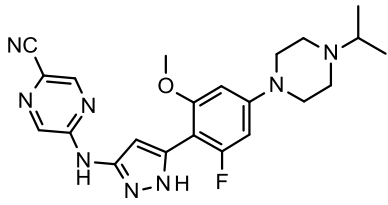
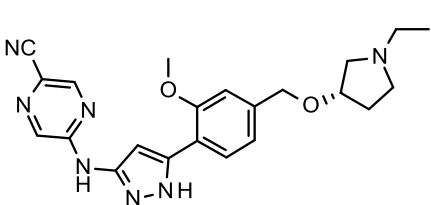
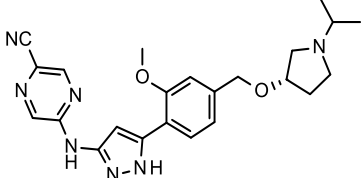
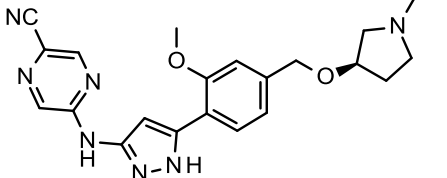
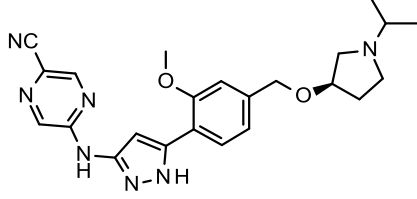
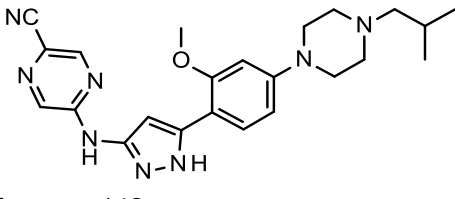
 <p>Приклад 69</p>	 <p>Приклад 70</p>
 <p>Приклад 71</p>	 <p>Приклад 72</p>
 <p>Приклад 73</p>	 <p>Приклад 74</p>
 <p>Приклад 75</p>	 <p>Приклад 76</p>
 <p>Приклад 77</p>	 <p>Приклад 78</p>
 <p>Приклад 79</p>	 <p>Приклад 80</p>

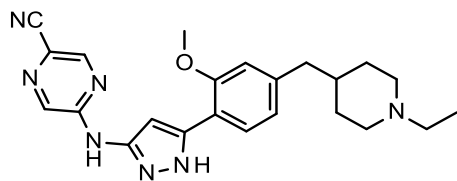
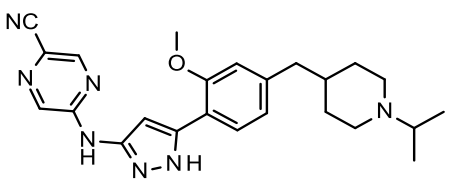
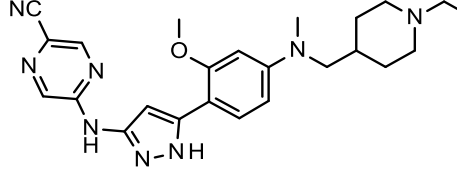
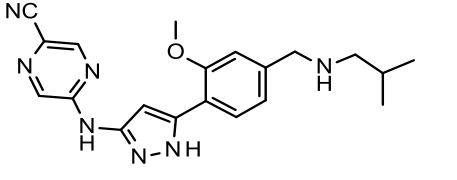
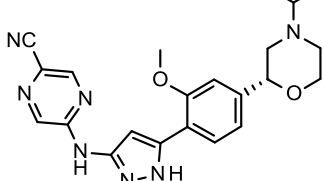
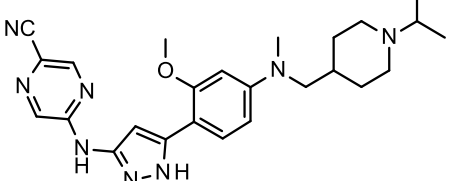
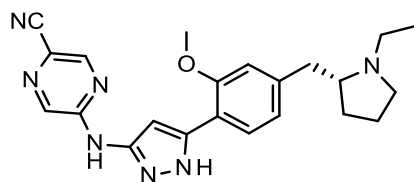
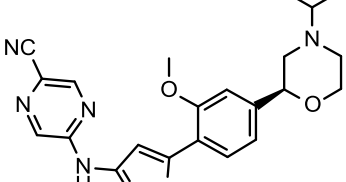
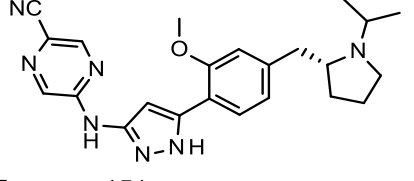
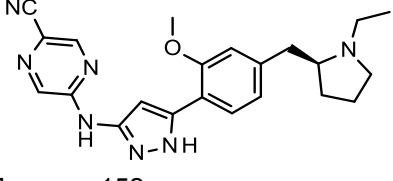
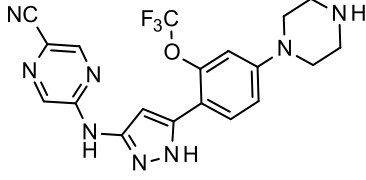
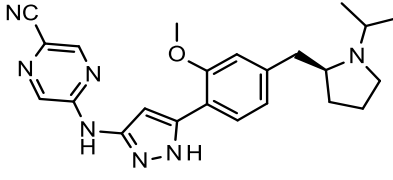
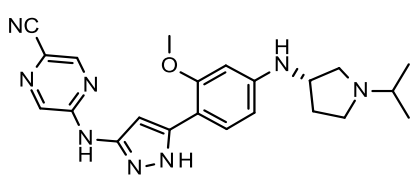
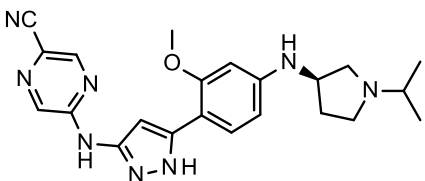
 <p>Приклад 81</p>	 <p>Приклад 82</p>
 <p>Приклад 83</p>	 <p>Приклад 84</p>
 <p>Приклад 85</p>	 <p>Приклад 86</p>
 <p>Приклад 87</p>	 <p>Приклад 88</p>
 <p>Приклад 89</p>	 <p>Приклад 90</p>
 <p>Приклад 91</p>	 <p>Приклад 92</p>

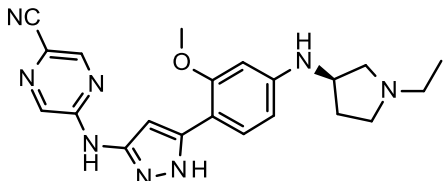
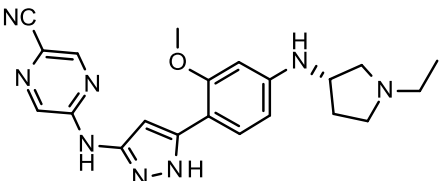
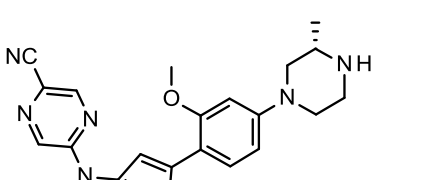
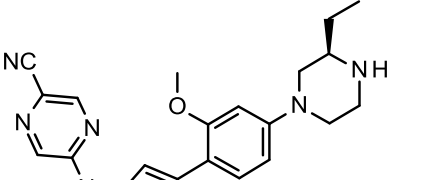
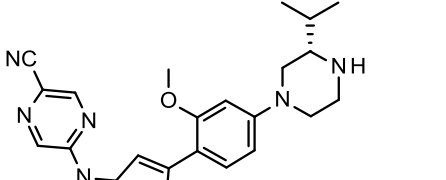
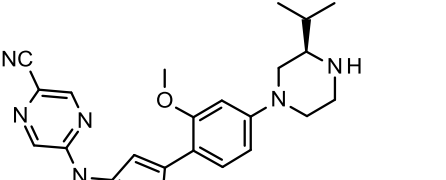
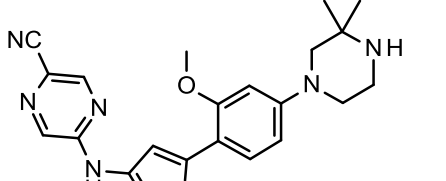
 <p>Приклад 93</p>	 <p>Приклад 94</p>
 <p>Приклад 95</p>	 <p>Приклад 96</p>
 <p>Приклад 97</p>	 <p>Приклад 98</p>
 <p>Приклад 99</p>	 <p>Приклад 100</p>
 <p>Приклад 101</p>	 <p>Приклад 102</p>
 <p>Приклад 103</p>	 <p>Приклад 104</p>

 <p>Приклад 105</p>	 <p>Приклад 106</p>
 <p>Приклад 107</p>	 <p>Приклад 108</p>
 <p>Приклад 109</p>	 <p>Приклад 110</p>
 <p>Приклад 111</p>	 <p>Приклад 112</p>
 <p>Приклад 113</p>	 <p>Приклад 114</p>
 <p>Приклад 115</p>	 <p>Приклад 116</p>

 <p>Приклад 117</p>	 <p>Приклад 118</p>
 <p>Приклад 119</p>	 <p>Приклад 120</p>
 <p>Приклад 121</p>	 <p>Приклад 122</p>
 <p>Приклад 123</p>	 <p>Приклад 124</p>
 <p>Приклад 125</p>	 <p>Приклад 126</p>
 <p>Приклад 127***</p>	 <p>Приклад 128</p>

 <p>Приклад 129</p>	 <p>Приклад 130</p>
 <p>Приклад 131</p>	 <p>Приклад 132</p>
 <p>Приклад 133</p>	 <p>Приклад 134</p>
 <p>Приклад 135</p>	 <p>Приклад 136</p>
 <p>Приклад 137</p>	 <p>Приклад 138</p>
 <p>Приклад 139</p>	 <p>Приклад 140</p>
 <p>Приклад 141</p>	 <p>Приклад 142</p>

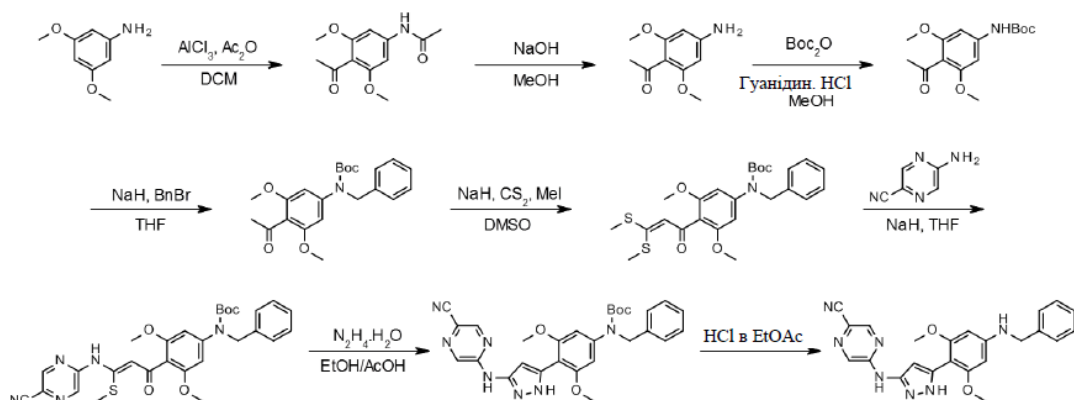
 <p>Приклад 143</p>	 <p>Приклад 144</p>
 <p>Приклад 145</p>	 <p>Приклад 146</p>
 <p>Приклад 147</p>	 <p>Приклад 148</p>
 <p>Приклад 149</p>	 <p>Приклад 150</p>
 <p>Приклад 151</p>	 <p>Приклад 152</p>
 <p>Приклад 153</p>	 <p>Приклад 154</p>
 <p>Приклад 155</p>	 <p>Приклад 156</p>

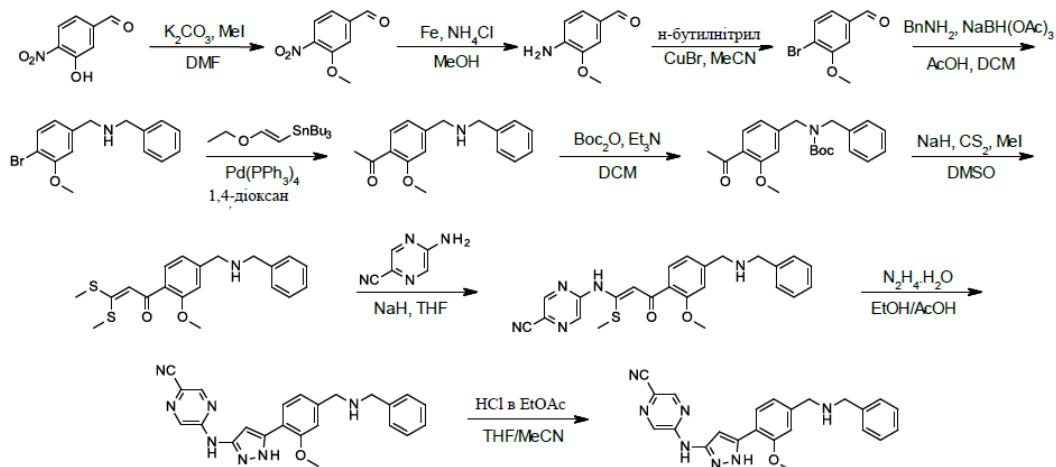
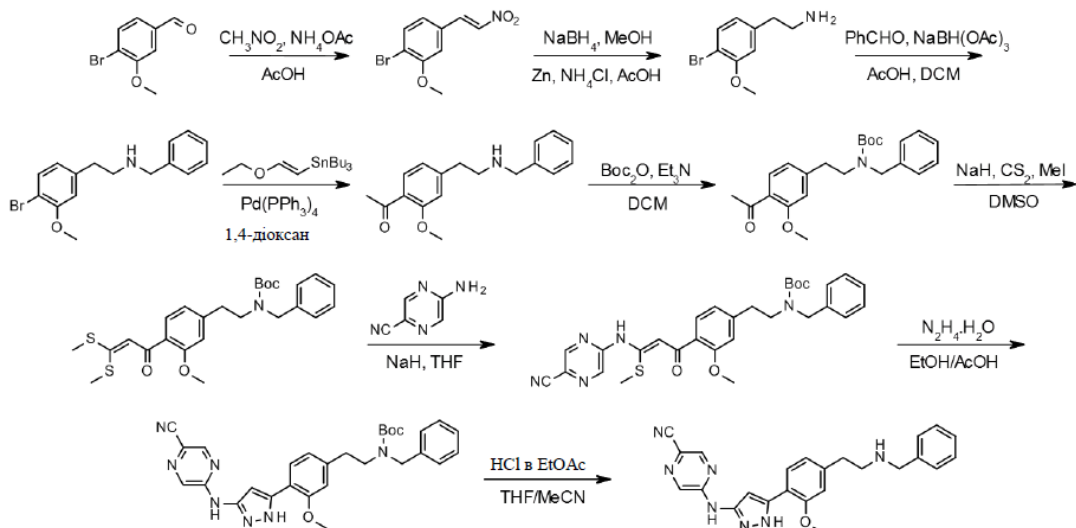
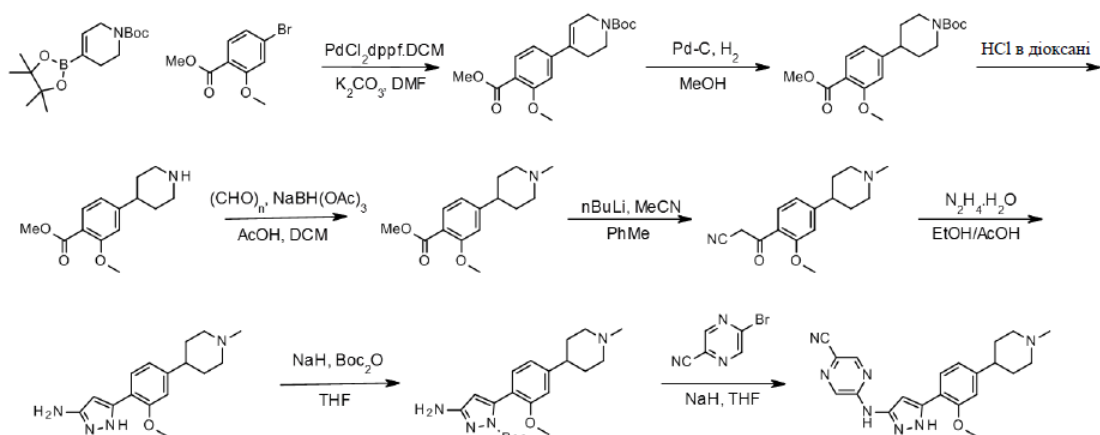
 <p>Приклад 157</p>	 <p>Приклад 158</p>
 <p>Приклад 159</p>	 <p>Приклад 160</p>
 <p>Приклад 161</p>	 <p>Приклад 162</p>
 <p>Приклад 163</p>	

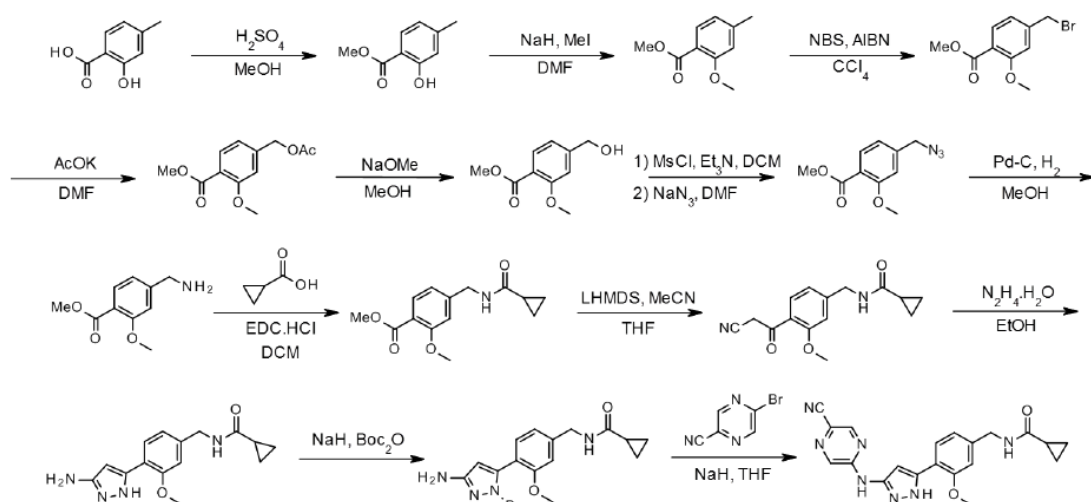
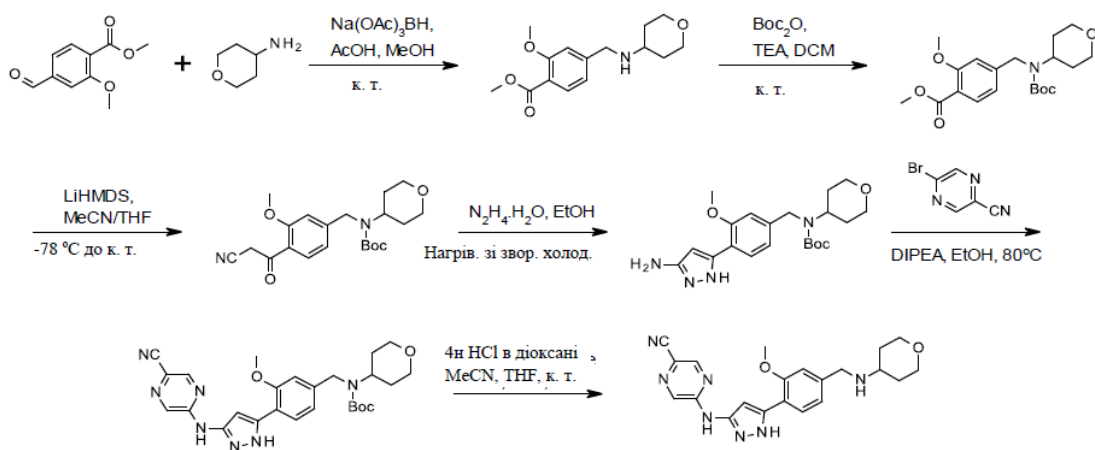
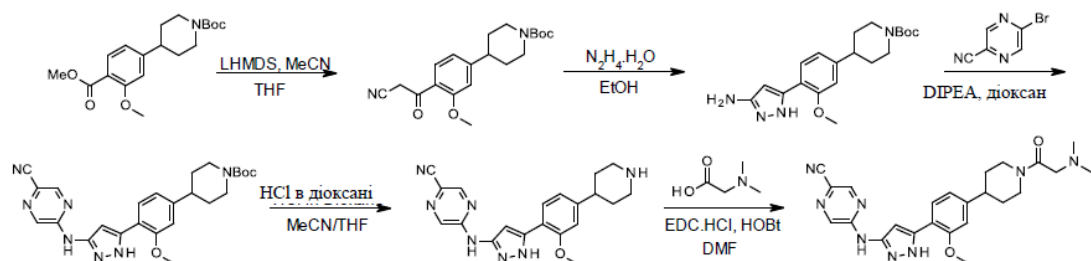
Способи синтезу

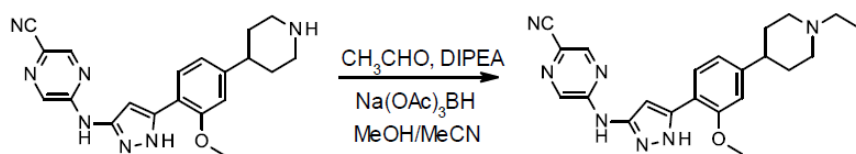
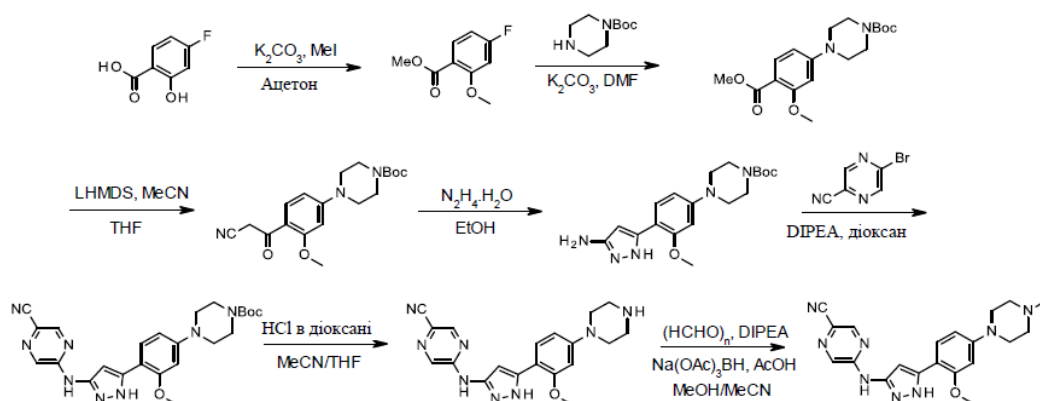
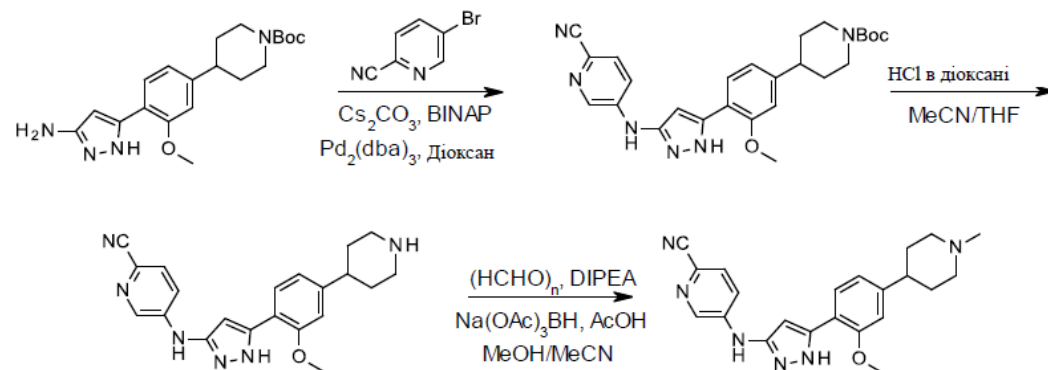
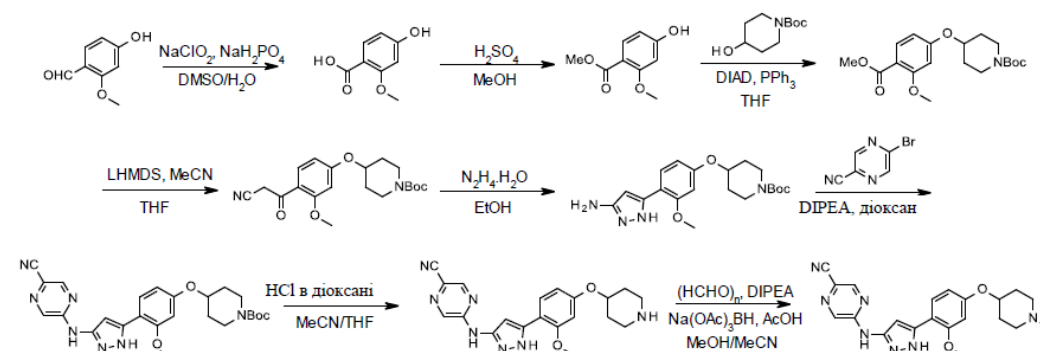
Способи синтезу А-Т використовували для одержання сполук прикладів 1-163. Схеми реакцій для способів синтезу А-Т показані нижче.

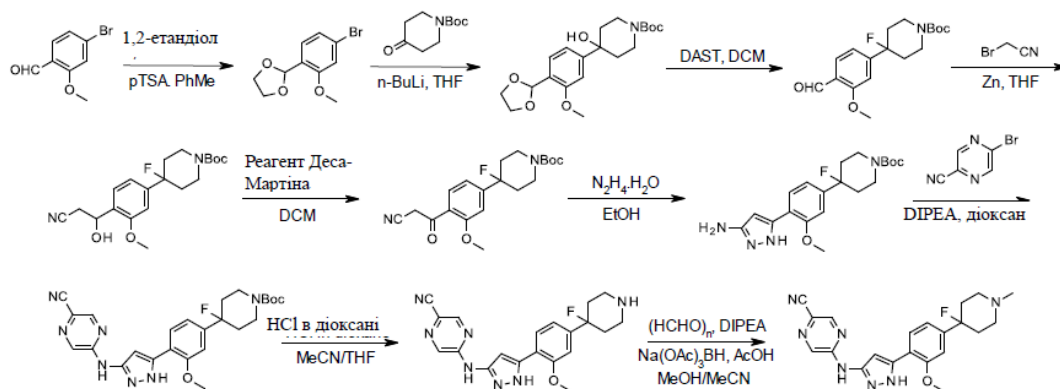
Спосіб синтезу А



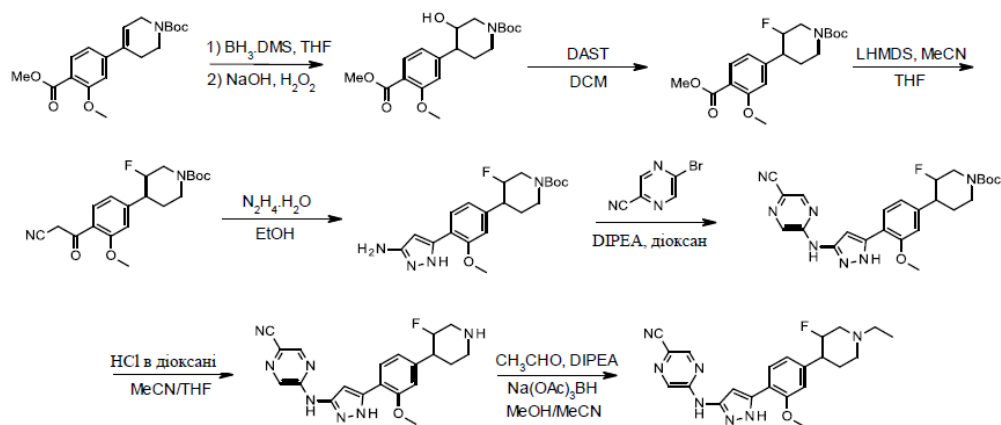
Спосіб синтезу ВСпосіб синтезу ССпосіб синтезу D

Спосіб синтезу EСпосіб синтезу FСпосіб синтезу G

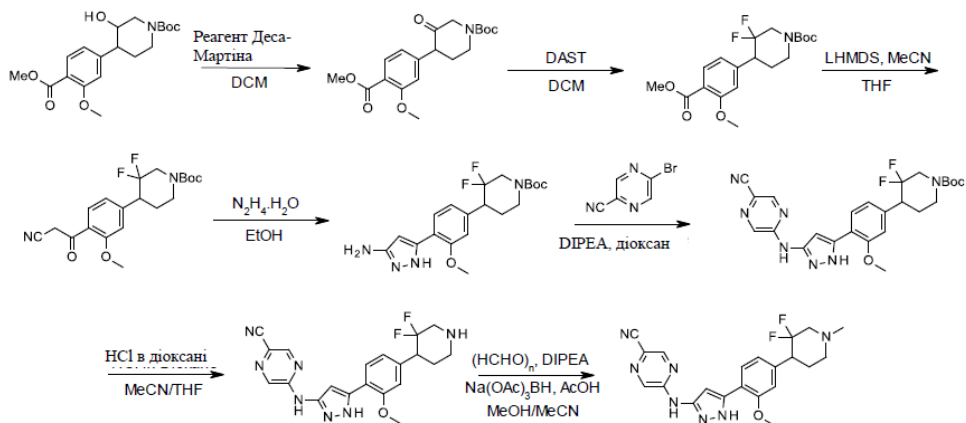
Спосіб синтезу НСпосіб синтезу ІСпосіб синтезу JСпосіб синтезу КСпосіб синтезу L



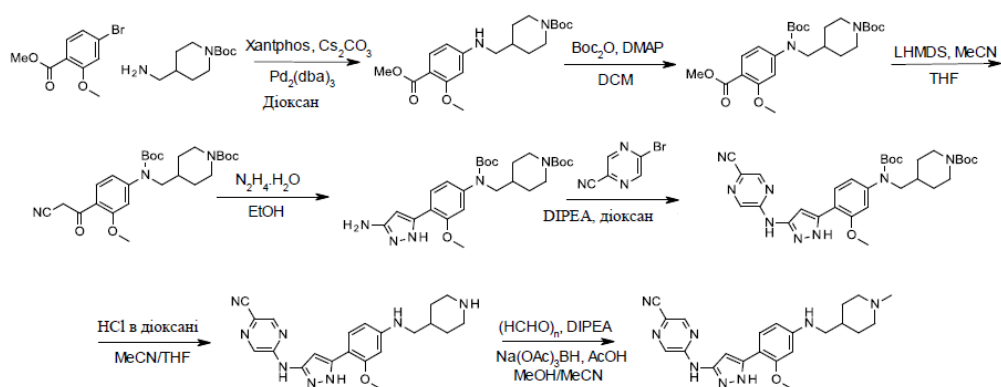
Спосіб синтезу М



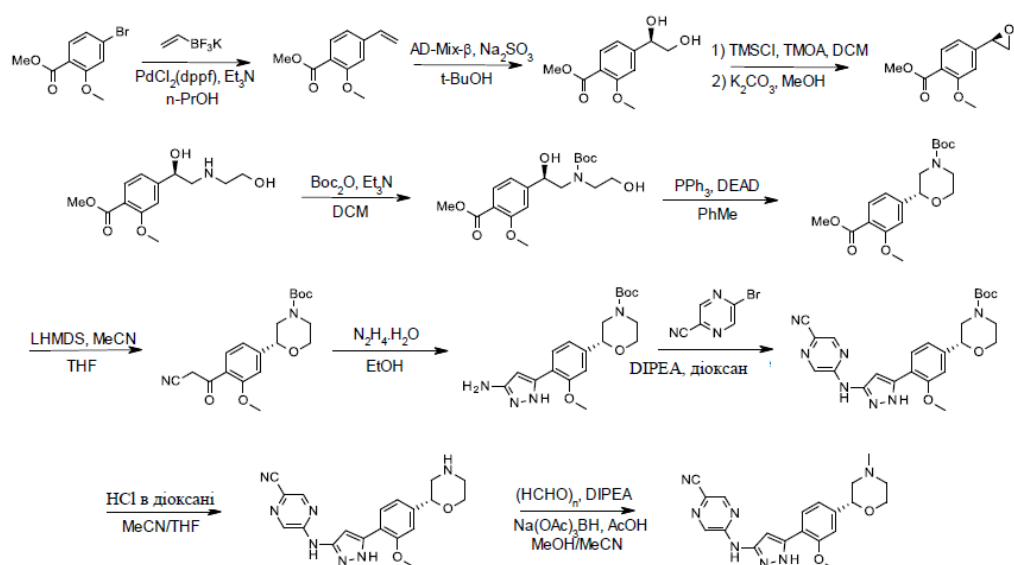
Спосіб синтезу N



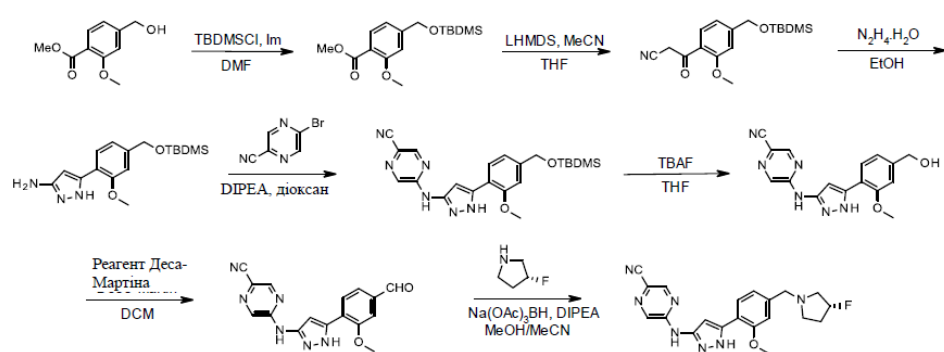
Спосіб синтезу O

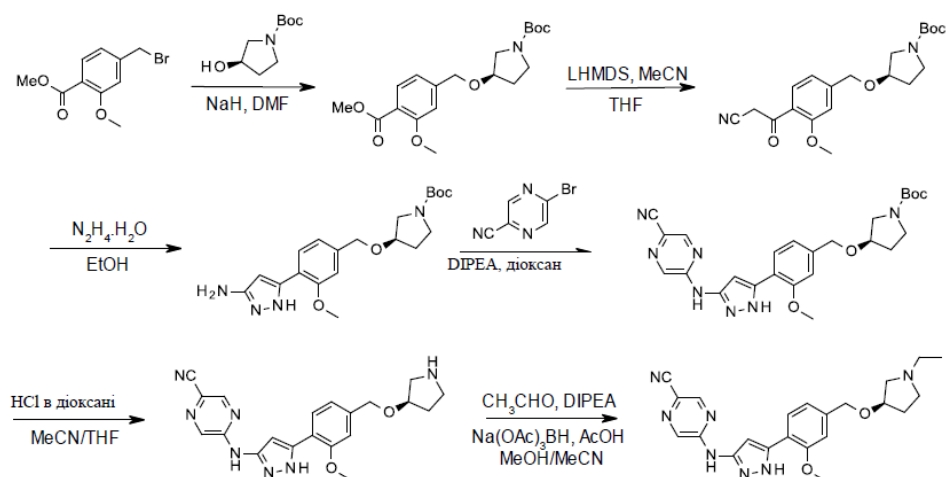
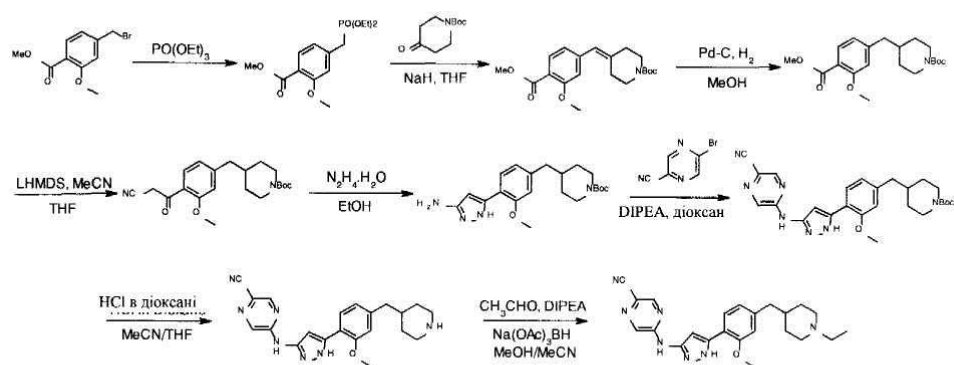
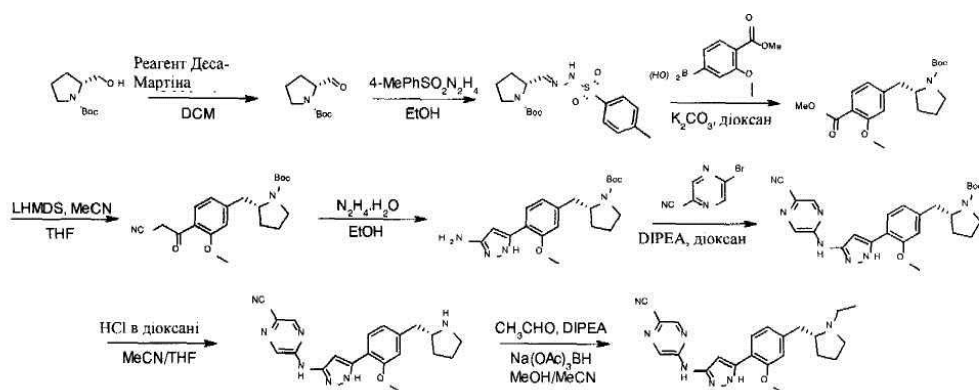


Спосіб синтезу Р



Спосіб синтезу Q



Спосіб синтезу RСпосіб синтезу SСпосіб синтезу T

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	1H ЯМР	PX (RT)	MC (MH+)	Спосіб РХМС
1	5-[5-(4-бензиламіно-2,6-диметоксифеніл)-1H-піразол-3-іламіно]піразин-2-карбонітрил	A	(DMSO-d ₆) δ 11.99 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.39 (t, 2H) 7.33 (s, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.62 (d, 2H), 5.99 (s, 2H), 4.35 (s, 2H) і 3.38 (s, 6H).	2.28	428	A

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH+)	Спосіб PXМС
2	5-[5-(4-бензиламіно-2-метоксифеніл)-1H-піразол-3-іламіно]піразин-2-карбонітрил	A	(DMSO-d ₆) δ 12.20 (br s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.50 (bs, 1H), 7.40-7.07 (m, 7H), 6.70 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 4.34 (s, 2H) і 3.78 (s, 3H).	2.31	398	A
3	5-{5-[4-(бензиламінометил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іламіно}піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	B	(DMSO-d ₆) δ 12.70 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.56 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.56 (t, 2H), 7.45 (q, 3H), 7.18 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.20 (d, 4H) і 3.93 (d, 3H).	1.79	412	A
4	5-{5-[4-(2-бензиламіноетил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іламіно}піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	C	(DMSO-d ₆) δ 10.79 (s, 1H), 9.44 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.93 (dd, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.20 (d, 2H) і 3.05 (d, 2H).	1.85	426	A
5	5-{5-[4-(бензиламінометил)феніл]-1H-піразол-3-іламіно}піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	A	(DMSO-d ₆) δ 10.89 (s, 1H), 9.74 (br s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (dd, 2H), 7.46-7.40 (m, 3H), 6.99 (br s, 1H) і 4.22 (d, 4H).	1.79	382	A
6	5-[5-(4-{[(S)-1-(4-фторфеніл)етиламіно]метил}-2-метоксифеніл)-1H-піразол-3-іламіно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	A	(DMSO-d ₆) δ 10.81 (s, 1H), 10.14 (br s, 1H), 9.78 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 7.72-7.67 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86-3.81 (m, 1H) і 1.65 (d, 3H).	1.91	444	A
7	5-[5-(4-{[(R)-1-(4-фторфеніл)етиламіно]метил}-2-метоксифеніл)-1H-піразол-3-іламіно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	A	(DMSO-d ₆) δ 10.80 (s, 1H), 10.10 (br s, 1H), 9.76 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 7.72-7.67 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.11 (dd, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86-3.81 (m, 1H) і 1.65 (d, 3H).	1.91	444	A
8	5-(5-{4-[(4-фторбензиламіно)метил]-2-метоксифеніл}-1H-піразол-3-іламіно)піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	A	(DMSO-d ₆) δ 12.69 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.73 (s, 2H), 8.67 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (q, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.18 (d, 4H) і 3.94 (s, 3H).	1.85	430	A

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	MC (MH+)	Спосіб PXMC
9	5-(5-{2-метокси-4-[(2-морфолін-4-ілетиламіно)метил]феніл}-1H-піразол-3-іламіно)піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	A	(DMSO-d ₆) δ 12.75 (d, 1H), 11.10 (t, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.66-9.56 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.82 (d, 2H), 3.56 (d, 2H), 3.50 (s, 4H), 3.16-3.08 (m, 2H) і 1.20 (t, 1H).	1.70	435	A
10	(5-{2-метокси-4-[(2-морфолін-4-ілетиламіно)метил]феніл}-1H-піразол-3-іл)піразин-2-іламін гідрохлорид	A	(DMSO-d ₆) δ 12.39 (br s, 1H), 11.19 (br s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.69 (br s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.25 (t, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.62-3.50 (m, 6H) і 3.15 (d, 2H).	1.52	410	A
11	5-{5-[2-метокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл]-1H-піразол-3-іламіно}піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	D	(DMSO-d ₆) δ 12.39 (br s, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.49 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.90-2.77 (m, 4H) і 2.08-2.03 (m, 4H).	1.70	390	A
12	5-[5-(4-{[(1-циклопропанкарбонілпіперидин-4-ілметил)аміно]метил}-2-метоксифеніл)-1H-піразол-3-іламіно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	A	(DMSO-d ₆) δ 12.71 (s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 9.27 (br s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.07 (dd, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.35-4.28 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.83 (d, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.67-1.07 (m, 3H) і 0.69-0.67 (d, 4H).	1.72	487	A
13	N-[[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]метил]циклопропанкарбоксамід	E	(DMSO-d ₆) δ 12.58 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.60 (s, 1H) і 0.68 (br s, 4H).	4.44	320	B
14	5-[[5-[2-метокси-4-[(тетрагідропіран-4-іламіно)метил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	F	(DMSO-d ₆) δ 10.77 (s, 1H), 9.58 (br s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.04 (t, 2H) і 1.72 (t, 2H).	3.61	406	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH ⁺)	Спосіб PXМС
15	5-[[5-[2-метокси-4-[[метил(2-морфоліноетил)аміно]метил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	F	(DMSO-d ₆) δ 11.53 (br s, 1H), 11.35 (br s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.62 (s, 4H), 3.29 (br s, 4H) і 2.47 (s, 3H)	3.57	449	B
16	5-[[5-[2-метокси-4-(2-морфоліноетиламіно)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	A	(DMSO-d ₆) δ 11.40 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.32 (d, 1H), 4.00 (br s, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.44 (br s, 2H), 3.24 (t, 2H) і 3.13 (br s, 2H).	3.56	421	B
17	5-[[5-[4-[1-[2-(диметиламіно)ацетил]-4-піперидил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	G	(DMSO-d ₆) δ 10.80 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 4.54 (d, 1H), 4.43-4.29 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (d, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.89-2.75 (m, 8H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 1H) і 1.58-1.54 (m, 1H).	3.90	461	B
18	5-[[5-[2-метокси-4-[[[(1R)-1-метил-2-морфоліноетил]аміно]метил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	F	(DMSO-d ₆) δ 11.42 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.05 (d, 1H), 9.78 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.36-4.24 (m, 2H), 3.97-3.89 (m, 7H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.57 (br s, 2H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.17 (br s, 2H) і 1.53-1.52 (d, 3H).	3.69	449	B
19	5-[[5-[4-[[[(1,1-диметил-2-морфоліноетил)аміно]метил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	F	(DMSO-d ₆) δ 10.73 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (br m, 2H), 3.32 (br m, 8H), 1.82 (br m, 2H) і 1.61 (s, 6H).	3.79	463	B
20	5-[[5-[2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	G	(DMSO-d ₆) δ 10.78 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.36 (d, 2H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.90-2.87 (m, 1H) і 1.99-1.90 (m, 4H).	3.72	376	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH+)	Спосіб РХМС
21	5-[[5-[2-фтор-4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	H	(DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.78 (d, 3H) і 2.06-1.97 (m, 4H).	3.64	378	B
22	5-[[5-[2-метокси-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	(DMSO-d ₆) δ 12.56 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.70-6.66 (m, 2H), 3.98 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.24-3.10 (m, 4H) і 2.81 (d, 3H).	3.53	391	B
23	5-[[5-[2-метокси-4-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	(DMSO-d ₆) δ 12.38 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.54-3.42 (m, 4H), 3.24-3.07 (m, 2H), 2.82-2.80 (d, 3H), 2.36-2.32 (m, 1H) і 2.20 (m, 1H).	3.71	405	B
24	5-[[5-[2-метокси-4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піридин-2-карбонітрилу гідрохлорид	J	(DMSO-d ₆) δ 10.58 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.49 (d, 1H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.78 (d, 3H) і 2.04-1.99 (m, 4H).	3.64	389	B
25	6-[[5-[2-метокси-4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піридин-3-карбонітрилу гідрохлорид	J	(DMSO-d ₆) δ 10.59 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.49 (d, 1H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.78 (d, 3H) і 2.08-2.02 (m, 4H).	3.80	389	B
26	N-[5-[2-метокси-4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]-5-метилпіразин-2-аміну гідрохлорид	J	(DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.61-3.49 (br d, 2H), 3.06 (d, 2H), 2.88-2.85 (br d, 1H), 2.76 (d, 3H), 2.42 (s, 3H) і 2.11-2.03 (m, 4H).	3.55	379	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH ⁺)	Спосіб PXМС
27	5-[[5-[4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	H	(DMSO-d ₆) δ 10.88 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 3.49 (t, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.89-2.87 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.18-2.07 (m, 2H) і 1.99-1.92 (m, 2H).	3.62	360	B
28	5-[[5-[2-метокси-4-[(1-метил-4-піперидил)окси]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	K	(DMSO-d ₆) δ 12.55 (br s, 1H), 10.92 (br s, 1H), 10.77 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.79-6.71 (m, 2H), 4.65 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.47 (d, 1H), 3.29 (d, 1H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.77-2.74 (m, 3H), 2.34-2.14 (m, 2H), 2.06 (d, 1H) і 1.94 (d, 1H).	3.75	406	B
29	5-[[5-[2-метокси-4-[(1-метил-4-піперидил)метокси]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	K	(DMSO-d ₆) δ 10.79 (br s, 1H), 10.58 (br s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.93 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.42 (d, 2H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.71 (d, 3H), 1.99-1.91 (m, 3H) і 1.69-1.60 (m, 2H).	3.80	420	B
30	2-фтор-4-[[5-[2-метокси-4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]бензонітрилу гідрохлорид	J	(DMSO-d ₆) δ 12.45 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.69-7.59 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.53 (d, 2H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.68 (d, 3H) і 2.08-1.92 (m, 4H).	3.95	406	B
31	5-[[5-[2-метокси-4-[(2-пиридиламіно)метил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрил	F	(DMSO-d ₆) δ 14.30 (br s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.51 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 4.72 (d, 2H) і 3.93 (s, 3H).	3.72	399	B
32	5-[[5-[5-фтор-2-метокси-4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	J	(DMSO-d ₆) δ 10.81 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.15-3.07 (m, 3H), 2.77 (d, 3H), 2.21-2.12 (m, 2H) і 1.99-1.96 (m, 2H).	3.74	408	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH+)	Спосіб PXМС
33	5-[[5-[2-метокси-4-[(3S)-піролідин-3-іл]оксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	К	(DMSO-d ₆) δ 10.76 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.69 (t, 2H), 5.30 (q, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.50 (q, 1H), 3.36-3.27 (m, 3H) і 2.24-2.18 (m, 2H).	3.68	378	В
34	5-[[5-[2-метокси-4-(піролідин-2-ілметокси)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	К	(DMSO-d ₆) δ 10.76 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.66 (t, 1H), 3.22 (s, 3H) і 2.33-2.23 (m, 2H).	3.90	392	В
35	5-[[5-[2-метокси-4-[(1-метилпіролідин-2-іл)метокси]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	К	(DMSO-d ₆) δ 10.80 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.71 (q, 1H), 4.42 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.15 (t, 1H), 2.97 (d, 3H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H) і 1.88-1.79 (m, 1H).	3.71	406	В
36	5-[[5-[2-метокси-4-(4-піперидилметокси)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	К	(DMSO-d ₆) δ 13.00-12.00 (br s, 1H), 10.77 (br s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.67-6.63 (m, 2H), 3.93 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.29 (d, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.93 (d, 2H) і 1.56-1.48 (m, 2H).	3.86	406	В
37	5-[[5-[2-метокси-4-[(1-метил-4-піперидил)аміно]метил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	Ф	(DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.50 (d, 2H), 3.25 (br s, 1H), 3.15 (d, 1H), 3.00 (q, 2H), 2.69 (d, 3H), 2.36 (t, 2H) і 2.08 (q, 2H).	3.01	419	В
38	5-[[5-[2-ізопропокси-4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	Н	(DMSO-d ₆) δ 12.63 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.76-4.73 (m, 1H), 3.49 (d, 2H), 3.06 (br s, 2H), 2.90 (d, 1H), 2.78 (d, 3H), 2.01 (br d, 4H) і 1.37 (d, 6H).	3.94	418	В

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH+)	Спосіб PXМС
39	5-[[5-[2-метокси-4-(3-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	H	(DMSO-d ₆) δ 10.82 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.90 (s, 1H) і 1.89-1.76 (m, 4H).	3.72	376	B
40	5-[[5-[2-метокси-4-(1-метил-3-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	H	(DMSO-d ₆) δ 10.86 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.24-3.14 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.75 (d, 3H), 1.94 (d, 3H) і 1.66 (d, 1H).	3.75	390	B
41	5-[[5-[2-метокси-4-(1-метил-2-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	H	(DMSO-d ₆) δ 10.82 (s, 1H), 9.70 (d, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.35 (d, 2H), 3.06-3.01 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 5H) і 1.66-1.64 (m, 1H).	3.83	376	B
42	5-[[5-[2-метокси-4-[(3S)-1-метилпіролідин-3-іл]оксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	K	(DMSO-d ₆) δ 10.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.70 (q, 2H), 5.25 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.65-3.38 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 2H), 2.88 (q, 3H) і 2.36-2.14 (m, 2H).	3.70	392	B
43	5-хлор-N-[5-[2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]піразин-2-аміну гідрохлорид	J	(DMSO-d ₆) δ 10.03 (s, 1H), 9.22 (d, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.36 (d, 2H), 2.98 (d, 1H), 2.93-2.88 (m, 2H) і 1.95-1.89 (m, 4H).	3.98	385	B
44	5-хлор-N-[5-[2-метокси-4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]піразин-2-аміну гідрохлорид	J	(DMSO-d ₆) δ 10.70 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.89 (d, 1H), 2.77 (d, 3H) і 2.11-2.03 (m, 4H).	3.95	399	B
45	5-[[5-[2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонової кислоти гідрохлорид	J	(DMSO-d ₆) δ 9.30 (d, 1H), 9.12 (br d, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.89 (br d, 1H), 7.96 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.37 (d, 2H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.91-2.87 (br m, 1H) і 1.99-1.90 (m, 4H).	3.60	395	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH ⁺)	Спосіб PXМС
46	5-[[5-(2-метокси-4-піперазин-1-ілфеніл)-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	(DMSO-d ₆) δ 12.56 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.68-6.64 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.50-3.47 (m, 4H) і 3.23 (br s, 4H).	3.54	377	B
47	5-[[5-[4-[(2S,6S)-2,6-диметил-4-піперидил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	J	(DMSO-d ₆) δ 10.78 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.80 (d, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.44 (d, 3H) і 1.30 (d, 3H).	3.90	404	B
48	5-[[5-(2-метокси-4-тетрагідропіран-4-ілфеніл)-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	J	(DMSO-d ₆) δ 10.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.94 (dd, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 1H) і 1.76-1.70 (m, 4H).	4.85	377	B
49	2-фтор-4-[[5-[2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]бензонітрилу гідрохлорид	J	(DMSO-d ₆) δ 12.42 (br s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 7.69-7.60 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.91-2.85 (m, 1H) і 2.01-1.88 (m, 4H).	4.02	392	B
50	6-[[5-[2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піридин-3-карбонітрилу гідрохлорид	J	(DMSO-d ₆) δ 10.19 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.38 (d, 2H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H) і 1.99-1.84 (m, 4H).	3.73	375	B
51	5-[[5-[2-фтор-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	J	(DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.23-7.21 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.36 (d, 2H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 1H) і 1.99-1.88 (m, 4H).	3.72	364	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH+)	Спосіб РХМС
52	5-[[5-[2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піридин-2-карбонітрилу гідрохлорид	J	(DMSO-d ₆) δ 10.51 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.37 (d, 2H), 3.03-2.87 (m, 3H) і 1.98-1.89 (m, 4H).	3.65	375	B
53	5-[[5-[2-ізопропокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	H	(DMSO-d ₆) δ 10.80 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 3.36 (d, 2H), 2.98 (d, 2H), 2.90-2.84 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 4H) і 1.37 (d, 6H).	4.00	404	B
54	5-[[5-[4-(1,4-діазепан-1-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	(DMSO-d ₆) δ 10.80 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (d, 2H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.10 (s, 2H) і 2.14 (d, 2H).	3.70	391	B
55	N-[5-[2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]-5-метилпіразин-2-аміну гідрохлорид	J	(DMSO-d ₆) δ 10.26 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 9.03 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.37 (d, 2H), 2.99 (d, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.42 (s, 3H) і 1.97-1.89 (br m, 4H).	3.62	365	B
56	5-[[5-[4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	H	(DMSO-d ₆) δ 10.87 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 1H) і 1.92 (br s, 4H).	3.63	346	B
57	5-[[5-[2-метокси-4-(4-піперидилокси)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	K	(DMSO-d ₆) δ 12.54 (br s, 1H), 10.76 (br s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.73-6.70 (m, 3H), 4.75-4.71 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.10 (s, 2H) і 1.84 (s, 2H).	3.77	392	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	MC (MH+)	Спосіб PXMC
58	5-[[5-[5-фтор-2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	J	(DMSO-d ₆) δ 10.82 (s, 1H), 9.21 (d, 1H), 8.99-8.96 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.36 (d, 2H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 2H) і 1.92 (d, 2H).	3.83	394	B
59	5-[[5-[4-[(ізопропіламіно)метил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	F	(DMSO-d ₆) δ 10.83 (s, 1H), 9.45 (s, 2H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 1H) і 1.34 (d, 6H).	3.66	364	B
60	5-[[5-[4-(1-етил-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	H	(DMSO-d ₆) δ 10.79 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.55 (d, 2H), 3.13-3.10 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 2H), 2.02 (d, 2H) і 1.30 (t, 3H).	3.70	404	B
61	5-[[5-[4-(1-ізопропіл-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	J	(DMSO-d ₆) δ 10.80 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.031 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.45-3.42 (m, 3H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 2H) і 1.33-1.31 (m, 6H).	3.74	418	B
62	2-[4-[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]-1-піперидил]ацетаміду гідрохлорид	J	(DMSO-d ₆) δ 12.61 (br s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (d, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.15 (t, 2H) і 2.09-2.03 (m, 2H).	3.65	433	B
63	5-[[5-[2-метокси-4-[[метил(тетрагідропіран-4-іл)аміно]метил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	F	(DMSO-d ₆) δ 12.68 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 4.00 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.32 (q, 2H), 2.58 (d, 3H), 2.17 (d, 1H), 2.08 (d, 1H) і 1.91-1.81 (m, 2H).	3.54	420	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH ⁺)	Спосіб PXМС
64	5-[[5-[4-(4-фтор-1-метил-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	L	(DMSO-d ₆) δ 11.13 (br s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.85 (d, 3H), 2.68-2.59 (m, 2H) і 2.28-2.22 (m, 2H).	3.79	408	B
65	5-[[5-[2-метокси-4-(1-метилазетидин-3-іл)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	H	(DMSO-d ₆) δ 12.86 (br s, 1H), 10.79 (br s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.47-4.01 (m, 5H), 3.91 (s, 3H), 2.94 (s, 1H) і 2.87 (d, 2H).	3.53	362	B
66	5-[[5-[4-(3-фтор-1-метилазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	L	(DMSO-d ₆) δ 11.53 (br s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.75-4.68 (m, 2H), 4.63-4.55 (m, 1H), 3.99 (s, 3H) і 2.95 (d, 3H).	3.64	380	B
67	5-[[5-[5-хлор-2-метокси-4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	H	(DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.50 (d, 2H), 3.25-3.11 (m, 3H), 2.77 (d, 3H), 2.21-2.12 (m, 2H) і 1.97 (d, 2H).	3.97	424	B
68	5-[[5-[5-хлор-2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	H	(DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 2H) і 1.94-1.91 (m, 2H).	4.04	410	B
69	5-[[5-[3-хлор-2-метокси-4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	H	(DMSO-d ₆) δ 10.88 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.51 (d, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.77 (d, 3H) і 2.09-1.96 (m, 4H).	3.83	424	B
70	5-[[5-[3-хлор-2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	H	(DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.69 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.39-3.30 (m, 3H), 3.11-3.02 (m, 2H) і 2.01-1.91 (m, 4H).	3.90	410	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	MC (MH+)	Спосіб РХМС
71	метил-5-[[5-[2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбоксилату гідрохлорид	J	(DMSO-d ₆) δ 9.31 (s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 7.96 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.38 (d, 2H), 3.00 (d, 2H), 2.94-2.85 (br m, 1H), 2.03-1.97 (m, 2H) і 1.89-1.83 (m, 2H).	3.90	409	B
72	5-[[5-[2-метокси-4-[(тетрагідрофуран-3-іламіно) метил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	F	(DMSO-d ₆) δ 10.83 (s, 1H), 9.79 (s, 2H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 4.01-3.91 (m, 5H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.70-3.65 (m, 1H) і 2.25-2.13 (m, 2H).			
73	5-[[5-[2-метокси-4-[[метил (тетрагідрофуран-3-іл)аміно] метил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	F	(DMSO-d ₆) δ 11.50 (br s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.48-4.15 (m, 6H), 4.01-3.99 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 2.56 (d, 3H), 2.44-2.30 (m, 1H) і 2.25-2.21 (m, 1H).	3.57	406	B
74	5-[[5-[2-метокси-4-(тетрагідропіран-4-ілметиламіно) феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно] піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	(DMSO-d ₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 3.86 (br s, 5H), 3.28 (t, 2H), 3.05 (d, 2H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.71 (d, 2H) і 1.27-1.23 (m, 2H).	4.67	406	B
75	5-[[5-[2-метокси-4-(тетрагідропіран-4-ілметокси) феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно] піразин-2-карбонітрил	K	(DMSO-d ₆) δ 12.65 (br s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 3.91-3.88 (m, 7H), 3.37-3.31 (m, 2H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.71 (d, 2H) і 1.40-1.30 (m, 2H).	4.97	407	B
76	5-[[5-[4-(4-фтор-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	L	(DMSO-d ₆) δ 10.82 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H) і 2.19-2.13 (m, 2H).	3.85	394	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH ⁺)	Спосіб PXМС
77	5-[[5-[4-(3-фторузетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	L	(DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.05 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.81-7.80 (d, 1H), 7.45-7.42 (d, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.65-4.52 (m, 4H) і 4.00 (s, 3H).	3.69	366	B
78	5-[[5-[2-метокси-4-[(3R)-1-метилпіролідин-3-іл]оксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	K	(DMSO-d ₆) δ 11.51 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.22-3.19 (m, 2H), 2.88-2.85 (d, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H) і 2.12 (m, 1H).	3.69	392	B
79	5-[[5-(2-метокси-4-морфолінофеніл)-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрил	I	(DMSO-d ₆) δ 12.40 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77-3.74 (m, 4H) і 3.22-3.17 (m, 4H).	4.66	378	B
80	5-[[5-[4-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	(DMSO-d ₆) δ 12.49 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 3.98 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.56 (d, 2H), 3.26-3.14 (m, 4H), 3.08 (q, 2H) і 1.30 (t, 3H).	3.56	405	B
81	5-[[5-[4-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	(DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 3.98 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.55 (d, 1H), 3.49 (d, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.12 (q, 2H) і 1.33 (d, 6H).	3.66	419	B
82	5-[[5-[2-метокси-4-[(3R)-3-метилпіперазин-1-іл]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	(DMSO-d ₆) δ 10.83 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.90 (s, 5H), 3.33 (s, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H) і 1.34 (d, 3H).	3.72	391	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH ⁺)	Спосіб PXМС
83	5-[[5-[4-(4-етил-1,4-діазепан-1-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	(DMSO-d ₆) δ 12.44 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 3.98 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 4H), 3.19-3.10 (m, 2H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H) і 1.28 (t, 3H).	3.85	419	B
84	5-[[5-[4-(4-ізопропіл-1,4-діазепан-1-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	(DMSO-d ₆) δ 12.50 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 3.98-3.82 (m, 5H), 3.58-3.55 (m, 3H), 3.45 (d, 2H), 3.16 (q, 1H), 2.98 (q, 1H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.23-2.19 (m, 1H) і 1.27 (d, 6H).	3.90	433	B
85	5-[[5-[4-(1-етил-4-фтор-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	L	(DMSO-d ₆) δ 11.22 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 4H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.26-2.21 (m, 2H) і 1.33 (t, 3H).	3.91	422	B
86	5-[[5-[4-(4-фтор-1-ізопропіл-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	L	(DMSO-d ₆) δ 11.22 (br s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.47 (d, 2H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 2H) і 1.36 (d, 6H).	4.05	436	B
87	5-[[5-[4-(1-етил-3-фтор-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	M	(DMSO-d ₆) δ 11.49 (br s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.38-5.25 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (d, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.24-3.21 (m, 2H), 3.15-3.03 (m, 3H), 2.29-2.26 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H) і 1.34 (t, 3H).	3.78	422	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH+)	Спосіб РХМС
88	5-[[5-[4-(3-фтор-1-ізопропіл-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	M	(DMSO-d ₆) δ 11.45 (br s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.54-5.36 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.62-3.61 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 3H), 2.42-2.34 (m, 2H), 2.10 (m, 1H) і 1.35 (d, 6H).	3.82	436	B
89	5-[[5-[2-метокси-4-[1-(2-метоксіетил)-4-піперидил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	H	(DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (br s, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.32 (br s, 5H), 3.10 (d, 2H), 2.85 (br s, 1H), 2.18-2.12 (m, 2H) і 1.99 (d, 2H).	3.85	434	B
90	5-[[5-[4-(етиламінометил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	F	(DMSO-d ₆) δ 10.83 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.01-2.95 (m, 2H) і 1.27 (t, 3H).	3.67	350	B
91	5-[[5-[4-[(циклопропіламіно) метил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	F	(DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.65 (br s, 1H), 0.96 (d, 2H) і 0.73 (d, 2H).	3.73	362	B
92	5-[[5-[4-[(3R)-3,4-диметилпіперазин-1-іл]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	(DMSO-d ₆) δ 11.44 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71-6.68 (m, 2H), 4.03-3.99 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.31-3.00 (m, 5H), 2.79 (s, 3H) і 1.21 (d, 3H).	3.69	405	B
93	5-[[5-[4-[(3R)-4-етил-3-метилпіперазин-1-іл]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	(DMSO-d ₆) δ 11.18 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.76 (s, 1H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.39-3.26 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 3H), 1.41 (d, 3H) і 1.34-1.23 (m, 3H).	3.69	419	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH+)	Спосіб PXМС
94	5-[[5-[4-[(3S)-1-ізопропілпіролідин-3-іл]окси-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	K	(DMSO-d ₆) δ 11.89 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.74-6.67 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60-3.45 (m, 4H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 2H) і 1.32-1.30 (d, 6H).	3.81	420	B
95	5-[[5-[4-[(3R)-1-ізопропілпіролідин-3-іл]окси-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	K	(DMSO-d ₆) δ 11.70 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.55-3.23 (m, 5H), 2.21-1.98 (m, 2H) і 1.30 (d, 6H).	3.80	420	B
96	5-[[5-[4-[(3R,S),4(R,S))-3-фтор-1-метил-4-піперидил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	M	(DMSO-d ₆) δ 11.55 (br s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.31-5.18 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.21-2.94 (m, 3H), 2.87 (d, 3H), 2.23-2.20 (m, 1H) і 2.11-2.08 (m, 1H).	3.74	408	B
97	5-[[5-[4-(3,3-дифтор-1-метил-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	N	(DMSO-d ₆) δ 11.28 (br s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.99 (d, 2H), 4.08 (t, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.89 (d, 3H), 2.45-2.34 (m, 1H) і 2.21-2.19 (m, 1H).	3.79	426	B
98	5-[[5-[4-(1-етил-3,3-дифтор-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	N	(DMSO-d ₆) δ 11.09 (br s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.99 (d, 2H), 4.06 (t, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.71-3.43 (m, 4H), 3.27-3.25 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H) і 1.32 (t, 3H).	3.84	440	B
99	5-[[5-[4-[1-(2-гідроксіетил)-4-піперидил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	H	(DMSO-d ₆) δ 10.82 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.19-3.06 (m, 4H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 2H) і 2.02-1.99 (m, 2H).	3.70	420	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH+)	Спосіб РХМС
100	5-[[5-[4-[[ізопропіл(метил)аміно]метил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	F	(DMSO-d ₆) δ 10.84 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.21-4.19 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 2.54 (d, 3H) і 1.34 (d, 6H).	3.64	378	B
101	5-[[5-[2-метокси-4-(піролідин-1-ілметил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	F	(DMSO-d ₆) δ 11.26 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.36 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H) і 1.92-1.89 (m, 2H).	3.63	376	B
102	5-[[5-[2-метокси-4-(морфолінометил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	F	(DMSO-d ₆) δ 11.79 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.35 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.92-3.85 (m, 4H), 3.23 (d, 2H) і 3.11-3.08 (m, 2H).	3.54	392	B
103	5-[[5-[2-метокси-4-[(2R)-1-метилпіролідин-2-іл]метокси]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	K	(DMSO-d ₆) δ 12.68 (s, 1H), 10.78 (br s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.39 (dd, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.60-3.59 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 2H) і 1.88-1.81 (m, 1H).	3.67	406	B
104	5-[[5-[2-метокси-4-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]метокси]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	K	(DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.46-4.38 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.95 (d, 3H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H) і 1.87-1.81 (m, 1H).	3.74	406	B
105	5-[[5-[2-метокси-4-(оксазол-4-ілметокси)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрил	K	(DMSO-d ₆) δ 12.49 (br s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.09 (s, 2H) і 3.90 (s, 3H).	4.54	390	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH+)	Спосіб РХМС
106	5-[[5-[4-[1-(2-фторетил)-4-піперидил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	H	(DMSO-d ₆) δ 11.14 (s, 1H), 10.83-10.81 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.96 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.60-3.49 (m, 4H), 3.17-3.15 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 1H) і 2.18-2.02 (m, 4H).	3.78	422	B
107	5-[[5-[2-метокси-4-[(1-метил-4-піперидил)метиламіно]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	O	(DMSO-d ₆) δ 10.83 (s, 1H), 10.56 (br s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.41 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.39 (d, 2H), 3.04 (d, 2H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.68 (dd, 3H), 1.98-1.94 (m, 3H) і 1.56-1.48 (m, 2H).	3.75	419	B
108	5-[[5-[4-[(1-етил-4-піперидил)метиламіно]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	O	(DMSO-d ₆) δ 12.49 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 10.46 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (d, 2H), 3.17-3.14 (m, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 2H) і 1.26 (t, 3H).	3.80	433	B
109	5-[[5-[4-[(1-ізопропіл-4-піперидил)метиламіно]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	O	(DMSO-d ₆) δ 12.59 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 10.38 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.46 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.37-3.34 (m, 3H), 3.05 (d, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 3H), 1.72-1.66 (m, 2H) і 1.27 (d, 6H).	3.78	447	B
110	5-[[5-[2-метокси-4-[(1-метил-4-піперидил)аміно]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	O	(DMSO-d ₆) δ 12.38 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.84 (s, 3H), 3.57 (t, 1H), 3.44 (d, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.72 (d, 3H), 2.12 (d, 2H), 1.89 (d, 2H) і 1.83-1.77 (m, 2H).	3.66	405	B
111	5-[[5-[4-[(1-етил-4-піперидил)аміно]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	O	(DMSO-d ₆) δ 12.56 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.42 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.58 (t, 1H), 3.50 (d, 2H), 3.11-2.95 (m, 4H), 2.13 (d, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H) і 1.29-1.26 (m, 3H).	3.67	419	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH+)	Спосіб PXМС
112	5-[[5-[4-[(1-ізопропіл-4-піперидил)аміно]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	О	(DMSO-d ₆) δ 12.38 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (d, 1H) 3.46-3.35 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 2H) і 1.29 (d, 6H).	3.72	433	В
113	5-[[5-[2-метокси-4-[(1-метил-4-піперидил)оксиметил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	К	(DMSO-d ₆) δ 10.96 (br s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.12-6.96 (m, 3H), 4.56 (d, 2H), 3.92 (d, 3H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.39 (d, 1H), 3.23 (d, 1H), 3.01 (d, 1H), 2.72-2.67 (m, 3H), 2.17 (d, 1H), 2.03 (br s, 2H) і 1.82-1.75 (m, 1H).	3.94	420	В
114	5-[[5-[4-[(1-етил-4-піперидил)оксиметил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	К	(DMSO-d ₆) δ 10.81 (br s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.57 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.30 (d, 1H), 3.12-3.02 (m, 3H), 2.89 (q, 1H), 2.18 (d, 1H), 2.04 (br s, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H) і 1.27-1.22 (m, 3H).	3.90	434	В
115	5-[[5-[4-[(1-ізопропіл-4-піперидил)оксиметил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	К	(DMSO-d ₆) δ 10.81 (s, 1H), 10.46 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.57 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.22 (d, 1H), 3.07-2.93 (m, 2H), 2.19-2.04 (m, 3H), 1.91-1.88 (m, 1H) і 1.29-1.24 (m, 6H).	3.95	448	В
116	5-[[5-(2-фтор-6-метокси-4-піперазин-1-ілфеніл)-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	І	(DMSO-d ₆) δ 12.52 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.55 (br s, 4H) і 3.19 (br s, 4H).	3.73	395	В
117	5-[[5-[2-метокси-4-[(2R)-4-метилморфолін-2-іл]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	Р	(DMSO-d ₆) δ 11.44 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.67 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.16-3.11 (m, 2H) і 2.80 (d, 3H).	3.69	392	В

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH ⁺)	Спосіб РХМС
118	5-[[5-[2-метокси-4-[(2R)-4-етилморфолін-2-іл]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	P	(DMSO-d ₆) δ 11.41 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.68 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.19-3.05 (m, 4H) і 1.31 (t, 3H).	3.69	406	B
119	5-[[5-[2-метокси-4-[(2S)-4-метилморфолін-2-іл]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	P	(DMSO-d ₆) δ 11.57 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.04 (t, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.66 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H) і 2.80 (d, 3H).	3.65	392	B
120	5-[[5-[2-метокси-4-[(2S)-4-етилморфолін-2-іл]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	P	(DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.22-4.12 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.62-3.47 (m, 5H), 3.25-3.08 (m, 3H) і 1.34 (d, 3H).	3.68	406	B
121	5-[[5-(2,6-диметокси-4-піперазин-1-іл)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	(DMSO-d ₆) δ 12.29 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.53-3.51 (m, 4H) і 3.22-3.17 (m, 4H).	3.61	407	B
122	5-[[5-[2,6-диметокси-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	(DMSO-d ₆) δ 12.28 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.02 (d, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.49 (d, 2H), 3.25-3.09 (m, 4H) і 2.81 (d, 3H).	3.57	421	B
123	5-[[5-[4-[[[(3R)-3-фторпіролідін-1-іл]метил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	Q	(DMSO-d ₆) δ 11.85 (s, 1H), 11.51 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.53-5.39 (m, 1H), 4.54-4.40 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.30-3.29 (m, 1H) і 2.33-2.22 (m, 2H).	3.56	394	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH+)	Спосіб РХМС
124	5-[[5-[2-метокси-4-[[3S)-3-метоксипіролідін-1-іл]метил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	Q	(DMSO-d ₆) δ 11.63 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76-7.73 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.40-4.36 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 2H), 3.27 (d, 3H), 3.29-3.24 (m, 2H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.13-2.11 (m, 1H) і 2.05-1.99 (m, 1H).	3.77	406	B
125	5-[[5-[2-метокси-4-[[3R)-3-метоксипіролідін-1-іл]метил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	Q	(DMSO-d ₆) δ 11.56 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.76-7.73 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.40-4.37 (m, 2H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.58-3.46 (m, 1H), 3.44-3.41 (d, 3H), 2.39-2.17 (m, 1H) і 2.13-2.01 (m, 2H).	3.72	406	B
126	5-[[5-[4-[[2R)-1-етилпіролідін-2-іл]метокси]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	K	(DMSO-d ₆) δ 10.80 (s, 1H), 10.63 (br s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.65-7.63 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.71-6.68 (dd, 1H), 4.49-4.36 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 1H) і 1.31 (t, 3H).	3.78	420	B
127	5-[[5-[4-[[2R)-1-ізопропілпіролідін-2-іл]метокси]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	K	(DMSO-d ₆) δ 10.77 (s, 1H), 10.52 (br s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.28-3.26 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 3H), 1.36 (d, 3H) і 1.29 (d, 3H).	3.86	434	B
128	5-[[5-[4-[[2S)-1-етилпіролідін-2-іл]метокси]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	K	(DMSO-d ₆) δ 10.82 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 4.51 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.86-1.81 (m, 1H) і 1.32-1.29 (t, 3H).	3.76	420	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH ⁺)	Спосіб PXМС
129	5-[[5-[4-[(2S)-1-ізопропілпіролідин-2-іл]метокси]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	K	(DMSO-d ₆) δ 10.78 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.27-3.25 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.36 (d, 3H) і 1.29 (d, 3H).	3.88	434	B
130	5-[[5-[4-[(циклопропілметиламіно)метил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	F	(DMSO-d ₆) δ 10.84 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.67 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.81 (q, 2H), 1.17-1.13 (m, 1H), 0.61-0.56 (m, 2H) і 0.40-0.37 (m, 2H).	3.81	376	B
131	5-[[5-[2-метокси-4-[[[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]аміно]метил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	F	(DMSO-d ₆) δ 10.83 (s, 1H), 9.72 (s, 2H), 8.67 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.00-3.91 (m, 5H), 3.82-3.81 (m, 2H), 3.70-3.65 (m, 1H) і 2.24-2.13 (m, 2H).	3.64	392	B
132	5-[[5-[2-метокси-4-[[[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]аміно]метил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	F	(DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 9.84 (br s, 2H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.19-4.18 (m, 2H), 3.99-3.91 (m, 5H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.70-3.64 (m, 1H) і 2.24-2.15 (m, 2H).	3.64	392	B
133	5-[[5-[4-[(3R)-4-ізопропіл-3-метилпіперазин-1-іл]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	(DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.70-6.66 (m, 2H), 4.04-3.85 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.50-3.27 (m, 3H), 3.19-3.04 (m, 2H), 1.41 (t, 6H) і 1.18 (d, 3H).	3.77	433	B
134	5-[[5-[4-[(1-етил-4-піперидил)окси]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	K	(DMSO-d ₆) δ 10.77 (s, 1H), 10.67 (br s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.79-6.71 (m, 2H), 4.88 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.54 (d, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.17-3.02 (m, 4H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H) і 1.28 (t, 3H).	3.84	420	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH ⁺)	Спосіб PXМС
135	5-[[5-[4-[(1-ізопропіл-4-піперидил)окси]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	K	(DMSO-d ₆) δ 10.76 (s, 1H), 10.03 (br s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.79-6.71 (m, 2H), 4.88 (br s, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.53-3.43 (d, 2H), 3.31 (d, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 2H), 2.11 (d, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H) і 1.29 (d, 6H).	3.91	434	B
136	5-[[5-[4-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-фтор-6-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	(DMSO-d ₆) δ 11.13 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.54 (d, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H) і 1.30 (t, 3H).	3.66	423	B
137	5-[[5-[4-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-2-фтор-6-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	(DMSO-d ₆) δ 10.98 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.54-3.46 (m, 3H), 3.33 (t, 2H), 3.15-3.07 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H) і 1.33 (d, 6H).	3.77	437	B
138	5-[[5-[4-[(3S)-1-етилпіролідін-3-іл]оксиметил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	R	(DMSO-d ₆) δ 11.32 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.55-4.53 (m, 2H), 4.38-4.30 (m, 1H), 3.93 (d, 3H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 4H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H) і 1.28-1.24 (m, 3H).	3.84	420	B
139	5-[[5-[4-[(3S)-1-ізопропілпіролідін-3-іл]оксиметил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	R	(DMSO-d ₆) δ 11.15 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.60-4.52 (m, 2H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.93 (d, 3H), 3.67-3.37 (m, 3H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H) і 1.30-1.28 (m, 6H).	3.89	434	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH ⁺)	Спосіб PXМС
140	5-[[5-[4-[[[(3R)-1-етилпіролідин-3-іл]оксиметил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	R	(DMSO-d ₆) δ 12.91 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.58-4.53 (m, 2H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.93 (d, 3H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 4H), 2.34-2.31 (m, 1H), 2.07- 2.02 (m, 1H) і 1.27-1.24 (m, 3H).	3.84	420	B
141	5-[[5-[4-[[[(3R)-1-ізопропілпіролідин-3-іл]оксиметил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрил	R	(DMSO-d ₆) δ 11.39 (d, 1H), 10.83 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.56-4.51 (m, 2H), 4.33-4.30 (m, 1H), 3.92 (d, 3H), 3.68-3.35 (m, 3H), 3.27-3.14 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H) і 1.31-1.28 (m, 6H).	3.89	434	B
142	5-[[5-[4-(4-ізобутилпіперазин-1-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	(DMSO-d ₆) δ 10.87 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 3.91 (br s, 5H), 3.56-3.42 (m, 4H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.19-2.12 (m, 1H) і 1.03 (d, 6H).	3.88	433	B
143	5-[[5-[4-[(1-етил-4-піперидил)метил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	S	(DMSO-d ₆) δ 10.81 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.00-6.99 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.90-6.89 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.58-2.56 (d, 2H), 1.82-1.81 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H) і 1.25-1.21 (m, 3H).	3.95	418	B
144	5-[[5-[4-[(1-ізопропіл-4-піперидил)метил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	S	(DMSO-d ₆) δ 10.79 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.57 (d, 2H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H) і 1.25-1.24 (m, 6H).	4.02	432	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH+)	Спосіб PXМС
145	5-[[5-[4-[(1-етил-4-піперидил)метилметиламіно]-2-метоксибеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	O	(DMSO-d ₆) δ 10.77 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.40 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.44 (d, 2H), 3.33 (d, 2H), 3.02-2.97 (m, 5H), 2.80 (q, 2H), 1.98 (br s, 1H), 1.82 (d, 2H), 1.63-1.54 (q, 2H) і 1.23 (t, 3H).	4.02	447	B
146	5-[[5-[4-[(ізобутиламіно)метил]-2-метоксибеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	F	(DMSO-d ₆) δ 10.84 (s, 1H), 9.41 (s, 2H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.71 (q, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H) і 0.95 (d, 6H).	3.90	378	B
147	5-[[5-[4-[(2R)-4-ізопропілморфолін-2-іл]-2-метоксибеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	P	(DMSO-d ₆) δ 11.36 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.60-3.39 (m, 3H), 3.17-3.02 (m, 2H) і 1.34 (d, 6H).	3.76	420	B
148	5-[[5-[4-[(1-ізопропіл-4-піперидил)метилметиламіно]-2-метоксибеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	O	(DMSO-d ₆) δ 10.76 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.40 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.39-3.32 (m, 5H), 3.02 (s, 3H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H) і 1.24 (d, 6H).	4.04	461	B
149	5-[[5-[4-[(2R)-1-етилпіролідін-2-іл]метил]-2-метоксибеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	T	(DMSO-d ₆) δ 10.79 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 2H), 3.09-3.04 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 3H), 1.78-1.72 (m, 1H) і 1.27 (t, 3H).	3.78	404	B
150	5-[[5-[4-[(2S)-4-ізопропілморфолін-2-іл]-2-метоксибеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	P	(DMSO-d ₆) δ 12.74 (br s, 1H), 10.99 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.22 (dd, 1H), 4.12 (td, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.58 (d, 1H), 3.50 (q, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.18-3.03 (m, 2H) і 1.33 (d, 6H).	3.75	420	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH ⁺)	Спосіб PXМС
151	5-[[5-[4-[[[(2R)-1-ізопропілпіролідін-2-іл]метил]-2-метоксибеніл]-1H-піразол-3-іл] аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	T	(DMSO-d ₆) δ 10.79 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (br s, 1H), 3.55 (br s, 1H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.20 (br s, 1H), 3.02-2.99 (m, 1H), 1.94 (br s, 3H), 1.75 (br s, 1H), 1.35 (d, 3H) і 1.24 (d, 3H).	3.84	418	B
152	5-[[5-[4-[[[(2S)-1-етилпіролідін-2-іл]метил]-2-метоксибеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	T	(DMSO-d ₆) δ 10.79 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.09-2.93 (m, 3H), 1.99-1.91 (m, 3H), 1.78-1.72 (m, 1H) і 1.28 (t, 3H).	3.76	404	B
153	5-[[5-(2-метокси-4-піперазин-1-іл)беніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	(DMSO-d ₆) δ 12.98 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.66 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.57-3.51 (m, 4H) і 3.22-3.17 (m, 4H).	3.92	431	B
154	5-[[5-[4-[[[(2S)-1-ізопропілпіролідін-2-іл]метил]-2-метоксибеніл]-1H-піразол-3-іл] аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	T	(DMSO-d ₆) δ 10.78 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (br s, 1H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.22-3.17 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 3H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.35 (d, 3H) і 1.25 (d, 3H).	3.81	418	B
155	5-[[5-[4-[[[(3S)-1-ізопропілпіролідін-3-іл]аміно]-2-метоксибеніл]-1H-піразол-3-іл] аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	O	(DMSO-d ₆) δ 11.33 (d, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.85 (d, 3H), 3.60-3.59 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.17-2.91 (m, 1H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.27-2.22 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H) і 1.31 (d, 6H).	3.73	419	B

№ прикл	Назва	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX (RT)	МС (MH+)	Спосіб РХМС
156	5-[[5-[4-[(3R)-1-ізопропілпіролідин-3-іл]аміно]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	O	(DMSO-d ₆) δ 11.15 (br s, 1H), 11.00 (br s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.56 (br s, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.29 (dd, 1H), 4.32-4.17 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.65-3.37 (m, 3H), 3.35-3.23 (m, 1H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H) і 1.31 (d, 6H).	3.78	419	B
157	5-[[5-[4-[(3R)-1-етилпіролідин-3-іл]аміно]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	O	NB	3.71	405	B
158	5-[[5-[4-[(3S)-1-етилпіролідин-3-іл]аміно]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	O	(DMSO-d ₆) δ 11.08 (br s, 1H), 10.98 (br s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.38-4.17 (m, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.03-1.87 (m, 2H) і 1.26 (t, 3H).	3.66	405	B
159	5-[[5-[2-метокси-4-[(3S)-3-метилпіперазин-1-іл]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	NB	3.68	391	B
160	5-[[5-[4-[(3R)-3-етилпіперазин-1-іл]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	NB	3.83	405	B
161	5-[[5-[4-[(3S)-3-ізопропілпіперазин-1-іл]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	NB	3.97	419	B
162	5-[[5-[4-[(3R)-3-ізопропілпіперазин-1-іл]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	NB	3.94	419	B
163	5-[[5-[4-(3,3-диметилпіперазин-1-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид	I	NB	3.85	405	B

NB = Не визначений

Шлях синтезу А

Проілюстрований з посиланням на приклад 1:

Приклад 1

5-[5-(4-Бензиламіно-2,6-диметоксифеніл)-1H-піразол-3-іламіно]піразин-2-карбонітрил

1A. N-(4-Ацетил-3,5-диметоксифеніл)ацетамід

AlCl₃ (36,0 г, 27,5 ммоль) додавали порціями до перемішаного розчину 3,5-

диметоксифеніламіну (12,0 г, 78,4 ммоль) і As_2O (20,0 г, 19,6 ммоль) в DCM (120 мл) при 0 °C. Суміш перемішували протягом 15 хвилин, потім залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом додаткової однієї години. Реакційну суміш виливали в лід і одержаний в результаті осад збирали фільтрацією. Зібрану тверду речовину сушили при зниженому тиску з одержанням зазначеної сполуки (5,0 г, 27 %) у вигляді білої твердої речовини.

1B. 1-(4-Аміно-2,6-диметоксифеніл)етанон

Суміш N-(4-ацетил-3,5-диметоксифеніл)ацетаміду (5,0 г, 21,1 ммоль) в MeOH (50 мл) і 5 н водн. NaOH (50 мл) нагрівали до температури утворення флегми протягом 4 годин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Залишок розділяли між водою (100 мл) і EtOAc (50 мл), потім відділену водну фазу екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної сполуки (3,8 г, 92 %).

1C. Трет-бутиловий складний ефір (4-ацетил-3,5-диметоксифеніл)карбамінової кислоти

Woc_2O (6,37 г, 29,2 ммоль) додавали до перемішуваного розчину 1-(4-аміно-2,6-диметоксифеніл)етанону (6,37 г, 29,2 ммоль) і гуанідину гідрохлориду (1,85 г, 19,5 ммоль) в EtOH (38 мл). Суміш нагрівали до температури утворення флегми протягом 12 годин, а потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Додавали DCM (200 мл), потім суміш промивали водою (2×50 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі (60-120 меш) із застосуванням 0-10 % EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (3,5 г, 61 %).

1D. Трет-бутиловий складний ефір (4-ацетил-3,5-диметоксифеніл)бензилкарбамінової кислоти

NaH (60 % в мінеральному маслі, 0,57 г, 14,2 ммоль) додавали порціями до перемішуваного розчину трет-бутилового складного ефіру (4-ацетил-3,5-диметоксифеніл)карбамінової кислоти (3,5 г, 11,9 ммоль) в THF (18 мл) при 0 °C і одержану в результаті суміш перемішували протягом 30 хвилин. По краплях протягом 10 хвилин додавали бензилбромід (3,04 г, 17,8 ммоль), потім суміш нагрівали до 70 °C протягом 3 годин. Розчин залишали охолоджуватися до кімнатної температури, потім обережно додавали воду (40 мл) і суміш екстрагували EtOAc (4×50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі (розмір 60-120 меш) із застосуванням 0-5 % EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (3,0 г, 66 %).

1E. Трет-бутиловий складний ефір бензил[4-(3,3-біс-метилсульфанілакрилоїл)-3,5-диметоксифеніл]карбамінової кислоти

Розчин трет-бутилового складного ефіру (4-ацетил-3,5-диметоксифеніл)бензилкарбамінової кислоти (3,0 г, 7,8 ммоль) в DMSO (15 мл) повільно додавали до перемішуваної суспензії NaH (0,78 г, 19,5 ммоль) в DMSO (15 мл), внутрішню температуру підтримували при 10-15 °C. Після перемішування при 10 °C протягом 10 хвилин додавали сірковуглець (1,18 г, 15,6 ммоль) і перемішування продовжували протягом додаткових 10 хвилин. Додавали при 10 °C метилйодид (2,19 г, 15,6 ммоль), потім суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 10 хвилин. Реакційну суміш обережно виливали в лід, потім екстрагували EtOAc (4×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (100 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі (розмір 60-120 меш) із застосуванням 0-17 % EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (1,7 г, 45 %).

1F. Трет-бутиловий складний ефір бензил{4-[(Z)-3-(5-ціанопіразин-2-іламіно)-3-метилсульфанілакрилоїл]-3,5-диметоксифеніл}карбамінової кислоти

Розчин 2-аміно-5-ціанопіразину (1,25 г, 5,2 ммоль) в THF (10 мл) повільно додавали до перемішуваної суспензії NaH (60 % в мінеральному маслі) (0,21 г, 5,2 ммоль) в THF (17 мл) при 0 °C. Суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °C, потім по краплях додавали розчин трет-бутилового складного ефіру бензил[4-(3,3-біс-метилсульфанілакрилоїл)-3,5-диметоксифеніл]карбамінової кислоти (1,7 г, 3,48 ммоль) в THF (7 мл) і реакційну суміш нагрівали до 80 °C протягом 12 годин. Розчин залишали охолоджуватися до кімнатної температури, потім обережно додавали воду (40 мл) і суміш екстрагували EtOAc (3×25 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі (розмір 60-120 меш) із застосуванням 0-70 % EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної

сполуки (0,9 г, 46 %).

1G. Трет-бутиловий складний ефір бензил{4-[5-(5-ціанопіразин-2-іламіно)-2H-піразол-3-іл]-3,5-диметоксифеніл}карбамінової кислоти

Перемішуваний розчин гідрозину моногідрату (0,077 г, 2,40 ммоль), трет-бутилового складного ефіру бензил{4-[(Z)-3-(5-ціанопіразин-2-іламіно)-3-метилсульфанілакрилоїл]-3,5-диметоксифеніл}карбамінової кислоти (0,90 г, 1,6 ммоль) і оцтової кислоти (2 краплі) в EtOH (0,7 мл) нагрівали до 60 °C протягом 15 хвилин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і осаджену тверду речовину збирали фільтрацією. Тверду речовину промивали Et₂O (2×5 мл) і сушили при зниженому тиску з одержанням зазначеної сполуки (0,10 г, 12 %).

1H. 5-[5-(4-Бензиламіно-2,6-диметоксифеніл)-1H-піразол-3-іламіно]піразин-2-карбонітрил

Трифтороцтову кислоту (1 мл) по краплях додавали до перемішovanого розчину трет-бутилового складного ефіру бензил{4-[5-(5-ціанопіразин-2-іламіно)-2H-піразол-3-іл]-3,5-диметоксифеніл}карбамінової кислоти (0,10 г, 0,19 ммоль) в DCM (2 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім нагрівали до 40 °C протягом додаткових 2 годин. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували препаративною ВЕРХ з одержанням зазначеної сполуки (0,025 г, 34 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Шлях синтезу В

Проілюстрований з посиланням на приклад 3:

Приклад 3

5-[5-[4-(Бензиламінометил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іламіно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

3A. 3-Метокси-4-нітробензальдегід

Суміш 2-гідрокси-4-нітробензальдегіду (8,0 г, 47,9 ммоль), метилйодиду (10,2 г, 71,9 ммоль) і карбонату калію (6,61 г, 47,9 ммоль) в DMF (80 мл) перемішували при 60 °C протягом 3 годин. Охолоджену реакційну суміш розводили EtOAc (100 мл), промивали водою (200 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної сполуки (6,5 г, 75 %), яку використовували без додаткового очищення.

3B. 4-Аміно-3-метоксибензальдегід

Перемішвану суміш 3-метокси-4-нітробензальдегіду (6,5 г, 35,9 ммоль), залізного порошку (4,51 г, 80,8 ммоль) і NH₄Cl (3,87 г, 71,8 ммоль) в MeOH (50 мл) і води (50 мл) нагрівали до температури утворення флегми протягом 3 годин. Охолоджену реакційну суміш фільтрували через шар целіту і розводили EtOAc (100 мл). Відділену органічну фазу промивали водою (2×50 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної сполуки (4,5 г, 83 %), яку використовували без додаткового очищення.

3C. 4-Бром-3-метоксибензальдегід

Суміш 4-аміно-3-метоксибензальдегіду (4,5 г, 29,8 ммоль), н-бутилнітриту (4,6 г, 35,8 ммоль) і броміду міді (6,83 г, 47,7 ммоль) в MeCN (45 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розводили EtOAc (100 мл), промивали водою (200 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі (60-120 меш) із застосуванням 0-70 % EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (4,2 г, 66 %).

3D. Бензил(4-бром-3-метоксибензил)амін

NaBH(OAc)₃ (6,24 г, 29,4 ммоль) додавали порціями до перемішovanого розчину 4-бром-3-метоксибензальдегіду (4,2 г, 19,6 ммоль), бензиламіну (2,51 г, 23,6 ммоль) і оцтової кислоти (2,35 г, 39,3 ммоль) в DCM (42 мл) при кімнатній температурі. Одержаний в результаті розчин перемішували протягом 12 годин, потім розводили EtOAc (40 мл), промивали водою (40 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі (60-120 меш) із застосуванням 0-2 % MeOH/DCM в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (3,8 г, 64 %).

3E. 1-[4-(Бензиламінометил)-2-метоксифеніл]етанон

Перемішуваний розчин бензил(4-бром-3-метоксибензил)аміну (3,8 г, 12,5 ммоль) і трибутил(1-етоксивініл)олова (5,39 г, 15,0 ммоль) в 1,4-діоксані (40 мл) дегазували азотом протягом 15 хвилин. Тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (0,72 г, 0,62 ммоль) додавали до суміші і одержаний в результаті розчин нагрівали до 130 °C протягом 16 годин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, потім розводили EtOAc (60 мл), промивали водою (40 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі (60-120 меш) із застосуванням 0-2 % MeOH/DCM в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (1,5 г, 45 %).

3F. Трет-бутиловий складний ефір (4-ацетил-3-метоксибензил)бензилкарбамінової кислоти Woc_2O (1,45 г, 6,69 ммоль) додавали до перемішаного розчину 1-[4-(бензиламінометил)-2-метоксифеніл]етанону (1,5 г, 5,57 ммоль) і Et_3N (1,69 г, 16,7 ммоль) в DCM (5 мл) і одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш розводили DCM (20 мл), промивали водою (2×20 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі (60-120 меш) із застосуванням 0-2 % MeOH/DCM в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (1,5 г, 73 %).

3G. Трет-бутиловий складний ефір бензил[4-(3,3-біс-метилсульфанілакрилоїл)-3-метоксибензил]карбамінової кислоти

Розчин трет-бутилового складного ефіру (4-ацетил-3-метоксибензил)бензилкарбамінової кислоти (1,5 г, 4,1 ммоль) в DMSO (15 мл) додавали повільно до перемішаної суспензії NaNH (60 % в мінеральному маслі 0,41 г, 10,2 ммоль) в DMSO (20 мл), внутрішню температуру підтримували при 10-15 °C. після перемішування при 10 °C протягом 10 хвилин додавали сірковуглець (0,62 г, 8,1 ммоль) і перемішування продовжували протягом додаткових 10 хвилин. Метилйодид (1,15 г, 8,1 ммоль) додавали при 10 °C, потім суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 10 хвилин. Реакційну суміш обережно виливали в лід, потім екстрагували EtOAc (4×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі (60-120 меш) із застосуванням 0-30 % EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,75 г, 39 %).

3H. Трет-бутиловий складний ефір бензил{4-[(Z)-3-(5-ціанопіразин-2-іламіно)-3-метилсульфанілакрилоїл]-3-метоксибензил}карбамінової кислоти

Розчин 2-аміно-5-ціанопіразину (0,29 г, 2,4 ммоль) в THF (8 мл) повільно додавали до перемішаної суспензії NaNH (60 % в мінеральному маслі, 0,095 г, 2,4 ммоль) в THF (8 мл) при 0 °C. Суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °C, потім по краплях додавали розчин трет-бутилового складного ефіру бензил[4-(3,3-біс-метилсульфанілакрилоїл)-3-метоксибензил]карбамінової кислоти (0,75 г, 1,58 ммоль) в THF (7 мл) і реакційну суміш потім нагрівали до 80 °C протягом 12 годин. Розчин залишали охолоджуватися до кімнатної температури, потім обережно додавали воду (40 мл) і суміш екстрагували EtOAc (3×25 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі (60-120 меш) із застосуванням 0-80 % EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,28 г, 32 %).

3I. Трет-бутиловий складний ефір бензил{4-[5-(5-ціанопіразин-2-іламіно)-2H-піразол-3-іл]-3-метоксибензил}карбамінової кислоти

Перемішуваний розчин гідрозину моногідрату (0,024 г, 0,77 ммоль), трет-бутилового складного ефіру бензил{4-[(Z)-3-(5-ціанопіразин-2-іламіно)-3-метилсульфанілакрилоїл]-3-метоксибензил}карбамінової кислоти (0,28 г, 0,51 ммоль) і оцтової кислоти (2 краплі) в EtOH (0,7 мл) нагрівали до 60 °C протягом 15 хвилин. Розчин залишали охолоджуватися до кімнатної температури, потім додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували EtOAc (3×25 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі (60-120 меш) із застосуванням 0-10 % MeOH/DCM в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,035 г, 13 %).

3J. 5-{5-[4-(Бензиламінометил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іламіно}піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

4 н розчин HCl в Et_2O (1 мл) додавали по краплях до перемішаного розчину трет-бутилового складного ефіру бензил{4-[5-(5-ціанопіразин-2-іламіно)-2H-піразол-3-іл]-3-метоксибензил}карбамінової кислоти (0,035 г, 0,06 ммоль) в DCM (2 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі, а потім розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку промивали Et_2O (2×5 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (0,012 г, 43 %) у вигляді білої твердої речовини.

Шлях синтезу С

Проілюстрований з посиланням на приклад 4:

Приклад 4

5-{5-[4-(Бензиламіноетил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іламіно}піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

4А. 1-Бром-2-метокси-4-((Е)-2-нітровініл)бензол

Перемішуваний розчин 4-бром-3-метоксибензальдегіду (5,0 г, 23,3 ммоль), ацетату амонію (2,4 г, 30,2 ммоль) і нітрометану (6,3 мл, 116 ммоль) в льодяній оцтовій кислоті (20 мл) нагрівали до 80 °С протягом 12 годин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, потім виливали у воду (100 мл). Одержану тверду речовину збирали фільтрацією і потім розчиняли в DCM (80 мл). Розчин промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням DCM в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (4,2 г, 40 %).

4В. 2-(4-Бром-3-метоксифеніл)етиламін

Боргідрид натрію (2,9 г, 77,5 ммоль) додавали порціями до перемішуваного розчину 1-бром-2-метокси-4-((Е)-2-нітровініл)бензолу (4,0 г, 15,5 ммоль) в MeOH (50 мл) при 0 °С. Одержаний в результаті розчин залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом однієї години. Обережно додавали воду (2 мл), потім обережно додавали 50 % водний розчин оцтової кислоти (5 мл) дотримуючись температури нижче 30 °С. Додавали цинковий пил (5,1 г, 77,5 ммоль) і насичений водний розчин NH_4Cl (20 мл) і одержану в результаті суміш нагрівали до 50 °С протягом однієї години. Охолоджену суміш розводили DCM (50 мл) і фільтрували через пробку з бавовняної вати. До фільтрату додавали воду (40 мл) і відділену водну фазу екстрагували DCM (2×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі (60-120 меш) із застосуванням 8-10 % MeOH/DCM в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (2,0 г, 56 %).

4С. Бензил[2-(4-бром-3-метоксифеніл)етил]амін

Бензальдегід (0,83 г, 7,9 ммоль) додавали по краплях до перемішуваного розчину 2-(4-бром-3-метоксифеніл)етиламіну (2,0 г, 8,7 ммоль) і льодяної оцтової кислоти (0,94 мл, 15,8 ммоль) в EtOH (40 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом однієї години, потім порціями додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,35 г, 15,8 ммоль) і одержану в результаті суміш перемішували протягом додаткових 4 годин. Додавали насичений водн. NaHCO_3 (50 мл) і суміш екстрагували DCM (3×30 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі (60-120 меш) із застосуванням 2-3,5 % MeOH/DCM в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (1,5 г, 59 %).

4D. 1-[4-(2-Бензиламіноетил)-2-метоксифеніл]етанон

Перемішуваний розчин бензил[2-(4-бром-3-метоксифеніл)етил]аміну (1,5 г, 4,68 ммоль) і трибутил(1-етоксивініл)олова (2,1 г, 5,6 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) дегазували азотом протягом 15 хвилин. Тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (0,27 г, 0,23 ммоль) додавали до суміші і одержаний в результаті розчин нагрівали до 100 °С протягом 12 годин. Розчин залишали охолоджуватися до кімнатної температури і додавали 1 н водн. розчин HCl (6 мл) і суміш перемішували протягом додаткових 2 годин. Насичений водн. розчин NaHCO_3 обережно додавали для підтримки pH 10 і суміш екстрагували EtOAc (3×30 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в DCM (10 мл) і додавали 3 н HCl в діоксані (2 мл). Розчин перемішували протягом 30 хвилин, потім розчинники видаляли при зниженому тиску. Одержану тверду речовину перетирали в порошок з Et_2O (4×50 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (1,4 г, 93 %) у вигляді її гідрохлориду.

4Е. Трет-бутиловий складний ефір [2-(4-ацетил-3-метоксифеніл)етил] бензилкарбамінової кислоти

Wos_2O (1,51 г, 6,58 ммоль) додавали до перемішуваного розчину 1-[4-(2-бензиламіноетил)-2-метоксифеніл]етанону (1,40 г, 4,38 ммоль) і Et_3N (1,23 мл, 8,76 ммоль) в DCM (30 мл) і одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Суміш розділяли між DCM (30 мл) і водою (50 мл), потім відділену водну фазу екстрагували DCM (3×30 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі (60-120 меш) із застосуванням 10-20 % EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (1,2 г, 71 %).

4F. Трет-бутиловий складний ефір бензил[2-[4-(3,3-біс-метилсульфанілакрилоїл)-3-метоксифеніл]етил]карбамінової кислоти

Розчин трет-бутилового складного ефіру [2-(4-ацетил-3-метоксифеніл)етил]бензилкарбамінової кислоти (1,0 г, 2,60 ммоль) в DMSO (3 мл) повільно

додавали до перемішуваної суспензії NaH (60 % в мінеральному маслі, 0,26 г, 6,5 ммоль) в DMSO (6 мл), внутрішню температуру підтримували при 10-15 °С. після перемішування при 10 °С протягом 30 хвилин додавали сірковуглець (0,32 мл, 5,20 ммоль) і перемішування продовжували протягом додаткових 20 хвилин. Додавали метилйодид (0,35 мл, 5,72 ммоль) при 10 °С, потім суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 30 хвилин. Обережно додавали воду (50 мл) і суміш екстрагували EtOAc (3×30 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі (розмір 60-120 меш) із застосуванням 0-30 % EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,60 г, 47 %).

4G. Трет-бутиловий складний ефір бензил(2-{4-[(Z)-3-(5-ціанопіразин-2-іламіно)-3-метилсульфанілакрилоїл]-3-метоксифеніл}етил)карбамінової кислоти

Розчин 2-аміно-5-ціанопіразину (0,12 г, 0,92 ммоль) додавали порціями до перемішуваної суспензії NaH (60 % в мінеральному маслі) (0,040 г, 0,92 ммоль) в THF (3 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім додавали трет-бутиловий складний ефір бензил{2-[4-(3,3-біс-метилсульфанілакрилоїл)-3-метоксифеніл]етил}карбамінової кислоти (0,30 г, 0,62 ммоль) і реакційну суміш потім нагрівали до 65 °С протягом 12 годин. Розчин залишали охолоджуватися до кімнатної температури, потім обережно додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (10 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі (60-120 меш) із застосуванням 15-30 % EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,17 г, 49 %).

4H. Трет-бутиловий складний ефір бензил(2-{4-[5-(5-ціанопіразин-2-іламіно)-2H-піразол-3-іл]-3-метоксифеніл}етил)карбамінової кислоти

Перемішуваний розчин гідразину моногідрату (0,03 мл, 0,60 ммоль), трет-бутилового складного ефіру бензил(2-{4-[(Z)-3-(5-ціанопіразин-2-іламіно)-3-метилсульфанілакрилоїл]-3-метоксифеніл}етил)карбамінової кислоти (0,17 г, 0,30 ммоль) і оцтової кислоти (0,05 мл, 0,9 ммоль) в EtOH (2 мл) нагрівали до 65 °С протягом 3 годин. Розчин залишали охолоджуватися до кімнатної температури, потім додавали воду (20 мл) і суміш екстрагували EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (10 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі (60-120 меш) із застосуванням 1,5 % MeOH/DCM в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,095 г, 60 %).

4I. 5-{5-[4-(2-Бензиламіноетил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іламіно}піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

3 н HCl в діоксані (0,5 мл) додавали по краплях до перемішуваного розчину трет-бутилового складного ефіру бензил(2-{4-[5-(5-ціанопіразин-2-іламіно)-2H-піразол-3-іл]-3-метоксифеніл}етил)карбамінової кислоти (0,090 г, 0,17 ммоль) в MeCN (2 мл) і THF (2 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, потім суміш нагрівали до 50 °С протягом 3 годин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і осаджену тверду речовину збирали фільтрацією. Зібрану тверду речовину промивали THF/MeCN (1:1, 1,5 мл) і Et₂O (10 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (0,055 г, 70 %) у вигляді білої твердої речовини.

Шлях синтезу D

Проілюстрований з посиланням на приклад 11:

Приклад 11

5-{5-[2-Метокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл]-1H-піразол-3-іламіно}піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

11A. Трет-бутиловий складний ефір 4-(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти

Розчин метилового складного ефіру 4-бром-2-метоксибензойної кислоти (4,0 г, 16,5 ммоль), пінаколового складного ефіру 1-Вос-піперидин-4-боронової кислоти (5,1 г, 16,5 ммоль) і K₂CO₃ (6,6 г, 49,5 ммоль) в DMF (25 мл) дегазували азотом протягом 15 хвилин. При кімнатній температурі додавали PdCl₂(dppf).DCM (1,0 г, 0,6 ммоль), потім суміш нагрівали до 90 °С і перемішування продовжували протягом 5 годин. Додавали воду (100 мл) і суміш екстрагували EtOAc (2×50 мл), потім об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 10-15 % EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (5,0 г, 87 %).

11В. Трет-бутиловий складний ефір 4-(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш трет-бутилового складного ефіру 4-(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти (5,0 г, 14,4 ммоль) і 10 % Pd/C (0,5 г) перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 6 годин. Суміш фільтрували через шар целіту і розчинники випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної сполуки (4,5 г, 90 %), яку використовували без додаткового очищення.

11С. Метилловий складний ефір 2-метокси-4-піперидин-4-ілбензойної кислоти

3 н HCl в діоксані (15 мл) додавали до перемішуваного розчину трет-бутилового складного ефіру 4-(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти (4,5 г, 12,8 ммоль) в DCM (50 мл) при 0 °С. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 5 годин, потім розчинники видаляли при зниженому тиску. Залишок перетирали в порошок з Et₂O (2×10 мл), потім розділяли між DCM (50 мл) і насиченим розчином NaHCO₃ (50 мл). Відділену водну фазу екстрагували DCM (2×50 мл), потім об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної сполуки (2,5 г, 78 %), яку використовували без додаткового очищення.

11D. Метилловий складний ефір 2-метокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)бензойної кислоти

Формалін (37 % формальдегід у воді) (5,0 мл, 50 ммоль) додавали до перемішуваного розчину метилового складного ефіру 2-метокси-4-піперидин-4-ілбензойної кислоти (0,3 г, 1,1 ммоль) в MeOH (15 мл) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Розчин охолоджували до 0 °С, додавали NaBH(АсО)₃ (3,20 г, 15 ммоль) і одержаний в результаті розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Додавали насичений розчин NaHCO₃ (100 мл) і суміш екстрагували DCM (3×75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (30 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної сполуки (2,5 г, 95 %), яку використовували без додаткового очищення.

11Е. 3-[2-Метокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл]-3-оксопропіонітрил

LHMDS (1 М в гексані) (24 мл, 24 ммоль) додавали по краплях до MeCN (1,78 ммоль, 34,2 ммоль) в сухому толуолі (50 мл) при -78 °С в атмосфері азоту і одержаний в результаті жовтий розчин перемішували протягом 30 хвилин при -78 °С. Розчин метилового складного ефіру 2-метокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)бензойної кислоти (1,8 г, 6,84 ммоль) в сухому толуолі (50 мл) додавали по краплях з підтримкою температури при -78 °С, потім суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували до 0 °С і обережно додавали воду (150 мл), потім відділену водну фазу екстрагували EtOAc (2×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (25 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі (60-120 меш) із застосуванням 2-3 % MeOH/DCM в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (1,40 г, 75 %).

11F. 5-[2-Метокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл]-1Н-піразол-3-іламін

Перемішуваний розчин гідразину моногідрату (0,22 г, 4,44 ммоль) і 3-[2-метокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл]-3-оксопропіонітрилу (1,0 г, 3,67 ммоль) в EtOH (2 мл) нагрівали до 85 °С протягом 10 годин. Розчин залишали охолоджуватися до кімнатної температури і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі (розмір 60-120 меш) із застосуванням 10 % MeOH/DCM в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,60 г, 57 %).

11G. Трет-бутиловий складний ефір 3-аміно-5-[2-метокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл]піразол-1-карбонової кислоти

NaH (60 % в мінеральному маслі) (0,031 г, 0,77 ммоль) додавали порціями до перемішуваного розчину 5-[2-метокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл]-1Н-піразол-3-іламіну (0,20 г, 0,69 ммоль) в суміші THF (15 мл) і DMF (5 мл) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім додавали Вos₂O (0,17 г, 0,77 ммоль), а потім суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом однієї години. Суміш виливали у воду (50 мл) і екстрагували EtOAc (3×30 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (25 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку промивали Et₂O (8 мл) з одержанням зазначеної сполуки (0,23 г, 84 %).

11H. 5-{5-[2-Метокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл]-1Н-піразол-3-іламіно} піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

NaH (60 % в мінеральному маслі) (0,016 г, 0,38 ммоль) додавали порціями до перемішуваного розчину трет-бутилового складного ефіру 3-аміно-5-[2-метокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл]піразол-1-карбонової кислоти (0,75 г, 0,19 ммоль) в THF (3 мл) при

0 °C. Суміш перемішували протягом 10 хвилин, потім додавали 5-бромпіразин-2-карбонітрил (0,036 г, 0,19 ммоль), а потім суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом однієї години. Суміш виливали у воду (50 мл) і екстрагували EtOAc (3×30 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (25
 5 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку очищували препаративною ВЕРХ з одержанням зазначеної сполуки (0,03 г, 40 %) у вигляді її вільної основи. Дану речовину розчиняли в MeCN (1 мл) і THF (1 мл), потім додавали 3 н HCl в діоксані (0,2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім розчинники видаляли при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку промивали Et₂O
 10 (5 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (0,032 г, 98 %) у вигляді білої твердої речовини.

Шлях синтезу E

Проілюстрований з посиланням на приклад 13:

Приклад 13

15 N-[[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]метил]
 циклопропанкарбоксамід

13A. Метил-2-гідрокси-4-метилбензоат

Концентровану H₂SO₄ (200 мл) додавали по краплях протягом 30 хвилин до перемішуваного розчину 2-гідрокси-4-метилбензойної кислоти (100 г, 657 ммоль) в MeOH (500 мл) при кімнатній
 20 температурі. Суміш нагрівали до температури утворення флегми протягом 5 годин, потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури і обережно виливали в льодяний насичений розчин NaHCO₃ (300 мл). Суміш екстрагували DCM (4×500 мл) і об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної сполуки (100 г, 94 %), яку використовували без додаткового очищення.

25 13B. Метил-2-метокси-4-метилбензоат

Розчин метил-2-гідрокси-4-метилбензоату (100 г, 602 ммоль) в DMF (170 мл) додавали по краплях протягом 30 хвилин до перемішуваної суспензії NaH (33,8 г, 1,41 моль) в сухому DMF (330 мл) при 0 °C в атмосфері азоту. Одержану в результаті суміш перемішували при 0 °C
 30 протягом додаткових 30 хвилин, потім по краплях додавали йодметан (255 г, 1,81 моль) протягом 20 хвилин. Суміш нагрівали до 70 °C протягом 3 годин, потім залишали охолоджуватися і обережно виливали в льодяний розчин 1 н HCl (1500 мл). Суміш екстрагували DCM (2×1000 мл) і об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 15 %EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (102 г,
 35 94 %).

13C. Метил-4-(бромметил)-2-метоксибензоат

Перемішуваний розчин метил-2-метокси-4-метилбензоату (100 г, 555 ммоль) і N-бромсукцинімід (108,6 г, 610 ммоль) в тетрахлориді вуглецю (1300 мл) дегазували азотом
 40 протягом 15 хвилин. Додавали одну порцію α,α'-ізоізобутиронітрилу (18,2 г, 111 ммоль) і одержану в результаті суміш нагрівали до 70 °C протягом 15 годин, потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Суміш виливали у воду (600 мл) і потім відділену водну фазу екстрагували DCM (2×800 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної сполуки (144 г), яку використовували без додаткового очищення.

45 13D. Метил-4-(ацетоксиметил)-2-метоксибензоат

Перемішувану суміш метил-4-(бромметил)-2-метоксибензоату (144 г, 558 ммоль) і ацетату калію (285 г, 2,9 моль) в сухому DMF (1440 мл) нагрівали до 80 °C протягом однієї години, потім охолоджену суміш виливали в льодяну воду (5000 мл). Суміш екстрагували DCM (2×1000 мл) і об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску. Залишок
 50 очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 15 %EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (63,0 г, 48 % за дві стадії).

13E. Метил-4-(гідроксиметил)-2-метоксибензоат

Розчин метил-4-(ацетоксиметил)-2-метоксибензоату (63,0 г, 265 ммоль) в MeOH (500 мл) додавали по краплях до перемішуваного розчину метилату натрію (2,86 г, 52,9 ммоль) в MeOH (280 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом двох годин, потім виливали в 2 н розчин HCl (1000 мл) і екстрагували DCM (3×1000 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) з одержанням зазначеної сполуки (49,0 г, 94 %), яку використовували без додаткового
 60 очищення.

13F. Метил-2-метокси-4-(метилсульфонілоксиметил)бензоат

Метансульфонілхлорид (2,1 мл, 26,8 ммоль) додавали по краплях до перемішаного розчину метил-4-(гідроксиметил)-2-метоксибензоату (5,0 г, 25,5 ммоль) і триетиламіну (7,1 мл, 51,0 ммоль) в DCM (120 мл) при 0 °С в атмосфері азоту. Одержану в результаті суміш перемішували при 0 °С протягом двох годин, потім розділяли між DCM (100 мл) і 1 н HCl (100

5

13G. Метил-4-(азидометил)-2-метоксибензоат

Розчин азиду натрію (9,0 г, 138 ммоль) і метил-2-метокси-4-(метилсульфонілоксиметил)бензоату (7,6 г, 27,7 ммоль) в сухому DMF (60 мл) нагрівали до 70 °С протягом 3 годин. Охолоджену реакційну суміш виливали в льодяну воду (500 мл) і одержану в результаті суміш екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної сполуки (7,8 г, 100 %), яку використовували без додаткового очищення.

15

13H. Метил-4-(амінометил)-2-метоксибензоат

Суміш метил-4-(азидометил)-2-метоксибензоату (7,8 г, 27,7 ммоль) і 10 % Pd на вуглецевому носії (0,78 г) в MeOH (80 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 3 годин. Суміш фільтрували через целіт і фільтрат випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 6-7 % MeOH/хлороформу з одержанням зазначеної сполуки (3,1 г, 45 % за дві стадії).

20

13I. Метил-4-[(циклопропанкарбоніламіно)метил]-2-метоксибензоат

1-Етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид (1,75 г, 11,3 ммоль) і гідроксизенотриазол (0,14 г, 1,0 ммоль) додавали до перемішаного розчину метил-4-(амінометил)-2-метоксибензоату (2,0 г, 10,3 ммоль) і циклопропанкарбоненої кислоти (0,82 мл, 10,3 ммоль) в DCM (85 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім розводили DCM (150 мл) і промивали насиченим розчином NaHCO₃ (3×75 мл), сольовим розчином (50 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 55 % EtOAc/гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (2,2 г, 82 %).

25

13J. N-[[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]метил]циклопропанкарбоксамід

Розчин LiHMDS (1,0 М в гексані, 29,4 мл, 29,4 ммоль) додавали по краплях протягом 20 хвилин до перемішаного розчину ацетонітрилу (1,72 г, 42,0 ммоль) в сухому THF (58 мл) при -78 °С в атмосфері азоту. Перемішування продовжували протягом 30 хвилин, потім по краплях додавали розчин метил-4-[(циклопропанкарбоніламіно)метил]-2-метоксибензоату (2,2 г, 8,4 ммоль) в THF (50 мл) протягом 20 хвилин при підтримці температури при -78 °С. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 2 годин. Суміш виливали в льодяний насичений розчин хлориду амонію (100 мл) і екстрагували EtOAc (3×150 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної сполуки (2,0 г, 88 %) у вигляді білої твердої речовини.

35

40

13K. N-[[4-(3-аміно-1Н-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]метил]циклопропану карбоксамід

Перемішувану суміш N-[[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]метил]циклопропанкарбоксаміду (0,5 г, 1,8 ммоль) і гідрату гідразину (98 % у воді, 0,11 г, 2,20 ммоль) в EtOH (10 мл) нагрівали до температури утворення флегми протягом 18 годин. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перекристалізовували з EtOH з одержанням зазначеної сполуки (0,35 г, 67 %) у вигляді білої твердої речовини.

45

13L. Трет-бутил-3-аміно-5-[4-[(циклопропанкарбоніламіно)метил]-2-метоксифеніл]піразол-1-карбоксилат

50

Розчин N-[[4-(3-аміно-1Н-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]метил]циклопропан карбоксаміду (0,5 г, 1,70 ммоль) в суміші сухого DMF (12 мл) і сухого THF (18 мл) додавали по краплях до перемішаної суспензії гідриду натрію (0,07 г, 1,70 ммоль) в сухому THF (12 мл) при 0 °С в атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °С, потім по краплях додавали розчин Woc₂O (0,37 г, 1,70 ммоль) в сухому THF (10 мл) дотримуючись температури при 0 °С. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 1,5 години. Розчин виливали в льодяну воду (100 мл) і екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 2 % MeOH/DCM в

55

60

якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,37 г, 55 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

13M. N-[[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]

метил]циклопропанкарбоксамід

- 5 Розчин трет-бутил-3-аміно-5-[4-[(циклопропанкарбоніламіно)метил]-2-метоксифеніл]піразол-1-карбоксилату (185 мг, 4,80 ммоль) в суміші сухого THF (2 мл) і сухого DMF (1 мл) додавали по краплях до перемішуваної суспензії гідриду натрію (38 мг, 9,6 ммоль) в THF (2 мл) при 0 °C в атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом 10 хвилин, потім по краплях додавали розчин 5-бромпіразин-2-карбонітрилу (88 мг, 4,80 ммоль) в сухому THF (1 мл) дотримуючись
- 10 температури при 0 °C. Суміш залишали повільно нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 2 годин. після виливання в льодяну воду (20 мл) суміш екстрагували EtOAc (5×25 мл), потім об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в 4 н HCl в EtOAc (10 мл) і перемішували протягом 30 мин, потім розчинники випарювали при
- 15 зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували препаративно BPERX з одержанням зазначеної сполуки (41 мг, 31 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Шлях синтезу F

Проілюстрований з посиланням на приклад 14:

Приклад 14

- 20 5-[[5-[2-Метокси-4-[(тетрагідропіран-4-іламіно)метил]феніл]-1H-піразол-3-іл] аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

14A. Метил-4-форміл-2-метоксибензоат

- Періодинан Деса-Мартіна (81,2 г, 191 ммоль) додавали порціями до перемішуваного розчину метил-4-(гідроксиметил)-2-метоксибензоату (25,0 г, 128 ммоль) в DCM (375 мл) в атмосфері азоту. Розчин перемішували протягом однієї години, потім фільтрували через шар
- 25 целіту, промивали DCM (100 мл). Фільтрат випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 10 %EtOAc/гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (23,5 г, 95 %).

- 30 14B. Метил-2-метокси-4-[(тетрагідропіран-4-іламіно)метил]бензоат

- Метилат натрію (0,83 г, 15,4 ммоль) додавали до перемішуваного розчину тетрагідро-2H-піран-4-аміну гідрохлориду (2,12 г, 15,4 ммоль) в MeOH (35 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Розчин пропускали через мікропористий фільтр і одержаний в результаті прозорий розчин додавали до перемішуваного
- 35 розчину метил-4-форміл-2-метоксибензоату (3,0 г, 15,4 ммоль) в MeOH (35 мл). Додавали льодяну оцтову кислоту (1,8 мл, 30,8 ммоль) і суміш перемішували протягом однієї години, потім розчин охолоджували до 0 °C і порціями додавали триацетоксиборгидрид натрію (9,79 г, 4,62 ммоль) протягом 15 хвилин. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 18 годин перед розділенням між насиченим розчином
- 40 NaHCO₃ (200 мл) і EtOAc (200 мл). Відділену водну фазу екстрагували EtOAc (2×200 мл), потім об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (75 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 2 % MeOH/DCM в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (3,1 г, 72 %).

- 45 14C. Метил-4-[[трет-бутоксикарбоніл(тетрагідропіран-4-іл)аміно]метил]-2-метоксибензоат

- Вос₂O (1,83 г, 8,40 ммоль) додавали до перемішуваного розчину метил-2-метокси-4-[[тетрагідропіран-4-іламіно)метил]бензоату (2,40 г, 7,60 ммоль) і Et₃N (2,15 г, 8,40 ммоль) в DCM (60 мл) і одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш розводили DCM (200 мл), промивали 5 % розчином лимонної кислоти, водою
- 50 (2×50 мл), сольовим розчином (20 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної сполуки (3,1 г, 95 %), яку використовували без додаткового очищення.

14D. Трет-бутил-N-[[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]метил]-N-тетрагідропіран-4-ілкарбамат

- Розчин LiHMDS (1,0 M в гексані, 23,1 мл, 23,1 ммоль) додавали по краплях протягом 20
- 55 хвилин до перемішуваного розчину ацетонітрилу (1,35 г, 33,0 ммоль) в сухому THF (70 мл) при -78 °C в атмосфері азоту. Перемішування продовжували протягом 30 хвилин, потім по краплях додавали розчин метил-4-[[трет-бутоксикарбоніл(тетрагідропіран-4-іл)аміно]метил]-2-метоксибензоату (2,5 г, 6,6 ммоль) в THF (140 мл) протягом 20 хвилин дотримуючись температури при -78 °C. Суміш перемішували при -78 °C протягом 30 хвилин, потім залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом однієї години.
- 60

Суміш виливали в холодний насичений розчин хлориду амонію (100 мл) і екстрагували EtOAc (3×150 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної сполуки (2,9 г, 100 %) у вигляді білої твердої речовини.

5 14Е. Трет-бутил-N-[[4-(3-аміно-1Н-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]метил]-N-тетрагідропіран-4-ілкарбамат

Розчин трет-бутил-N-[[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]метил]-N-тетрагідропіран-4-ілкарбамату (2,90 г, 7,5 ммоль) і гідрату гідазину (99 % у воді, 2,9 г, 9,0 ммоль) в етанолі (60 мл) нагрівали до температури утворення флегми протягом 18 годин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 2-3 % MeOH/CHCl₃ в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (1,5 г, 50 %).

15 14F. Трет-бутил-N-[[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]метил]-N-тетрагідропіран-4-ілкарбамат

Перемішуваний розчин трет-бутил-N-[[4-(3-аміно-1Н-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]метил]-N-тетрагідропіран-4-ілкарбамату (0,5 г, 1,2 ммоль), діізопропілетиламіну (0,63 мл, 3,6 ммоль) і 5-бромпіразин-2-карбонітрилу (0,66 г, 3,6 ммоль) в сухому 1,4-діоксані (12 мл) нагрівали до 80 °С протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в льодяну воду (50 мл) і екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (30 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 1 % MeOH/CHCl₃ в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,39 г, 64 %).

25 14G. 5-[[5-[2-Метокси-4-[(тетрагідропіран-4-іламіно)метил]феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

4 н HCl в діоксані (0,4 мл) додавали до перемішаного розчину трет-бутил-N-[[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]метил]-N-тетрагідропіран-4-ілкарбамату (0,09 г, 0,18 ммоль) в сухому діоксані (10 мл) і одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з Et₂O (3×10 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (52 мг, 72 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Шлях синтезу G

Проілюстрований з посиланням на приклад 17:

35 Приклад 17

5-[[5-[4-[1-[2-(Диметиламіно)ацетил]-4-піперидил]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

17A. Трет-бутил-4-[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]піперидин-1-карбоксилат

Розчин LiHMDS (1,0 М в гексані, 90,0 мл, 90,0 ммоль) додавали по краплях протягом 20 хвилин до перемішаного розчину ацетонітрилу (5,3 г, 129 ммоль) в сухому THF (250 мл) при -78 °С в атмосфері азоту. Перемішування продовжували протягом 30 хвилин, потім по краплях додавали розчин метил-трет-бутил-4-(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)піперидин-1-карбоксилату (сполука прикладу 11В) (9,0 г, 25,8 ммоль) в THF (250 мл) протягом 20 хвилин дотримуючись температури при -78 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин, потім залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом однієї години. Суміш виливали в холодний насичений розчин хлориду амонію (300 мл) і екстрагували EtOAc (5×200 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (100 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 40 % EtOAc/гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (7,0 г, 76 %) у вигляді білої твердої речовини.

17В. Трет-бутил-4-[4-(3-аміно-1Н-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]піперидин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-4-[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]піперидин-1-карбоксилату (7,0 г, 19,5 ммоль) і гідрату гідазину (99 % у воді, 1,17 г, 23,4 ммоль) в етанолі (150 мл) нагрівали до температури утворення флегми протягом 18 годин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 2 % MeOH/CHCl₃ в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (5,1 г, 70 %).

60 17С. Трет-бутил-4-[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]піперидин-1-карбоксилат

Перемішуваний розчин трет-бутил-4-[4-(3-аміно-1H-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]піперидин-1-карбоксилату (0,6 г, 1,6 ммоль), діізопропілетиламіну (0,84 мл, 4,8 ммоль) і 5-бромпіразин-2-карбонітрилу (0,88 г, 4,8 ммоль) в сухому 1,4-діоксані (12 мл) нагрівали до 80 °C протягом 24 годин. після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в льодяну воду (50 мл) і екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (30 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 3 % MeOH/DCM в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,56 г, 73 %).

17D. 5-[[5-[2-Метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрил 4 н HCl в діоксані (25 мл) додавали до перемішуваного розчину трет-бутил-4-[4-[3-[[5-ціанопіразин-2-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]піперидин-1-карбоксилату (0,56 г, 0,98 ммоль) в суміші сухого діоксану (25 мл) і сухого THF (25 мл) і одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з EtOAc (3×10 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (0,54 мг, 100 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

17E. 5-[[5-[4-[1-[2-(Диметиламіно)ацетил]-4-піперидил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

1-Етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид (0,20 г, 1,02 ммоль) і гідроксибензотриазол (12 мг, 0,09 ммоль) додавали до перемішуваного розчину 5-[[5-[2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу (0,35 г, 0,93 ммоль) і N, N'-диметилгліцина (96 мг, 0,93 ммоль) в DMF (4 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин, потім розводили DCM (150 мл) і промивали насиченим розчином NaHCO₃ (3×75 мл), сольовим розчином (50 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 7 % MeOH/DCM в якості елюента. Одержану тверду речовину розчиняли в суміші MeOH (4 мл) і MeCN (8 мл), додавали розчин 4 н HCl в діоксані (0,2 мл) і одержану в результаті суміш перемішували протягом 30 хвилин. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з EtOAc (3×10 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (0,24 г, 54 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Шлях синтезу H

Проілюстрований з посиланням на приклад 60:

Приклад 60

5-[[5-[4-(1-етил-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

Діізопропілетиламін (0,25 мл, 1,46 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 5-[[5-[2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлориду (одержаної із застосуванням шляху синтезу G) (0,3 г, 0,73 ммоль) в суміші MeOH (10 мл) і MeCN (20 мл) і суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додавали ацетальдегід (0,1 г, 2,19 ммоль) і суміш перемішували протягом додаткових 20 хвилин, потім суміш охолоджували до 0 °C і порціями додавали NaBH(OAc)₃ (0,50 г, 2,34 ммоль) протягом 10 хвилин. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом додаткового часу, потім виливали в льодяну воду (30 мл) і додавали твердий NaHCO₃ до доведення pH розчину до 8. Суміш екстрагували EtOAc (4×50 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 9 % MeOH/DCM в якості елюента. Одержану тверду речовину розчиняли в суміші THF (4 мл) і MeCN (4 мл), додавали розчин 4 н HCl в діоксані (1 мл) і одержану в результаті суміш перемішували протягом однієї години. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з EtOAc (3×10 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (71 мг, 29 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Шлях синтезу I

Проілюстрований з посиланням на приклад 22:

Приклад 22

5-[[5-[2-метокси-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

22A. Метил-4-фтор-2-метоксибензоат

Карбонат калію (15,5 г, 112 ммоль) додавали до перемішуваного розчину 4-фтор-2-гідроксибензойної кислоти (5,0 г, 32,1 ммоль) в ацетоні (100 мл) і суміш нагрівали до 40 °C в

атмосфері азоту протягом 20 хвилин. По краплях додавали метилйодид (15,8 г, 112 ммоль), а потім суміш нагрівали до температури утворення флегми протягом 20 годин, потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Суміш фільтрували через целіту і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної сполуки (5,9 г, 100 %), яку використовували без додаткового очищення.

22В. Трет-бутил-4-(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)піперазин-1-карбоксилат

Карбонат калію (1,49 г, 10,8 ммоль) додавали до перемішаного розчину метил-4-фтор-2-метоксибензоату (1,0 г, 5,4 ммоль) в DMSO (10 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 20 хвилин. Додавали N-Вос-піперазин (2,01 г, 10,8 ммоль), а потім суміш нагрівали до 80 °С протягом 18 годин. Охолоджену суміш виливали в льодяну воду (100 мл) і екстрагували EtOAc (5×150 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (100 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 45 % EtOAc/гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (4,6 г, 41 %) у вигляді білої твердої речовини.

22С. Трет-бутил-4-[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]піперазин-1-карбоксилат

Розчин LiHMDS (1,0 М в гексані, 46,0 мл, 46,0 ммоль) додавали по краплях протягом 40 хвилин до перемішаного розчину ацетонітрилу (2,69 г, 65,5 ммоль) в сухому THF (100 мл) при -78 °С в атмосфері азоту. Перемішування продовжували протягом 30 хвилин, потім по краплях додавали розчин трет-бутил-4-(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)піперазин-1-карбоксилату (4,6 г, 13,1 ммоль) в THF (100 мл) протягом 20 хвилин дотримуючись температури при -78 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин, потім залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом однієї години. Суміш виливали в холодний насичений розчин хлориду амонію (150 мл) і екстрагували EtOAc (5×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням зазначеної сполуки (5,3 г, 100 %), яку використовували без додаткового очищення.

22D. Трет-бутил-4-[4-(3-аміно-1Н-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]піперазин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-4-[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]піперазин-1-карбоксилату (5,3 г, 14,8 ммоль) і гідрату гідразину (99 % у воді, 2,96 г, 59,2 ммоль) в етанолі (120 мл) нагрівали до температури утворення флегми протягом 18 годин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 2 % MeOH/CHCl₃ в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (2,0 г, 36 %).

22Е. Трет-бутил-4-[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]піперазин-1-карбоксилат

Перемішуваний розчин трет-бутил-4-[4-(3-аміно-1Н-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]піперазин-1-карбоксилату (0,5 г, 1,3 ммоль), діізопропілетиламіну (0,70 мл, 3,9 ммоль) і 5-бромпіразин-2-карбонітрилу (0,71 г, 3,9 ммоль) в сухому 1,4-діоксані (5 мл) нагрівали до 80 °С протягом 4 годин. після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в льодяну воду (50 мл) і екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (30 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 1,5 % MeOH/DCM в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,32 г, 50 %).

22F. 5-[[5-(2-Метокси-4-піперазин-1-ілфеніл)-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

4 н HCl в діоксані (4 мл) додавали до перемішаного розчину трет-бутил-4-[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]піперазин-1-карбоксилату (0,56 г, 0,98 ммоль) в суміші сухого MeCN (10 мл) і сухого THF (10 мл) і одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з н-пентаном (3×10 мл) і Et₂O (3×10 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (0,24 мг, 100 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

22G. 5-[[5-[2-Метокси-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно] піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

Діізопропілетиламін (0,12 мл, 0,68 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 5-[[5-(2-метокси-4-піперазин-1-ілфеніл)-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлориду (0,14 г, 0,34 ммоль) в суміші MeOH (2 мл) і MeCN (4 мл) і суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додавали формалін (37-41 % маса/об'єм у воді; 31 мг, 0,10 ммоль), а потім додавали льодяну оцтову кислоту (0,04 мл, 0,68 ммоль) і суміш

перемішували протягом додаткових 20 хвилин, потім суміш охолоджували до 0 °C і порціями додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,22 г, 1,02 ммоль) протягом 10 хвилин. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом додаткового часу, потім виливали в льодяну воду (30 мл) і додавали твердий NaHCO_3 до доведення pH розчину до 8. Суміш екстрагували EtOAc (4×30 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску. Залишок перетирали в порошок з EtOAc (3×5 мл) і сушили з утворенням брудно-білої твердої речовини. Тверду речовину розчиняли в суміші THF (3 мл) і MeCN (3 мл), потім додавали розчин 4 н HCl в діоксані (0,5 мл) і одержану в результаті суміш перемішували протягом однієї години. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з н-пентаном (3×10 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (35 мг, 24 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Шлях синтезу J

Проілюстрований з посиланням на приклад 24:

Приклад 24

5-[[5-[2-метокси-4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піридин-2-карбонітрилу гідрохлорид

24A. Трет-бутил-4-[4-[3-[(6-ціано-3-пиридил)аміно]-1H-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]піперидин-1-карбоксилат

Перемішувану суспензію трет-бутил-4-[4-(3-аміно-1H-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]піперидин-1-карбоксилату (сполука прикладу 17B) (1,0 г, 2,7 ммоль), 5-бром-2-ціанопіридину (0,59 г, 3,2 ммоль), карбонату цезію (1,75 г, 5,4 ммоль) і (±)-BINAP (0,125 г, 0,2 ммоль) в сухому діоксані (10 мл) дегазували азотом протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Додавали трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (0,183 г, 0,2 ммоль) і одержану в результаті суміш нагрівали до 100 °C протягом 5 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в льодяну воду (20 мл) і екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 3 % MeOH/ CHCl_3 в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,40 г, 31 %).

24B. 5-[[5-[2-Метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піридин-2-карбонітрилу гідрохлорид

4 н HCl в діоксані (10 мл) додавали до перемішуваного розчину трет-бутил-4-[4-[3-[(6-ціано-3-пиридил)аміно]-1H-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]піперидин-1-карбоксилату (0,40 г, 0,89 ммоль) в суміші сухого MeCN (10 мл) і сухого THF (10 мл) і одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з Et_2O (3×10 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (0,38 мг, 100 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

24C. 5-[[5-[2-Метокси-4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно] піридин-2-карбонітрилу гідрохлорид

Діізопропілетиламін (0,23 мл, 1,30 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 5-[[5-[2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піридин-2-карбонітрилу гідрохлориду (0,27 г, 0,65 ммоль) в суміші MeOH (4 мл) і MeCN (16 мл) і суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додавали формалін (37-41 % маса/об'єм у воді; 0,1 мл, 1,3 ммоль), а потім додавали льодяну оцтову кислоту (0,08 мл, 1,30 ммоль) і суміш перемішували протягом додаткових 20 хвилин, потім суміш охолоджували до 0 °C і порціями додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,44 г, 2,08 ммоль) протягом 10 хвилин. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом додаткового часу, потім виливали в льодяну воду (30 мл) і додавали твердий NaHCO_3 до доведення pH розчину до 8. Суміш екстрагували EtOAc (3×50 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 9 % MeOH/ CHCl_3 в якості елюенту з утворенням брудно-білої твердої речовини. Тверду речовину розчиняли в суміші THF (10 мл) і MeCN (10 мл), потім додавали розчин 4 н HCl в діоксані (0,2 мл) і одержану в результаті суміш перемішували протягом однієї години. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з Et_2O (3×10 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (140 мг, 51 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Шлях синтезу K

Проілюстрований з посиланням на приклад 28:

Приклад 28

5-[[5-[2-метокси-4-[(1-метил-4-піперидил)окси]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно] піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

28A. 4-Гідрокси-2-метоксибензойна кислота

Дигідрофосфат натрію (63,1 г, 526 ммоль) і хлорит натрію (41,6 г, 460 ммоль) додавали до перемішаного розчину 4-гідрокси-2-метоксибензальдегіду (20,0 г, 132 ммоль) в суміші DMSO (400 мл) і води (300 мл) при 0 °С. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 6 годин. Суміш розводили водою (1000 мл) і додавали твердий NaHCO_3 до доведення рН розчину до 8. Розчин промивали EtOAc (1000 мл), рН доводили до 4 додаванням 1 н HCl розчину і екстрагували EtOAc (6×500 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (300 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної сполуки (22,0 г, 100 %), яку використовували без додаткового очищення.

28B. Метил-4-гідрокси-2-метоксибензоат

Концентровану H_2SO_4 (52 мл) додавали по краплях протягом 20 хвилин до перемішаного розчину 4-гідрокси-2-метоксибензойної кислоти (22,0 г, 131 ммоль) в MeOH (520 мл) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали до температури утворення флегми протягом 2 годин, потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури і виливали в льодяну воду (300 мл). Суміш екстрагували EtOAc (2×1000 мл) і об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 25 % EtOAc /гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (12,0 г, 50 %).

28C. Трет-бутил-4-(3-метокси-4-метоксикарбоніл-фенокси)піперидин-1-карбоксилат

Діізопропілазодикарбоксилат (5,6 г, 27,5 ммоль) додавали до перемішаного розчину метил-4-гідрокси-2-метоксибензоату (2,0 г, 11,0 ммоль), трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (6,6 г, 33 ммоль) і трифенілфосфіну (7,2 г, 27,5 ммоль) в THF (100 мл) при 0-10 °С в атмосфері азоту. Одержану в результаті суміш обробляли ультразвуком 40 °С протягом 2 годин, потім виливали в льодяну воду (100 мл). Суміш екстрагували EtOAc (2×250 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 10 % EtOAc /гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (4,80 г, 100 %).

28D. Трет-бутил-4-[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифенокси]піперидин-1-карбоксилат

Розчин LiHMDS (1,0 М в гексані, 92,0 мл, 92,0 ммоль) додавали по краплях протягом 40 хвилин до перемішаного розчину ацетонітрилу (5,4 г, 131 ммоль) в сухому THF (250 мл) при -78 °С в атмосфері азоту. Перемішування продовжували протягом 30 хвилин, потім по краплях додавали розчин трет-бутил-4-(3-метокси-4-метоксикарбоніл-фенокси)піперидин-1-карбоксилату (4,8 г, 13,1 ммоль) в THF (250 мл) протягом 20 хвилин дотримуючись температури при -78 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин потім залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом однієї години. Суміш виливали в холодний насичений розчин хлориду амонію (150 мл) і екстрагували EtOAc (3×200 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з утворенням зазначеної сполуки (5,0 г, 100 %), яку використовували без додаткового очищення.

28E. Трет-бутил-4-[4-(3-аміно-1H-піразол-5-іл)-3-метоксифенокси]піперидин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-4-[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифенокси]піперидин-1-карбоксилату (1,0 г, 2,7 ммоль) і гідрату гідазину (99 % у воді, 0,54 г, 10,0 ммоль) в етанолі (20 мл) нагрівали до температури утворення флегми протягом 16 годин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 90 % EtOAc /гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,2 г, 19 %).

28F. Трет-бутил-4-[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-3-метоксифенокси]піперидин-1-карбоксилат

Перемішуваний розчин трет-бутил-4-[4-(3-аміно-1H-піразол-5-іл)-3-метоксифенокси]піперидин-1-карбоксилату (1,0 г, 2,6 ммоль), діізопропілетиламіну (1,4 мл, 7,8 ммоль) і 5-бромпіразин-2-карбонітрилу (1,43 г, 7,8 ммоль) в сухому 1,4-діоксані (10 мл) нагрівали до 80 °С протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в льодяну воду (50 мл) і екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (30 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 45 % EtOAc /гексану в якості елюенту з одержанням

зазначеної сполуки (0,21 г, 17 %).

28G. 5-[[5-[2-Метокси-4-(4-піперидилокси)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

4 н HCl в діоксані (6 мл) додавали до перемішуваного розчину трет-бутил-4-[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-3-метоксифенокси]піперидин-1-карбоксилату (0,21 г, 0,50 ммоль) в суміші сухого MeCN (5 мл) і сухого THF (5 мл) і одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з EtOAc (3×2 мл) і MeOH (3×2 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (0,20 г, 100 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

28H. 5-[[5-[2-Метокси-4-[(1-метил-4-піперидил)окси]феніл]-1H-піразол-3-іл] аміно]піразин-2-карбонітрил

Діізопропілетиламін (0,16 мл, 0,94 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 5-[[5-[2-метокси-4-(4-піперидилокси)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлориду (0,20 г, 0,47 ммоль) в суміші MeOH (4 мл) і MeCN (8 мл) і суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додавали формалін (37-41 % маса/об'єм у воді; 0,08 мл, 0,94 ммоль), а потім додавали льодяну оцтову кислоту (0,05 мл, 1,50 ммоль) і суміш перемішували протягом додаткових 20 хвилин, потім суміш охолоджували до 0 °C і порціями додавали NaBH(OAc)₃ (0,32 г, 1,50 ммоль) протягом 10 хвилин. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом додаткового часу, потім виливали в льодяну воду (30 мл) і додавали твердий NaHCO₃ до доведення pH розчину до 8. Суміш екстрагували EtOAc (4×50 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 7 % MeOH/CHCl₃ в якості елюенту з утворенням брудно-білої твердої речовини. Тверду речовину розчиняли в суміші THF (5 мл) і MeCN (5 мл), потім додавали розчин 4 н HCl в діоксані (0,5 мл) і одержану в результаті суміш перемішували протягом однієї години. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з Et₂O (3×5 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (68 мг, 69 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Шлях синтезу L

Проілюстрований з посиланням на приклад 64:

Приклад 64

5-[[5-[4-(4-Фтор-1-метил-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно] піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

64A. 2-(4-Бром-2-метоксифеніл)-1,3-діоксолан

Суміш 4-бром-2-метоксибензальдегіду (25,0 г, 117 ммоль), етандіолу (9,7 мл, 175 ммоль) і пара-толуолсульфонової кислоти (67 мг, 0,35 ммоль) в толуолі (250 мл) нагрівали до температури утворення флегми при умовах Діна-Старка протягом 5 годин. Охолоджений розчин виливали в насичений розчин NaHCO₃ (100 мл) і відділену водну фазу екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 5 % EtOAc/гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (6,8 г, 23 %).

64B.

Трет-бутил-4-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)-3-метоксифеніл]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

Розчин n-BuLi (1,6 M в гексані, 21,5 мл, 34,3 ммоль) додавали по краплях до перемішуваного розчину 2-(4-бром-2-метоксифеніл)-1,3-діоксолану (6,8 г, 26,4 ммоль) в сухому THF (90 мл) при -78 °C в атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім по краплях додавали розчин трет-бутил-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (5,26 г, 26,4 ммоль) в THF (45 мл) дотримуючись температури при -78 °C. Реакційну суміш залишали повільно нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 12 годин. Суміш виливали в холодний насичений розчин хлориду амонію (100 мл) і екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 45 % EtOAc/гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (2,9 г, 29 %).

64C. Трет-бутил-4-фтор-4-(4-форміл-3-метоксифеніл)піперидин-1-карбоксилат

Діетиламіносірки трифторид (1,1 мл, 8,4 ммоль) додавали по краплях до перемішуваного розчину трет-бутил-4-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)-3-метоксифеніл]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (2,9 г, 7,6 ммоль) в DCM (10 мл) при -78 °C в атмосфері азоту. Реакційну суміш

залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 5 годин. Суміш виливали в насичений розчин карбонату натрію (50 мл) і відділену водну фазу екстрагували DCM (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 1 н розчином лимонної кислоти (30 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 10 % EtOAc/гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (1,8 г, 70 %).

64D. Трет-бутил-4-[4-(2-ціано-1-гідроксіетил)-3-метоксифеніл]-4-фторпіперидин-1-карбоксилат

Розчин 2-бромацетонітрилу (1,1 г, 9,0 ммоль) в сухому THF (10 мл) додавали до перемішуваної суспензії трет-бутил-4-фтор-4-(4-форміл-3-метоксифеніл)піперидин-1-карбоксилату (1,8 г, 5,3 ммоль) і цинкового пилу (0,69 г, 10,6 ммоль) в сухому THF (10 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім виливали в насичений розчин хлориду амонію (100 мл) і екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 20 % EtOAc/гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (1,7 г, 84 %).

64E. Трет-бутил-4-[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]-4-фторпіперидин-1-карбоксилат

Періодинан Деса-Мартіна (2,29 г, 5,4 ммоль) додавали порціями до перемішуваного розчину трет-бутил-4-[4-(2-ціано-1-гідроксіетил)-3-метоксифеніл]-4-фторпіперидин-1-карбоксилату (1,7 г, 4,5 ммоль) в DCM (50 мл) в атмосфері азоту. Розчин перемішували протягом 30 хвилин, потім фільтрували через шар целіту, промивали DCM (50 мл). Фільтрат випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 15 % EtOAc/гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (1,6 г, 95 %).

64F. Трет-бутил-4-[4-(3-аміно-1Н-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]-4-фторпіперидин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-4-[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]-4-фторпіперидин-1-карбоксилату (1,6 г, 4,3 ммоль) і гідрату гідразину (99 % у воді, 0,33 г, 6,5 ммоль) в етанолі (15 мл) нагрівали до температури утворення флегми протягом 18 годин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 75 % EtOAc/гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,73 г, 44 %).

64G. Трет-бутил-4-[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]-4-фторпіперидин-1-карбоксилат

Перемішуваний розчин трет-бутил-4-[4-(3-аміно-1Н-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]-4-фторпіперидин-1-карбоксилату (0,73 г, 1,9 ммоль), діізопропілетиламіні (1,0 мл, 5,7 ммоль) і 5-бромпіразин-2-карбонітрилу (1,04 г, 5,7 ммоль) в сухому 1,4-діоксані (8 мл) нагрівали до 80 °C протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в льодяну воду (50 мл) і екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (30 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 4 % MeOH/ CHCl_3 в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,52 г, 56 %).

64H. 5-[[5-[4-(4-Фтор-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

4 н HCl в діоксані (4 мл) додавали до перемішуваного розчину трет-бутил-4-[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]-4-фторпіперидин-1-карбоксилату (0,37 г, 0,75 ммоль) в суміші сухого MeCN (6 мл) і сухого THF (10 мл) і одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з EtOAc (3×2 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (0,30 г, 92 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

64I. 5-[[5-[4-(4-Фтор-1-метил-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

Діізопропілетиламіні (0,08 мл, 0,46 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 5-[[5-[4-(4-фтор-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлориду (0,10 г, 0,23 ммоль) в суміші MeOH (2 мл) і MeCN (8 мл) і суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додавали формалін (37-41 % маса/об'єм у воді; 0,014 г, 0,46 ммоль) і суміш перемішували протягом додаткових 20 хвилин, потім суміш охолоджували до 0 °C і порціями додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,16 г, 0,74 ммоль) протягом 10

хвилин. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом додаткового часу, потім виливали в льодяну воду (30 мл). Суміш екстрагували EtOAc (4×25 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 8 % MeOH/CHCl₃ в якості елюенту з утворенням брудно-білої твердої речовини. Тверду речовину розчиняли в суміші THF (5 мл) і MeCN (5 мл), додавали розчин 4 н HCl в діоксані (0,5 мл) і одержану в результаті суміш перемішували протягом однієї години. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з Et₂O (3×5 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (80 мг, 45 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Шлях синтезу М

Проілюстрований з посиланням на приклад 87:

Приклад 87

5-[[5-[4-(1-етил-3-фтор-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно] піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

87A. Трет-бутил-3-гідрокси-4-(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)піперидин-1-карбоксилат

Боран.DMS (3,3 мл, 34,5 ммоль) додавали до перемішуваного розчину трет-бутил-4-(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбоксилату (сполука прикладу 11A) (10 г, 28,8 ммоль) в сухому THF (100 мл) при 0 °С в атмосфері азоту. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 6 годин перед додаванням 3 н розчину гідроксиду натрію (10,6 мл, 3,17 ммоль) і розчину пероксиду водню (30 % у воді, 11,8 мл, 104 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 50 °С протягом 15 годин, потім охолоджену суміш виливали в льодяну воду (100 мл). Суміш екстрагували EtOAc (3×150 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 20 % EtOAc/гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (7,8 г, 74 %).

87B. Трет-бутил-3-фтор-4-(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)піперидин-1-карбоксилат

Діетиламіносірки трифторид (1,8 мл, 13,6 ммоль) додавали по краплях протягом 10 хвилин до перемішуваного розчину трет-бутил-3-гідрокси-4-(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)піперидин-1-карбоксилату (2,5 г, 6,8 ммоль) в DCM (25 мл) при -78 °С в атмосфері азоту. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 2 годин. Суміш виливали в насичений розчин бікарбонату натрію (100 мл) і відділену водну фазу екстрагували EtOAc (4×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 1 н розчином лимонної кислоти (30 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 16 % EtOAc/гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (1,8 г, 72 %).

87C. Трет-бутил-4-[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]-3-фторпіперидин-1-карбоксилат

Розчин LiHMDS (1,0 М в гексані, 18,9 мл, 18,9 ммоль) додавали по краплях протягом 30 хвилин до перемішуваного розчину ацетонітрилу (1,1 г, 27,0 ммоль) в сухому THF (75 мл) при -78 °С в атмосфері азоту. Перемішування продовжували протягом 30 хвилин, потім по краплях додавали розчин трет-бутил-3-фтор-4-(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)піперидин-1-карбоксилату (2,0 г, 5,4 ммоль) в THF (75 мл) протягом 20 хвилин дотримуючись температури при -78 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин, потім залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом двох годин. Суміш виливали в холодний насичений розчин хлориду амонію (100 мл) і екстрагували EtOAc (5×200 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням зазначеної сполуки (2,3 г, 100 %), яку використовували без додаткового очищення.

87D. Трет-бутил-4-[4-(3-аміно-1Н-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]-3-фторпіперидин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-4-[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]-3-фторпіперидин-1-карбоксилату (0,6 г, 1,6 ммоль) і гідрату гідразину (99 % у воді, 0,12 г, 2,4 ммоль) в етанолі (12 мл) нагрівали до температури утворення флегми протягом 18 годин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 80 % EtOAc/гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,34 г, 54 %).

87E. Трет-бутил-4-[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]-3-фторпіперидин-1-карбоксилат

Перемішуваний розчин трет-бутил-4-[4-(3-аміно-1Н-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]-3-фторпіперидин-1-карбоксилату (0,8 г, 2,1 ммоль), діізопропілетиламіну (1,1 мл, 6,3 ммоль) і 5-бромпіразин-2-карбонітрилу (1,2 г, 6,3 ммоль) в сухому 1,4-діоксані (11 мл) нагрівали до 80 °С протягом 48 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в

льодяну воду (50 мл) і екстрагували EtOAc (4×60 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (30 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 70 % EtOAc/гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,70 г, 69 %).

87F. 5-[[5-[4-(3-Фтор-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно] піразин-2-

карбонітрилу гідрохлорид

4 н HCl в діоксані (4 мл) додавали до перемішуваного розчину трет-бутил-4-[4-[3-[[5-ціанопіразин-2-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]-3-фторпіперидин-1-карбоксилату (0,70 г, 1,4 ммоль) в суміші сухого MeCN (16 мл) і сухого THF (16 мл) і одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з EtOAc (3×2 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (0,30 г, 92 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

87G. 5-[[5-[4-(1-Етил-3-фтор-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл] аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

Діізопропілетиламін (0,16 мл, 0,94 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 5-[[5-[4-(3-фтор-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу (0,20 г, 0,47 ммоль) в суміші MeOH (2 мл) і MeCN (8 мл) і суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додавали ацетальдегід (0,05 мл, 0,94 ммоль) і суміш перемішували протягом додаткових 20 хвилин, потім суміш охолоджували до 0 °С і порціями додавали NaBH(OAc)₃ (0,32 г, 1,5 ммоль) протягом 10 хвилин. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом додаткових 30 хвилин, потім виливали в льодяну воду (30 мл) і додавали твердий NaHCO₃ до доведення рН розчину до 8. Суміш екстрагували EtOAc (4×50 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 2 % MeOH/CHCl₃ в якості елюента. Одержану тверду речовину розчиняли в суміші THF (10 мл) і MeCN (10 мл), додавали розчин 4 н HCl в діоксані (1 мл) і одержану в результаті суміш перемішували протягом однієї години. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з Et₂O (3×10 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (75 мг, 35 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Шлях синтезу N

Проілюстрований з посиланням на приклад 97:

Приклад 97

5-[[5-[4-(3,3-Дифтор-1-метил-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл] аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

97A. Трет-бутил-4-(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)-3-оксопіперидин-1-карбоксилат

Періодинан Деса-Мартіна (29,1 г, 68,5 ммоль) додавали порціями до перемішуваного розчину трет-бутил-3-гідрокси-4-(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл) піперидин-1-карбоксилату (сполука прикладу 87A) (5,0 г, 13,7 ммоль) в DCM (100 мл) в атмосфері азоту. Розчин перемішували протягом 30 хвилин, потім фільтрували через шар целіту, промивали DCM (50 мл), а потім до фільтрату додавали твердий NaHCO₃ до доведення рН розчину до 8. Суміш екстрагували EtOAc (3×100 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням зазначеної сполуки (4,9 г, 99 %), яку використовували без додаткового очищення.

97B. Трет-бутил-3,3-дифтор-4-(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)піперидин-1-карбоксилат

Діетиламіносірки трифторид (5,4 мл, 40,5 ммоль) додавали по краплях протягом 10 хвилин до перемішуваного розчину трет-бутил-4-(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)-3-оксопіперидин-1-карбоксилату (4,9 г, 13,5 ммоль) в DCM (100 мл) при -78 °С в атмосфері азоту. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом однієї години. Суміш виливали в насичений розчин бікарбонату натрію (100 мл) і відділену водну фазу екстрагували EtOAc (4×60 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 1 н розчином лимонної кислоти (30 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 10 % EtOAc/гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (2,6 г,

50 %).

97C. Трет-бутил-4-[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]-3,3-дифторпіперидин-1-карбоксилат

Розчин LiHMDS (1,0 М в гексані, 22,8 мл, 22,8 ммоль) додавали по краплях протягом 30 хвилин до перемішаного розчину ацетонітрилу (1,33 г, 3,25 ммоль) в сухому THF (25 мл) при -78 °С в атмосфері азоту. Перемішування продовжували протягом 30 хвилин, потім по краплях додавали розчин трет-бутил-3,3-дифтор-4-(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)піперидин-1-карбоксилату (2,5 г, 6,5 ммоль) в THF (25 мл) протягом 20 хвилин дотримуючись температури при -78 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин, потім залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом однієї години. Суміш виливали в холодний насичений розчин хлориду амонію (100 мл) і екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням зазначеної сполуки (2,5 г, 98 %), яку використовували без додаткового очищення.

97D. Трет-бутил-4-[4-(3-аміно-1Н-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]-3,3-дифторпіперидин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-4-[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]-3,3-дифторпіперидин-1-карбоксилату (2,5 г, 6,3 ммоль) і гідрату гідразину (99 % у воді, 1,58 г, 31,5 ммоль) в етанолі (50 мл) нагрівали до температури утворення флегми протягом 15 годин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 50 % EtOAc/гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (1,8 г, 70 %).

97E. Трет-бутил-4-[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]-3,3-дифторпіперидин-1-карбоксилат

Перемішуваний розчин трет-бутил-4-[4-(3-аміно-1Н-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]-3,3-дифторпіперидин-1-карбоксилату (0,5 г, 1,2 ммоль), діізопропілетиламіну (0,63 мл, 3,6 ммоль) і 5-бромпіразин-2-карбонітрилу (0,66 г, 3,6 ммоль) в сухому 1,4-діоксані (10 мл) нагрівали до 80 °С протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в льодяну воду (50 мл) і екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (30 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 2 % MeOH/DCM в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,43 г, 69 %).

97F. 5-[[5-[4-(3,3-Дифтор-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл] аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

4 н HCl в діоксані (4 мл) додавали до перемішаного розчину трет-бутил-4-[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]-3,3-дифторпіперидин-1-карбоксилату (0,70 г, 1,4 ммоль) в суміші сухого MeCN (16 мл) і сухого THF (16 мл) і одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з Et₂O (3×5 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (0,30 г, 92 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

97G. 5-[[5-[4-(3,3-Дифтор-1-метил-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

Діізопропілетиламін (0,12 мл, 0,66 ммоль) додавали до перемішаної суспензії 5-[[5-[4-(3,3-дифтор-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлориду (0,15 г, 0,33 ммоль) в суміші MeOH (1,5 мл) і MeCN (6,5 мл) і суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додавали формалін (37-41 % маса/об'єм у воді; 0,05 мл, 1,06 ммоль) і суміш перемішували протягом додаткових 20 хвилин, потім суміш охолоджували до 0 °С і порціями додавали NaBH(OAc)₃ (0,22 г, 1,06 ммоль) протягом 10 хвилин. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом додаткових 20 хвилин, потім виливали в льодяну воду (30 мл). Суміш екстрагували EtOAc (3×25 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 2 % MeOH/DCM в якості елюенту з утворенням брудно-білої твердої речовини. Тверду речовину розчиняли в суміші THF (3 мл) і MeCN (3 мл), додавали розчин 4 н HCl в діоксані (1 мл) і одержану в результаті суміш перемішували протягом однієї години. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з Et₂O (3×5 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (120 мг, 77 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Шлях синтезу О

Проілюстрований з посиланням на приклад 107:

Приклад 107

5-[[5-[2-Метокси-4-[(1-метил-4-піперидил)метиламіно]феніл]-1Н-піразол-3-іл] аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

107А. Трет-бутил-4-[(3-метокси-4-метоксикарбоніланіліно)метил]піперидин-1-карбоксилат

Азот барботували через перемішувану суспензію метил-4-бром-2-метоксибензоату (4,0 г, 16,3 ммоль), трет-бутил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (3,5 г, 16,3 ммоль), карбонату цезію (10,6 г, 32,6 ммоль) і ксантифосу (3,76 г, 6,5 ммоль) в 1,4-діоксані (80 мл) протягом 20 хвилин. Додавали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,39 г, 2,6 ммоль) і одержану в результаті суміш нагрівали до 80 °С протягом 6 годин. Охолоджену реакційну суміш виливали у воду (100 мл) і екстрагували EtOAc (2×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (30 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 30 % EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (4,5 г, 73 %).

107В. Трет-бутил-4-[(N-трет-бутоксикарбоніл-3-метокси-4-метоксикарбоніланіліно)метил]піперидин-1-карбоксилат

Перемішуваний розчин трет-бутил-4-[(3-метокси-4-метоксикарбоніланіліно)метил]піперидин-1-карбоксилату (1,15 г, 3,0 ммоль), Woc_2O (9,8 г, 4,5 ммоль), діізопропілетиламіну (2,6 мл, 1,5 ммоль) і 4-диметиламінопіридину (0,04 г, 0,3 ммоль) в THF (5 мл) нагрівали до 75 °С протягом 18 годин. Охолоджену реакційну суміш виливали у воду (50 мл) і екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 20 % EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (2,6 г, 45 %).

107С. Трет-бутил-4-[[N-трет-бутоксикарбоніл-4-(2-ціаноацетил)-3-метоксіаніліно]метил]піперидин-1-карбоксилат

Розчин LiHMDS (1,0 М в гексані, 37,8 мл, 37,8 ммоль) додавали по краплях протягом 30 хвилин до перемішуваного розчину ацетонітрилу (2,2 г, 5,40 ммоль) в сухому THF (100 мл) при -78 °С в атмосфері азоту. Перемішування продовжували протягом 30 хвилин, потім по краплях додавали розчин трет-бутил-4-[(N-трет-бутоксикарбоніл-3-метокси-4-метоксикарбоніланіліно)метил]піперидин-1-карбоксилату (2,6 г, 5,4 ммоль) в THF (100 мл) протягом 30 хвилин дотримуючись температури при -78 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин, потім залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 2 годин. Суміш виливали в холодний насичений розчин хлориду амонію (100 мл) і екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з утворенням зазначеної сполуки (2,7 г, 98 %), яку використовували без додаткового очищення.

107D. Трет-бутил-4-[[4-(3-аміно-1Н-піразол-5-іл)-N-трет-бутоксикарбоніл-3-метоксіаніліно]метил]піперидин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-4-[[N-трет-бутоксикарбоніл-4-(2-ціаноацетил)-3-метоксіаніліно]метил]піперидин-1-карбоксилату (1,0 г, 2,1 ммоль) і гідрату гідразину (99 % у воді, 0,42 г, 8,4 ммоль) в етанолі (10 мл) нагрівали до температури утворення флегми протягом 18 годин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 1,5 % MeOH/ CHCl_3 в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,33 г, 32 %).

107Е. Трет-бутил-4-[[N-трет-бутоксикарбоніл-4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл]-3-метоксіаніліно]метил]піперидин-1-карбоксилат

Перемішуваний розчин трет-бутил-4-[[4-(3-аміно-1Н-піразол-5-іл)-N-трет-бутоксикарбоніл-3-метоксіаніліно]метил]піперидин-1-карбоксилату (0,7 г, 1,4 ммоль), діізопропілетиламіну (0,73 мл, 4,2 ммоль) і 5-бромпіразин-2-карбонітрилу (0,77 г, 4,2 ммоль) в сухому 1,4-діоксані (10 мл) нагрівали до 80 °С протягом 48 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в льодяну воду (50 мл) і екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (30 мл), сушили (Na_2SO_4) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 1 % MeOH/DCM в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,47 г, 57 %).

107F. 5-[[5-[2-Метокси-4-(4-піперидилметиламіно)феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно] піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

4 н HCl в діюсані (5 мл) додавали до перемішуваної суспензії трет-бутил-4-[[N-трет-бутоксикарбоніл-4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-3-метоксіаніліно]метил]піперидин-1-карбоксилату (0,50 г, 0,83 ммоль) в суміші сухого MeCN (4 мл) і сухого THF (4 мл) і одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з Et₂O (3×5 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (0,44 г, 98 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

107G. 5-[[5-[2-Метокси-4-[(1-метил-4-піперидил)метиламіно]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

Діізопропілетиламін (0,12 мл, 0,68 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 5-[[5-[2-метокси-4-(4-піперидилметиламіно)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлориду (0,15 г, 0,34 ммоль) в суміші MeOH (3 мл) і MeCN (6 мл) і суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додавали формалін (37-41 % маса/об'єм у воді; 0,06 мл, 6,8 ммоль) і льодяну оцтову кислоту (0,04 мл, 6,8 ммоль) і суміш перемішували протягом додаткових 20 хвилин, потім суміш охолоджували до 0 °C і порціями додавали NaBH(OAc)₃ (0,23 г, 1,09 ммоль) протягом 10 хвилин. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом додаткових 45 хвилин, потім виливали в льодяну воду (30 мл). Суміш екстрагували EtOAc (4×25 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 16 % MeOH/DCM в якості елюенту з утворенням брудно-білої твердої речовини. Тверду речовину розчиняли в суміші THF (4 мл) і MeCN (4 мл), додавали розчин 4 н HCl в діюсані (0,5 мл) і одержану в результаті суміш перемішували протягом однієї години. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з сумішшю 1:1 н-пентану/Et₂O (3×5 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (60 мг, 39 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Шлях синтезу Р

Проілюстрований з посиланням на приклад 117:

Приклад 117

5-[[5-[2-Метокси-4-[(2R)-4-метилморфолін-2-іл]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно] піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

117A. Метил-2-метокси-4-вінілбензоат

Перемішуваний розчин метил-4-бром-2-метоксибензоату (25,0 г, 103 ммоль), етеніл(трифтор)борату калію (17,8 г, 133 ммоль), комплексу 1,1'-біс (дифенілфосфіно)фероцен дихлорпалладія(II) і дихлорметану (2,5 г, 3,1 ммоль) і триметиламіну (14,3 мл, 103 ммоль) в н-пропанолі (250 мл) нагрівали до температури утворення флегми протягом 3 годин. Охолоджену реакційну суміш виливали у воду (100 мл) і екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 5 % EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (16,4 г, 83 %).

117B. Метил-4-[(1R)-1,2-дигідроксіетил]-2-метоксибензоат

Метил-2-метокси-4-вінілбензоат (3,5 г, 18,2 ммоль) додавали до перемішуваного розчину AD-mix-β (22,0 г) в трет-бутанолі (70 мл) і води (70 мл) при 0 °C і одержану в результаті суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Суміш перемішували протягом 3 годин, потім додавали сульфат натрію (6,88 г, 54,6 ммоль) і перемішування продовжували протягом однієї години. Суміш екстрагували EtOAc (3×100 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини. Тверду речовину перетирали в порошок із застосуванням н-пентану (3×40 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (3,5 г, 85 %) у вигляді білої твердої речовини.

117C. Метил-2-метокси-4-[(2R)-оксиран-2-іл]бензоат

Хлортриметилсилан (15,7 мл, 124 ммоль) додавали по краплях до перемішуваного розчину метил-4-[(1R)-1,2-дигідроксіетил]-2-метоксибензоату (7,0 г, 31 ммоль) і триметилортоацетату (15,6 мл, 124 ммоль) в DCM (70 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом 90 хвилин, потім розчинники випарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в MeOH (15 мл), додавали карбонат калію (8,56 г, 62 ммоль) і одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 3 годин. Розчинники випарювали при зниженому тиску і залишок розділяли між водою (100 мл) і EtOAc (100 мл). Відділену водну фазу екстрагували EtOAc (2×100 мл), потім об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (30 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при

зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 23 % EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (5,6 г, 87 %).

117D. Метил-4-[(1R)-1-гідрокси-2-(2-гідроксietiламіно)етил]-2-метоксибензоат

Перемішувану суміш метил-2-метокси-4-[(2R)-оксиран-2-іл]бензоату (1,0 г, 4,8 ммоль) і етаноламіну (2,6 мл, 43,2 ммоль) в THF (6 мл) нагрівали до 60 °C протягом 6 годин. Охолоджену реакційну суміш виливали у воду (20 мл) і екстрагували суміш EtOAc і THF (1:1, 3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням зазначеної сполуки (0,9 г, 62 %), яку використовували без додаткового очищення.

117E. Метил-4-[(1R)-2-[трет-бутоксикарбоніл(2-гідроксietiл)аміно]-1-гідроксietiл]-2-метоксибензоат

Вос₂O (3,64 г, 16,7 ммоль) додавали до перемішуваного розчину метил-4-[(1R)-1-гідрокси-2-(2-гідроксietiламіно)етил]-2-метоксибензоату (4,5 г, 16,7 ммоль) і Et₃N (3,5 мл, 25,1 ммоль) в DCM (45 мл) і одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали у воду (50 мл) і відділену водну фазу екстрагували DCM (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 85 % EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (3,45 г, 56 %).

117F. Трет-бутил-(2R)-2-(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)морфолін-4-карбоксилат

Діетилазодикарбоксилат (40 % розчин в толуолі, 10,1 мл, 23,3 ммоль) додавали по краплях до перемішуваного розчину метил-4-[(1R)-2-[трет-бутоксикарбоніл(2-гідроксietiл)аміно]-1-гідроксietiл]-2-метоксибензоату (3,45 г, 9,3 ммоль) і трифенілфосфіну (3,66 г, 14,0 ммоль) в толуолі (60 мл) при 0 °C в атмосфері азоту. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, перемішування продовжували протягом 12 годин, потім виливали у воду (100 мл) і екстрагували EtOAc (3×25 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (10 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 32 % EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (1,85 г, 56 %).

117G. Трет-бутил-(2R)-2-[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]морфолін-4-карбоксилат

Розчин LiHMDS (1,0 М в гексані, 32,4 мл, 32,4 ммоль) додавали по краплях протягом 40 хвилин до перемішуваного розчину ацетонітрилу (3,13 мл, 6,0 ммоль) в сухому THF (150 мл) при -78 °C в атмосфері азоту. Перемішування продовжували протягом 30 хвилин, потім по краплях додавали розчин трет-бутил-(2R)-2-(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)морфолін-4-карбоксилату (2,1 г, 6,0 ммоль) в THF (150 мл) протягом 30 хвилин дотримуючись температури при -78 °C. Суміш перемішували при -78 °C протягом 30 хвилин, потім залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 30 хвилин. Суміш виливали в холодний насичений розчин хлориду амонію (100 мл) і екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням зазначеної сполуки (2,1 г, 98 %), яку використовували без додаткового очищення.

117H. Трет-бутил-(2R)-2-[4-(3-аміно-1H-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]морфолін-4-карбоксилат

Розчин трет-бутил-(2R)-2-[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]морфолін-4-карбоксилату (2,1 г, 5,8 ммоль) і гідрату гідразину (99 % у воді, 0,44 г, 8,7 ммоль) в етанолі (20 мл) нагрівали до температури утворення флегми протягом 12 годин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 1.8 % MeOH/CHCl₃ в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,78 г, 36 %).

117I. Трет-бутил-(2R)-2-[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]морфолін-4-карбоксилат

Перемішувану суміш трет-бутил-(2R)-2-[4-(3-аміно-1H-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]морфолін-4-карбоксилату (0,78 г, 2,1 ммоль), діізопропілетиламіну (0,73 мл, 4,2 ммоль), йодиду калію (0,18 г, 1,1 ммоль) і 5-бромпіразин-2-карбонітрилу (1,04 г, 5,7 ммоль) в сухому 1,4-діоксані (10 мл) нагрівали до 80 °C протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в льодяну воду (50 мл) і екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (30 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 65 % EtOAc/гексанів

в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,60 г, 61 %).

117J. 5-[[5-[2-Метокси-4-[(2R)-морфолін-2-іл]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

4 н HCl в діоксані (5 мл) додавали до перемішуваної суспензії трет-бутил-(2R)-2-[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]морфолін-4-карбоксилату (0,6 г, 1,3 ммоль) в суміші сухого MeCN (5 мл) і сухого THF (5 мл) і одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з Et₂O (3×5 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (0,51 г, 98 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

117K. 5-[[5-[2-Метокси-4-[(2R)-4-метилморфолін-2-іл]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

Діізопропілетиламін (0,17 мл, 0,98 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 5-[[5-[2-метокси-4-[(2R)-морфолін-2-іл]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлориду (0,16 г, 0,39 ммоль) в суміші MeOH (5 мл) і MeCN (5 мл) і суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додавали формалін (37-41 % маса/об'єм у воді; 0,3 мл, 3,9 ммоль) і суміш перемішували протягом додаткових 20 хвилин, потім суміш охолоджували до 0 °C і порціями додавали NaBH(OAc)₃ (0,26 г, 1,25 ммоль) протягом 10 хвилин. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом додаткових 45 хвилин, потім виливали в льодяну воду (30 мл). Суміш екстрагували EtOAc (4×25 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску. Залишок перетирали в порошок з н-пентаном (3×10 мл) і сушили. Тверду речовину розчиняли в суміші THF (3 мл) і MeCN (3 мл), додавали розчин 4 н HCl в діоксані (3 мл) і одержану в результаті суміш перемішували протягом 30 хвилин. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з 10 % EtOAc/н-пентаном/Et₂O (3×5 мл) і сушили з утворенням зазначеної сполуки (0,12 г, 73 %) у вигляді бежевої твердої речовини.

Шлях синтезу Q

Проілюстрований з посиланням на приклад 123:

Приклад 123

5-[[5-[4-[(3R)-3-Фторпіролідін-1-іл]метил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

123A. Метил-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-2-метоксибензоат

Розчин трет-бутилдиметилсилілхлориду (9,99 г, 66,3 ммоль) в DMF (20 мл) додавали по краплях протягом 15 хвилин до перемішуваного розчину метил-4-(гідроксиметил)-2-метоксибензоату (5,0 г, 25,5 ммоль) і імідазолу (4,17 г, 61,2 ммоль) в DMF (50 мл) при 0 °C. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом однієї години, потім суміш виливали у воду (200 мл) і екстрагували EtOAc (2×150 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (30 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 4 % EtOAc/гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (4,1 г, 52 %).

123B. 3-[4-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-2-метоксифеніл]-3-оксопропаннітрил

Розчин LiHMDS (1,0 M в гексані, 90 мл, 90,0 ммоль) додавали по краплях за 30 хвилин до перемішуваного розчину ацетонітрилу (5,4 мл, 103 ммоль) в сухому THF (220 мл) при -78 °C в атмосфері азоту. Перемішування продовжували протягом 30 хвилин, потім по краплях додавали розчин метил-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-2-метоксибензоату (4,0 г, 12,9 ммоль) в THF (220 мл) протягом 30 хвилин дотримуючись температури при -78 °C. Суміш перемішували при -78 °C протягом 30 хвилин, потім залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом однієї години. Суміш виливали в холодний насичений розчин хлориду амонію (100 мл) і екстрагували EtOAc (3×150 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням зазначеної сполуки (4,8 г), яку використовували без додаткового очищення.

123C. 5-[4-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-амін

Розчин 3-[4-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-2-метоксифеніл]-3-оксопропаннітрилу (4,8 г, 13,3 ммоль) і гідрату гідразину (99 % у воді, 2,7 г, 53,2 ммоль) в етанолі (180 мл) нагрівали до температури утворення флегми протягом 16 годин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі

із застосуванням 1,5 % MeOH/CHCl₃ в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (2,0 г, 40 %).

123D. 5-[[5-[4-[[Трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрил

Перемішуваний розчин 5-[4-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-аміну (0,6 г, 1,8 ммоль), діізопропілетиламіну (0,95 мл, 5,4 ммоль) і 5-бромпіразин-2-карбонітрилу (0,99 г, 5,4 ммоль) в сухому 1,4-діоксані (7,5 мл) нагрівали до 80 °С протягом 20 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в льодяну воду (50 мл) і екстрагували EtOAc (2×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (30 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 1,5 % MeOH/DCM в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,60 г, 76 %).

123E. 5-[[5-[4-(Гідроксиметил)-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрил
Розчин тетрабутиламонію фториду (1,0 М в THF, 4,2 мл, 4,2 ммоль) додавали до перемішуваного розчину 5-[[5-[4-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу (0,6 г, 1,4 ммоль) в THF (12 мл) при 0 °С. Одержаний в результаті розчин залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом однієї години, потім суміш виливали у воду (40 мл) і екстрагували EtOAc (2×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (10 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням зазначеної сполуки (0,93 г), яку використовували без додаткового очищення.

123F. 5-[[5-(4-Форміл-2-метоксифеніл)-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрил
Періодинан Деса-Мартіна (3,69 г, 8,7 ммоль) додавали порціями до перемішуваного розчину 5-[[5-[4-(гідроксиметил)-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу (0,92 г, 2,9 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфері азоту. Розчин перемішували протягом однієї години, потім фільтрували через шар целіту, промивали THF (50 мл). Фільтрат випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 1,8 % MeOH/CHCl₃ в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,3 г, 33 %).

123G. 5-[[5-[4-[[(3R)-3-Фторпіролідін-1-іл]метил]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

Діізопропілетиламін (0,16 мл, 0,94 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії (3R)-3-фторпіролідину гідрохлориду (0,12 г, 0,94 ммоль) в 1,2-дихлоретані (6 мл) і суміш перемішували протягом 20 хвилин з утворенням безбарвного розчину. Додавали 5-[[5-(4-форміл-2-метоксифеніл)-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрил (0,15 г, 0,47 ммоль) і льодяну оцтову кислоту (0,056 г, 0,94 ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім охолоджували до 0 °С і порціями додавали NaBH(OAc)₃ (0,32 г, 1,5 ммоль) протягом 10 хвилин. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом додаткових 30 хвилин, потім виливали в льодяну воду (30 мл) і додавали твердий NaHCO₃ до доведення рН розчину до 8. Суміш екстрагували EtOAc (2×25 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з Et₂O (3×5 мл). Одержану тверду речовину розчиняли в суміші THF (1 мл) і MeCN (1 мл), додавали розчин 4 н HCl в діоксані (1 мл) і одержану в результаті суміш перемішували протягом 30 хвилин. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з Et₂O (3×5 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (76 мг, 38 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Шлях синтезу R

Проілюстрований з посиланням на приклад 140:

Приклад 140

5-[[5-[4-[[(3R)-1-Етилпіролідін-3-іл]оксиметил]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

140A. Трет-бутил-(3R)-3-[(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)метокси] піролідін-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-(3R)-3-гідроксипіролідін-1-карбоксилату (2,9 г, 15,5 ммоль) в DMF (8 мл) додавали до перемішуваної суспензії гідриду натрію (60 % в мінеральному маслі, 1,86 г, 4,65 ммоль) в DMF (10 мл) при 0 °С в атмосфері азоту і одержану в результаті суміш перемішували протягом 10 хвилин. Розчин метил-4-(бромметил)-2-метоксибензоату (4,0 г, 15,5 ммоль) в DMF (7 мл) додавали по краплях протягом 20 хвилин дотримуючись температури при 0 °С. Одержану в результаті суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 30 хвилин перед охолодженням до 0 °С. Додавали метилйодид (2,9 мл,

4,65 ммоль), розчин залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом однієї години, потім суміш виливали в льодяну воду (100 мл) і екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (10 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який

5 очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 20 % EtOAc/гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (4,3 г, 76 %).
140B. Трет-бутил-(3R)-3-[[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]метокси]піролідін-1-карбоксилат

Розчин LiHMDS (1,0 М в гексані, 42 мл, 42,0 ммоль) додавали по краплях протягом 20 хвилин до перемішаного розчину ацетонітрилу (3,2 мл, 60 ммоль) в сухому THF (50 мл) при -78 °C в атмосфері азоту. Перемішування продовжували протягом 30 хвилин, потім по краплях додавали розчин трет-бутил-(3R)-3-[[3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл]метокси]піролідін-1-карбоксилату (4,3 г, 12,0 ммоль) в THF (50 мл) протягом 30 хвилин дотримуючись температури при -78 °C. Суміш перемішували при -78 °C протягом 30 хвилин, потім залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом однієї години. Суміш виливали в холодний насичений розчин хлориду амонію (50 мл) і екстрагували EtOAc (4×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням зазначеної сполуки (4,4 г), яку використовували без додаткового очищення.

20 140C. Трет-бутил-(3R)-3-[[4-(3-аміно-1H-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]метокси] піролідін-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-(3R)-3-[[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]метокси] піролідін-1-карбоксилату (4,4 г, 12,0 ммоль) і гідрату гідразину (99 % у воді, 1,2 г, 24,0 ммоль) в етанолі (45 мл) нагрівали до температури утворення флегми протягом 18 годин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 3 % MeOH/CHCl₃ в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (2,6 г, 57 %).

30 140D. Трет-бутил-(3R)-3-[[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]метокси]піролідін-1-карбоксилат

Перемішуваний розчин трет-бутил-(3R)-3-[[4-(3-аміно-1H-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]метокси]піролідін-1-карбоксилату (1,0 г, 2,6 ммоль), діізопропілетиламіну (1,4 мл, 7,8 ммоль) і 5-бромпіразин-2-карбонітрилу (1,43 г, 7,8 ммоль) в сухому 1,4-діоксані (20 мл) нагрівали до 80 °C протягом 48 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в льодяну воду (50 мл) і екстрагували EtOAc (4×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (30 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 2 % MeOH/DCM в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,90 г, 71 %).

40 140E. 5-[[5-[2-Метокси-4-[[3(3R)-піролідін-3-іл]оксиметил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

4 н HCl в діоксані (3 мл) додавали до перемішаного розчину трет-бутил-(3R)-3-[[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]метокси] піролідін-1-карбоксилату (0,90 г, 1,8 ммоль) в суміші сухого MeCN (10 мл) і сухого THF (10 мл) і одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з Et₂O (3×2 мл), а потім з н-пентаном (2×5 мл), і сушили з одержанням зазначеної сполуки (0,8 г, 100 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

50 140F. 5-[[5-[4-[[3(3R)-1-Етилпіролідін-3-іл]оксиметил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрил

Діізопропілетиламін (0,08 мл, 0,46 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 5-[[5-[2-метокси-4-[[3(3R)-піролідін-3-іл]оксиметил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно] піразин-2-карбонітрилу гідрохлориду (0,5 г, 1,2 ммоль) в суміші MeOH (10 мл) і MeCN (15 мл) і суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додавали ацетальдегід (0,35 мл, 6,0 ммоль) і суміш перемішували протягом додаткових 30 хвилин, потім суміш охолоджували до 0 °C і порціями додавали NaBH(OAc)₃ (0,81 г, 3,8 ммоль) протягом 10 хвилин. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом додаткових 30 хвилин, потім виливали в льодяну воду (30 мл) і додавали твердий NaHCO₃ до доведення pH до 8. Суміш екстрагували EtOAc (4×50 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищували

колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 10 % MeOH/CHCl₃ в якості елюенту з утворенням твердої речовини. Тверду речовину розчиняли в суміші THF (2 мл) і MeCN (2 мл), додавали розчин 4 н HCl в діоксані (0,5 мл) і одержану в результаті суміш перемішували протягом однієї години. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з Et₂O (3×5 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (66 мг, 12 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Шлях синтезу S

Проілюстрований з посиланням на приклад 143:

Приклад 143

5-[[5-[4-[(1-Етил-4-піперидил)метил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно] піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

143A. Метил-4-(диетоксифосфорилметил)-2-метоксибензоат

Розчин метил-4-(бромметил)-2-метоксибензоату (6,0 г, 23,3 ммоль) в триетилфосфіті (12 мл) нагрівали до 100 °C в закупореній пробірці протягом 12 годин. Розчин залишали охолоджуватися до кімнатної температури і випарювали при зниженому тиску з утворенням зазначеної сполуки (7,2 г, 98 %) у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення.

143B. Трет-бутил-4-[(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)метил]піперидин-1-карбоксилат

Розчин метил-4-(диетоксифосфорилметил)-2-метоксибензоату (7,0 г, 22,1 ммоль) в безводному THF (25 мл) додавали по краплях протягом 10 хвилин до перемішуваної суспензії гідриду натрію (60 % дисперсія в маслі, 2,65 г, 66,3 ммоль) в безводному THF (50 мл) при 0 °C в атмосфері азоту. Одержану в результаті суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім по краплях додавали розчин трет-бутил-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (4,4 г, 22,1 ммоль) в THF (25 мл) протягом 10 хвилин. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом однієї години, потім суміш виливали в льодяну воду (100 мл) і екстрагували EtOAc (4×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (10 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням зазначеної сполуки (7,0 г, 91 %), яку використовували без додаткового очищення.

143C. Трет-бутил-4-[(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)метил]піперидин-1-карбоксилат

Суспензію трет-бутил-4-[(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)метил] піперидин-1-карбоксилату (7,0 г, 19,4 ммоль) і 10 % Pd на вуглецевому носії (1,6 г) в MeOH (140 мл) перемішували в атмосфері водню протягом 3 годин. Суміш фільтрували через шар целіту і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 30 % EtOAc/гексану в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (6,0 г, 85 %).

143D. Трет-бутил-4-[[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]метил]піперидин-1-карбоксилат

Розчин LiHMDS (1,0 M в гексані, 29 мл, 29,0 ммоль) додавали по краплях протягом 20 хвилин до перемішаного розчину ацетонітрилу (2,2 мл, 41,5 ммоль) в сухому THF (30 мл) при -78 °C в атмосфері азоту. Перемішування продовжували протягом 30 хвилин, потім по краплях додавали розчин трет-бутил-4-[(3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)метил]піперидин-1-карбоксилату (3,0 г, 8,3 ммоль) в THF (30 мл) протягом 30 хвилин дотримуючись температури при -78 °C. Суміш перемішували при -78 °C протягом 30 хвилин, потім залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 30 хвилин. Суміш виливали в холодний насичений розчин хлориду амонію (50 мл) і екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням зазначеної сполуки (3,0 г, 98 %), яку використовували без додаткового очищення.

143E. Трет-бутил-4-[[4-(3-аміно-1H-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]метил] піперидин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-4-[[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]метил]піперидин-1-карбоксилату (3,0 г, 8,1 ммоль) і гідрату гідразину (99 % у воді, 2,1 мл, 40,5 ммоль) в етанолі (30 мл) нагрівали до температури утворення флегми протягом 6 годин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 2 % MeOH/CHCl₃ в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (1,3 г, 42 %).

143F. Трет-бутил-4-[[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]метил]піперидин-1-карбоксилат

Перемішуваний розчин трет-бутил-4-[[4-(3-аміно-1H-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]метил]піперидин-1-карбоксилату (1,0 г, 2,6 ммоль), діізопропілетиламіну (1,4 мл, 7,8 ммоль) і 5-бромпіразин-2-карбонітрилу (1,43 г, 7,8 ммоль) в сухому 1,4-діоксані (10 мл)

нагрівали до 80 °C протягом 15 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в льодяну воду (50 мл) і екстрагували EtOAc (2×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (30 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 1,5 % MeOH/DCM в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,70 г, 55 %).

143G. 5-[[5-[2-Метокси-4-(4-піперидилметил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно] піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

4 н HCl в діоксані (5 мл) додавали до перемішуваного розчину трет-бутил-4-[[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]метил]піперидин-1-карбоксилату (0,70 г, 1,4 ммоль) в суміші сухого MeCN (10 мл) і сухого THF (10 мл) і одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з Et₂O (3×2 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (0,6 г, 99 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

143H. 5-[[5-[4-[(1-Етил-4-піперидил)метил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл] аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

Діізопропілетиламін (0,23 мл, 1,3 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 5-[[5-[2-метокси-4-(4-піперидилметил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлориду (0,28 г, 0,65 ммоль) в суміші MeOH (10 мл) і THF (10 мл) і суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додавали ацетальдегід (0,18 мл, 3,2 ммоль) і суміш перемішували протягом додаткових 20 хвилин, потім суміш охолоджували до 0 °C і порціями додавали NaBH(OAc)₃ (0,44 г, 2,08 ммоль) протягом 10 хвилин. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом додаткових 30 хвилин, потім виливали в льодяну воду (30 мл) і додавали твердий NaHCO₃ до доведення рН розчину до 8. Суміш екстрагували EtOAc (3×50 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 9 % MeOH/DCM в якості елюента. Одержану тверду речовину розчиняли в суміші THF (10 мл) і MeCN (10 мл), додавали розчин 4 н HCl в діоксані (0,5 мл) і одержану в результаті суміш перемішували протягом 30 хвилин. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з Et₂O (3×10 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (0,18 г, 60 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Шлях синтезу Т

Проілюстрований з посиланням на приклад 149:

Приклад 149

5-[[5-[4-[(2R)-1-Етилпіролідін-2-іл]метил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл] аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

149A. Трет-бутил-(2R)-2-формілпіролідін-1-карбоксилат

Періодинан Деса-Мартіна (15,9 г, 37,4 ммоль) додавали порціями протягом 5 хвилин до перемішуваного розчину трет-бутил-(2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату (5,0 г, 24,9 ммоль) в DCM (75 мл) в атмосфері азоту. Одержану в результаті суспензію перемішували протягом однієї години, потім фільтрували через шар целіту, промивали DCM (100 мл). Фільтрат випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 12 % EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (4,4 г, 89 %).

149B. Трет-бутил-(2R)-2-[(E)-(пара-толілсульфонілгідразоно)метил]піролідін-1-карбоксилат

4-Метилбензолсульфоногідрозид (3,7 г, 22,1 ммоль) додавали до перемішуваного розчину трет-бутил-(2R)-2-формілпіролідін-1-карбоксилату (4,4 г, 22,1 ммоль) в EtOH (45 мл) і одержаний в результаті розчин нагрівали до 90 °C протягом 2 годин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перекристалізовували з EtOH з одержанням зазначеної сполуки (5,1 г, 63 %).

149C. Трет-бутил-(2R)-2-[(4-ацетил-3-метоксифеніл)метил]піролідін-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил-(2R)-2-[(E)-(p-толілсульфонілгідразоно)метил]піролідін-1-карбоксилату (1,7 г, 4,6 ммоль), (3-метокси-4-метоксикарбонілфеніл)боронової кислоти (1,16 г, 5,5 ммоль) і K₂CO₃ (0,95 г, 6,9 ммоль) в 1,4-діоксані (45 мл) перемішували при 110 °C протягом 3 годин. Охолоджену реакційну суміш випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 13 % EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (1,4 г, 87 %).

149D. Трет-бутил-(2R)-2-[[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]метил]піролідін-1-карбоксилат

Розчин LiHMDS (1,0 М в гексані, 14 мл, 14,0 ммоль) додавали по краплях протягом 30 хвилин до перемішаного розчину ацетонітрилу (0,8 г, 20,0 ммоль) в сухому THF (70 мл) при -78 °С в атмосфері азоту. Перемішування продовжували протягом 30 хвилин, потім по краплях додавали розчин трет-бутил-(2R)-2-[[4-ацетил-3-метоксифеніл]метил]піролідін-1-карбоксилату (1,4 г, 4,0 ммоль) в THF (70 мл) протягом 30 хвилин дотримуючись температури при -78 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин потім залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 30 хвилин. Суміш виливали в холодний насичений розчин хлориду амонію (50 мл) і екстрагували EtOAc (4×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням зазначеної сполуки (1,9 г, 98 %), яку використовували без додаткового очищення.

149E. Трет-бутил-(2R)-2-[[4-(3-аміно-1H-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]метил] піролідін-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-(2R)-2-[[4-(2-ціаноацетил)-3-метоксифеніл]метил]піролідін-1-карбоксилату (1,8 г, 5,2 ммоль) і гідрату гідразину (99 % у воді, 1,04 г, 20,8 ммоль) в етанолі (20 мл) нагрівали до температури утворення флегми протягом 16 годин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 2 % MeOH/CHCl₃ в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (1,0 г, 52 %).

149F. Трет-бутил-(2R)-2-[[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]метил]піролідін-1-карбоксилат

Перемішуваний розчин трет-бутил-(2R)-2-[[4-(3-аміно-1H-піразол-5-іл)-3-метоксифеніл]метил]піролідін-1-карбоксилату (1,0 г, 2,7 ммоль), діізопропілетиламіну (1,4 мл, 8,1 ммоль) і 5-бромпіразин-2-карбонітрилу (1,5 г, 8,1 ммоль) в сухому 1,4-діоксані (11 мл) нагрівали до 70 °С протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в льодяну воду (50 мл) і екстрагували EtOAc (2×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (30 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску з утворенням залишку, який очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 45 % EtOAc/гексанів в якості елюенту з одержанням зазначеної сполуки (0,70 г, 55 %).

149G. 5-[[5-[2-Метокси-4-[(2R)-піролідін-2-іл]метил]феніл]-1H-піразол-3-іл] аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

4 н HCl в діоксані (2 мл) додавали до перемішаного розчину трет-бутил-(2R)-2-[[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]метил]піролідін-1-карбоксилату (0,70 г, 1,4 ммоль) в суміші сухого MeCN (10 мл) і сухого THF (10 мл) і одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з EtOAc (3×2 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (0,55 г, 91 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

149H. 5-[[5-[4-[(2R)-1-Етилпіролідін-2-іл]метил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлорид

Діізопропілетиламін (0,18 мл, 1,0 ммоль) додавали до перемішаної суспензії 5-[[5-[2-метокси-4-[(2R)-піролідін-2-іл]метил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлориду (0,22 г, 0,53 ммоль) в суміші MeOH (5 мл) і THF (5 мл) і суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додавали ацетальдегід (0,12 мл, 2,1 ммоль) і суміш перемішували протягом додаткових 30 хвилин, потім суміш охолоджували до 0 °С і порціями додавали NaBH(OAc)₃ (0,36 г, 1,7 ммоль) протягом 10 хвилин. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом додаткової однієї години, потім виливали в льодяну воду (30 мл) і додавали твердий NaHCO₃ для доведення рН розчину до 8. Суміш екстрагували EtOAc (5×50 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на нейтральному силікагелі із застосуванням 4 % MeOH/DCM в якості елюента. Одержану тверду речовину розчиняли в суміші THF (5 мл) і MeCN (5 мл), додавали розчин 4 н HCl в діоксані (0,2 мл) і одержану в результаті суміш перемішували протягом 30 хвилин. Розчинники випарювали при зниженому тиску з утворенням твердої речовини, яку перетирали в порошок з Et₂O (3×10 мл) і сушили з одержанням зазначеної сполуки (84 мг, 36 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

ПРИКЛАД А

Інгібуюча кінзау Chk-1 активність

Сполуки згідно з даним винаходом досліджували відносно активності щодо кінзау Chk-1 з використанням матеріалів і протоколів, представлених нижче.

Реакційний буфер:

5 Основний реакційний буфер: 20 мМ Hepes (pH 7,5), 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 0,02 % Brij35, 0,02 мг/мл BSA, 0,1 мМ Na₃VO₄, 2 мМ DTT, 1 % DMSO

*Необхідні кофактори додають окремо до кожної реакції кінзау

Процедура реакції:

10 (i) Одержати зазначений субстрат в свіжоприготовленому основному реакційному буфері
(ii) Доставити будь-які необхідні кофактори в описаний вище розчин субстрату
(iii) Доставити зазначену кінзау в розчин субстрату і обережно перемішати
(iv) Доставити сполуки в DMSO в реакційну суміш кінзау
(v) Доставити ³³P-ATP (специфічна кінцева активність 0,01 мкКі/мкл) в реакційну суміш, щоб ініціювати реакцію.

15 (vi) Інкубувати кінзау реакцію протягом 120 хвилин при кімнатній температурі
(vii) Реакції наносять плямами на іонообмінний папір P81 (Whatman, № за кат. 3698-915)
(viii) Ретельно відмивають фільтри в 0,1 % ортофосфорній кислоті.
(ix) Висушують фільтри і вимірюють імпульси в сцинтиляційному лічильнику

Інформація відносно кінзау:

20 CHK-1 – реєстраційний номер Genbank AF016582

Рекомбінантний повнорозмірний конструкт, мічений на N-кінці GST, очищений від клітин комах.

Ніяких спеціальних заходів не вживали, щоб активувати дану кінзау.

Кінцева концентрація в аналізі = 0,5 нМ

25 Субстрат: CHKtide

Пептидна послідовність: [KKKVSRSGLYRSPSPENLNRPR]

Кінцева концентрація в аналізі = 20 мкМ

Ніяких додаткових кофакторів не додавали до реакційної суміші

30 З одержаних результатів, притримуючись описаного вище протоколу, визначали значення IC₅₀ щодо кінзау Chk-1 кожної зі сполук прикладів 1-153 і вони показані в таблиці 3.

Таблиця 3

Приклад	IC ₅₀ (мкМ)	Приклад	IC ₅₀ (мкМ)	Приклад	IC ₅₀ (мкМ)
1	0,0028	55	0,227	109	0,000087
2	0,0027	56	0,183	110	0,0000069
3	0,00021	57	0,000071	111	0,0000052
4	0,00019	58	0,00054	112	0,0000042
5	0,0020	59	0,000071	113	0,00027
6	0,000097	60	0,00010	114	0,00020
7	0,00010	61	0,00010	115	0,00024
8	0,000058	62	0,000084	116	0,000077
9	0,000077	63	0,000052	117	0,000027
10	0,011	64	0,00015	118	0,000022
11	0,000048	65	0,000022	119	ND
12	0,000034	66	0,00014	120	ND
13	0,00059	67	0,0018	121	0,00015
14	0,000026	68	0,0029	122	0,00014
15	0,00030	69	0,0079	123	0,00016
16	0,000085	70	0,010	124	0,00025
17	0,00029	71	>0,1	125	0,00028
18	0,00017	72	0,00016	126	0,000056
19	0,00029	73	0,00028	127	0,000044
20	0,00029	74	0,00035	128	0,000023
21	0,0024	75	0,00055	129	0,000046
22	0,000026	76	0,00011	130	0,000025
23	0,00012	77	0,00014	131	0,00010
24	0,00024	78	0,00069	132	0,00011
25	0,014	79	0,00040	133	0,00012

Таблиця 3

Приклад	IC ₅₀ (мкМ)	Приклад	IC ₅₀ (мкМ)	Приклад	IC ₅₀ (мкМ)
26	0,010	80	0,00019	134	0,00011
27	0,0036	81	0,00015	135	0,000054
28	0,00013	82	0,000016	136	0,000053
29	0,000068	83	0,00011	137	0,000048
30	0,017	84	0,00014	138	0,000041
31	0,00037	85	0,00025	139	0,000027
32	0,00026	86	0,00012	140	0,000021
33	0,000074	87	0,000059	141	0,000019
34	0,00014	88	0,000079	142	0,000082
35	0,00014	89	0,000051	143	0,000021
36	0,000095	90	0,000058	144	0,000026
37	0,00011	91	0,00033	145	0,0000084
38	0,00088	92	0,000016	146	0,000012
39	0,00018	93	0,000016	147	0,00016
40	0,00014	94	0,00018	148	0,000031
41	0,00051	95	0,00015	149	ND
42	0,00021	96	0,00040	150	ND
43	0,00073	97	0,0011	151	ND
44	0,00069	98	0,0018	152	ND
45	>0,1	99	0,00015	153	0,0038
46	0,000054	100	0,000053		
47	0,00023	101	0,000055		
48	0,0015	102	0,00016		
49	0,036	103	0,000109		
50	0,020	104	0,00012		
51	0,0063	105	0,000		
52	0,00046	106	0,00017		
53	0,0031	107	0,000081		
54	0,00012	108	0,000043		

ND = не визначено

ПРИКЛАД В

Клітинний аналіз з використанням комбінації з гемцитабіном

- 5 Експотенціально зростаючі клітини MIA PaCa-2 (ATCC CRL-1420) обробляли за допомогою трипсину для видалення клітин з поверхні планшета. Приблизно 10000 клітин/лунку поміщали в 96-лункові планшети в RPMI, що містить 10 % фетальну бичачу сироватку, 1 % піруват натрію і 1 % L-GlutaMax. Клітини залишали на ніч для прикріплення до поверхні планшета. Робили серійні напівлогарифмічні розведення досліджуваних сполук-інгібіторів Chk1 і гемцитабіну, при цьому кінцева найвища концентрація складала 3000 нМ і 100 нМ, відповідно. Інгібітори Chk1 і гемцитабін комбінували так, щоб кожну концентрацію інгібітора Chk1 додавали до кожної концентрації гемцитабіну. Кожний лікарський засіб також досліджували в якості окремого засобу. Лікарські засоби додавали до прикріплених клітин (у двох паралелях) і інкубували протягом 72 год. Через 72 год., клітини обробляли за допомогою реагенту Promega Cell Titer Glo протягом приблизно 15 хвилин. Люмінесценцію (відносні світлові одиниці, RLU) реєстрували з використанням планшет-рідера BMG Polarstar Omega. Концентрацію окремого засобу, яка давала в результаті 50 % зниження загального сигналу (IC₅₀), розраховували з використанням програмного забезпечення PRISM і чотирьохпараметричного підбора кривої нелінійної регресії. Для досліджень комбінацій RLU наносили на графік з осями XY з використанням PRISM з концентрацією гемцитабіну на осі X і RLU на осі Y. RLU для кожної концентрації інгібітор Chk1 наносили на графік як функцію від концентрації гемцитабіну. Значення IC₅₀ для гемцитабіну окремо і в кожній концентрації Chk1 визначали з використанням чотирьохпараметричного підбора кривої нелінійної регресії. Приблизну концентрацію інгібітора Chk1, яка давала в результаті двох- і десятикратне зниження IC₅₀ гемцитабіну окремо, розраховували як показник синергетичної ефективності.

З результатів, одержаних згідно з описаним вище протоколом, значення IC₅₀ щодо клітин MIA PaCa-2 для інгібітора Chk1 окремо (IC₅₀ Chk1), наближена концентрація інгібітора Chk1, яка

дає в результаті двократне (2xLS) і десятикратне (10xLS) зниження IC₅₀ гемцитабіну окремо, для кожної зі сполук прикладів 1-154 показані в таблиці 4.

Таблиця 4

Приклад	IC ₅₀ Chk1 (нМ)	2xLS (нМ)	10xLS (нМ)	Приклад	IC ₅₀ Chk1 (нМ)	2xLS (нМ)	10xLS (нМ)
1	5386	100	1000	78	136	10	100
2	1411	100	1000	79	478	3	100
3	275	10	100	80	36	<3	10
4	ND	ND	ND	81	36	<3	<30
5	ND	ND	ND	82	74	<3	<30
6	338	30	300	83	107	<3	<100
7	208	10	~200	84	62	<3	<100
8	259	10	~200	85	138	3	100
9	227	3	100	86	239	<3	<100
10	>3000	1000	>3000	87	540	10	300
11	214	3	<100	88	424	10	300
12	264	<3	~50	89	193	<3	100
13	>3000	~20	300	90	390	10	<300
14	894	<3	~50	91	411	<3	<100
15	2207	~5	~3000	92	132	<3	30
16	1798	<3	100	93	99	<3	<30
17	1819	10	300	94	475	3	100
18	1610	~5	~200	95	183	<3	<100
19	1608	3	~200	96	730	10	<300
20	1111	~5	100	97	1495	10	300
21	3181	100	1000	98	1778	10	<1000
22	88	<3	<30	99	233	<3	30
23	266	<3	<100	100	247	3	<100
24	934	10	300	101	199	3	<100
25	>3000	300	>3000	102	957	10	300
26	5585	1000	>3000	103	184	3	300
27	5753	300	3000	104	214	3	100
28	279	<3	<100	105	2303	30	1000
29	176	3	100	106	441	3	100
30	>3000	1000	>3000	107	160	3	100
31	838	3	100	108	77	<3	30
32	784	30	300	109	82	<3	<30
33	62	<3	<30	110	192	3	100
34	183	3	100	111	184	<3	100
35	217	3	100	112	253	<3	100
36	281	3	100	113	531	3	300
37	182	3	<100	114	469	3	<300
38	2754	100	1000	115	515	3	<300
39	168	<3	30	116	209	3	100
40	188	<3	30	117	1890	10	1000
41	1114	30	300	118	1198	3	300
42	73	<3	<30	119	687	10	<300
43	1329	100	1000	120	397	3	100
44	1264	100	1000	121	177	3	<100
45	ND	ND	ND	122	136	3	<100
46	442	<3	<30	123	440	3	<300
47	235	3	100	124	322	3	<300
48	2021	100	1000	125	550	10	<300
49	3566	1000	<3000	126	210	3	<100
50	>3000	300	3000	127	169	<3	<100
51	>3000	300	3000	128	158	<3	<100
52	953	30	300	129	278	<3	<100

Таблиця 4

Приклад	IC ₅₀ Chk1 (нМ)	2xLS (нМ)	10xLS (нМ)	Приклад	IC ₅₀ Chk1 (нМ)	2xLS (нМ)	10xLS (нМ)
53	2296	100	1000	130	142	3	<100
54	137	<3	30	131	592	3	100
55	>3000	1000	>3000	132	411	3	<300
56	>3000	1000	>3000	133	139	<3	30
57	337	3	100	134	352	3	100
58	676	30	300	135	334	<3	100
59	263	3	100	136	228	3	100
60	329	3	100	137	256	<3	<100
61	251	2	100	138	836	<10	300
62	875	10	300	139	743	10	300
63	600	<3	100	140	618	<10	<300
64	144	3	100	141	970	<10	<300
65	144	3	<100	142	306	3	100
66	111	<3	30	143	820	<10	<300
67	1320	100	1000	144	829	10	<300
68	1384	100	1000	145	267	<3	<100
69	2202	100	1000	146	433	3	100
70	2621	300	3000	147	1205	10	300
71	>3000	>3000	>3000	148	254	<3	<100
72	173	10	100	149	188	<3	30
73	354	10	300	150	259	3	100
74	282	3	100	151	101	<3	<30
75	>3000	>3000	>3000	152	428	3	100
76	482	10	300	153	1197	100	1000
77	164	<3	<100	154	395	3	100

ND = не визначено

ПРИКЛАД С

ФАРМАЦЕВТИЧНІ СКЛАДИ

5 (i) Склад таблетки

Композицію таблетки, що містить сполуку формули (I), одержують шляхом змішування 50 мг сполуки з 197 мг лактози (BP) в якості розріджувача і 3 мг стеарату магнію в якості сприятливої ковзанню речовини і пресування з утворенням таблетки відомим способом.

(ii) Склад капсули

10 Склад капсули одержують шляхом змішування 100 мг сполуки формули (I) з 100 мг лактози і заповнення одержаною сумішшю стандартних непрозорих твердих желатинових капсул.

(iii) Ін'єкційний склад I

15 Парентеральну композицію для введення за допомогою ін'єкції можна одержати шляхом розчинення сполуки формули (0) або формули (1) (наприклад, в сольовій формі) у воді, що містить 10 % пропіленгліколь, з одержанням концентрації активної сполуки, що складає 1,5 % за масою. Потім розчин стерилізують за допомогою фільтрації, наливають в ампулу і герметично запаюють.

(iv) Ін'єкційний склад II

20 Парентеральну композицію для ін'єкції одержують шляхом розчинення у воді сполуки формули (0) або формули (1) (наприклад, в сольовій формі) (2 мг/мл) і маніту (50 мг/мл), стерильного фільтрування розчину і заповнення їм герметично запаєних 1 мл флаконів або ампул.

(v) Ін'єкційний склад III

25 Склад для внутрішньовенної доставки за допомогою ін'єкції або інфузії можна одержати шляхом розчинення сполуки формули (0) або формули (1) (наприклад, в сольовій формі) у воді в концентрації, що складає 20 мг/мл. Потім флакон герметично запаюють і стерилізують за допомогою автоклавування.

(vi) Ін'єкційний склад IV

30 Склад для внутрішньовенної доставки за допомогою ін'єкції або інфузії можна одержати шляхом розчинення сполуки формули (0) або формули (1) (наприклад, в сольовій формі) у воді, що містить буфер (наприклад, 0,2 М ацетат pH 4,6) в концентрації, що складає 20 мг/мл. Потім

флакони герметично запаюють і стерилізують за допомогою автоклавування.

(vii) Склад для підшкірної ін'єкції

Композицію для підшкірного введення одержують шляхом змішування сполуки формули (0) або формули (1) з кукурудзяним маслом фармацевтичного ступеня чистоти з одержанням

концентрації, що складає 5 мг/мл. Композицію стерилізують і заповнюють в підходящий контейнер.

(viii) Ліофілізований склад

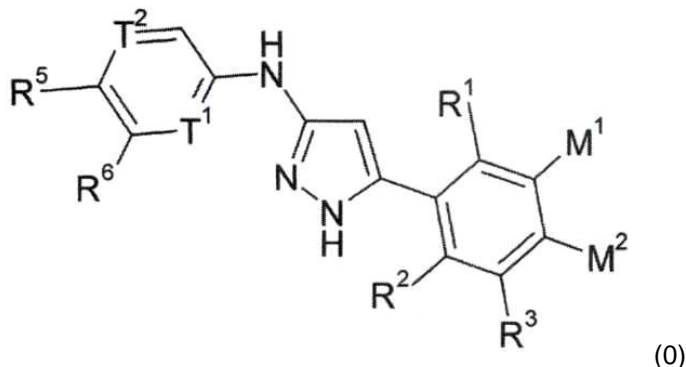
Аліквоти складеної сполуки формули (0) або формули (1) відбирають в 50 мл флакони і ліофілізують. Під час ліофілізації композиції заморожують з використанням протоколу одноетапного заморожування при (-45°C) . Температуру збільшують до -10°C для відпалювання, потім знижують для заморожування при -45°C з подальшим первинним висушуванням при $+25^{\circ}\text{C}$ протягом приблизно 3400 хвилин з подальшим вторинним висушуванням зі стадіями підвищеної температури до 50°C . Тиск під час первинного і вторинного висушування встановлюють на 80 мілітор.

Еквіваленти

Викладені вище приклади представлені з метою ілюстрації даного винаходу і не повинні розглядатися в якості накладення будь-якого обмеження на об'єм даного винаходу. Буде очевидно, що різні модифікації і зміни можуть бути зроблені відносно конкретних варіантів здійснення даного винаходу, описаних вище і проілюстрованих у прикладах, не відхиляючись від принципів, що лежать в основі даного винаходу. Передбачено, що всі такі модифікації і зміни включені в дану заявку.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (0)



або її сіль або таутомер, де:

обидва T^1 і T^2 являють собою N;

R^1 вибраний з водню, фтору, C_{1-4} гідрокарбілу і C_{1-4} гідрокарбілокси;

R^2 вибраний з водню, фтору, C_{1-4} гідрокарбілу і C_{1-4} гідрокарбілокси;

R^3 вибраний з водню, метилу, фтору, хлору і бромиду;

один із M^1 і M^2 являє собою групу R^4 , вибрану з водню, метилу, фтору, хлору і бромиду, а інший з M^1 і M^2 являє собою фрагмент $-A-R^7$;

R^5 вибраний з водню, ціано, C_{1-3} алкілу, циклопропілу, хлору, карбокси й C_{1-3} алкоксикарбонілу;

R^6 вибраний з водню, фтору, C_{1-4} алкілу й C_{1-4} алкокси, необов'язково заміщеного NR^dR^e , де R^d і R^e однакові або відрізняються, і кожний вибраний з водню й C_{1-4} алкілу, або NR^dR^e утворює 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що необов'язково містить другий гетероатом як кільцевий член, вибраний з N, O і S й окиснених форм S, насичене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, вибраними з оксо, метилу, гідрокси і фтору;

A вибраний зі:

(i) зв'язку;

(ii) $(CR^pR^q)_x$, де кожний R^p і R^q незалежно являє собою водень або метил і x дорівнює від 1 до 4;

(iii) атома кисню;

(iv) групи NR^f , де R^f являє собою водень або метил; і

(v) насиченого ланцюга з довжиною 2-10 членів ланцюга, що містить щонайменше один атом вуглецю як член ланцюга, щонайменше один гетероатом як член ланцюга, вибраний з азоту і кисню, і необов'язково один або декілька додаткових атомів вуглецю як член ланцюга та/або гетероатом як член ланцюга, вибраний з азоту, кисню, сірки, сульфінілу і сульфонілу; насичений

ланцюг був необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з =O, C₁₋₄гідрокарбілу, фтор-C₁₋₄гідрокарбілу, гідрокси-C₁₋₄гідрокарбілу, C₁₋₂алкокси-C₁₋₄гідрокарбілу і фтору, причому два гідрокарбільних замісники при тому самому атомі вуглецю необов'язково можуть зв'язуватися з утворенням кільця з від трьох до п'яти кільцевих членів;

5 R⁷ являє собою групу Cус¹, де Cус¹ являє собою карбоциклічну або гетероциклічну неароматичну групу з 3-10 кільцевих членів, із яких від 0 до 3 вибрані з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна неароматична група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁸;

R⁸ вибраний з:

10 галогену;

оксо;

ціано;

нітро;

карбоциклічної або гетероциклічної групи, що містить від 3 до 12 кільцевих членів, з яких 0, 1, 2,

15 3 або 4 є гетероатомами як членами ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁹; і

групи R^a-R^b;

20 R^a являє собою зв'язок, O, CO, X¹C(X²), C(X²)X¹, X¹C(X²)X¹, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c або NR^cSO₂;

R^b являє собою:

водень;

карбоциклічну і гетероциклічну групу, що містить від 3 до 12 кільцевих членів, із яких 0, 1, 2, 3

25 або 4 є гетероатомами як членами ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁹;

ациклічну C₁₋₁₂гідрокарбильну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з гідрокси; оксо; галоген; ціано; нітро; карбокси; аміно; моно- або ди-C₁₋₈неароматичного гідрокарбіламіно та карбоциклічних і гетероциклічних груп, що містять від 3 до 12 кільцевих членів, із яких 0, 1, 2, 3 або 4 є гетероатомами як членами ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁹; причому один або декілька, але не всі, атоми вуглецю ациклічної C₁₋₁₂гідрокарбильної групи можуть бути необов'язково замінені O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X² або X¹C(X²)X¹;

35 R^c являє собою:

водень;

карбоциклічну і гетероциклічну групи, що містять від 3 до 12 кільцевих членів, із яких 0, 1, 2, 3

40 або 4 є гетероатомами як членами ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁹;

ациклічну C₁₋₁₂гідрокарбильну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з гідрокси, оксо, галогену, ціано, нітро, карбокси, аміно, моно- або ди-C₁₋₈неароматичного гідрокарбіламіно та карбоциклічних і гетероциклічних груп, що містять від 3 до 12 кільцевих членів, із яких 0, 1, 2, 3 або 4 є гетероатомами як членами ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁹; причому один або декілька, але не всі, атоми вуглецю ациклічної C₁₋₁₂гідрокарбильної групи можуть бути необов'язково замінені O, S, SO, SO₂, NH, N-C₁₋₄алкіл, C(O)O, OC(O), NH(CO), C(O)NH, NH(CO)NH, N(C₁₋₄алкіл)C(O), C(O)N(C₁₋₄алкіл); X¹ являє собою O, S або NR^c; і

50 X² являє собою =O, =S або =NR^c;

де R⁹ вибраний з R⁸ за умови, що, якщо замісники R⁹ містять карбоциклічну або гетероциклічну групу, зазначена карбоциклічна або гетероциклічна група є незаміщеною або заміщена одним або декількома замісниками R¹⁰;

55 R¹⁰ вибраний з галогену, оксо, ціано й ациклічної C₁₋₆гідрокарбильної групи, необов'язково заміщеної одним або декількома замісниками, вибраними з гідрокси, оксо, галогену, ціано, карбокси, аміно, моно- або ді-C₁₋₂алкіламіно; причому один, але не всі, атоми вуглецю ациклічної C₁₋₆гідрокарбильної групи можуть бути необов'язково замінені O, S, SO, SO₂, NH або NMe;

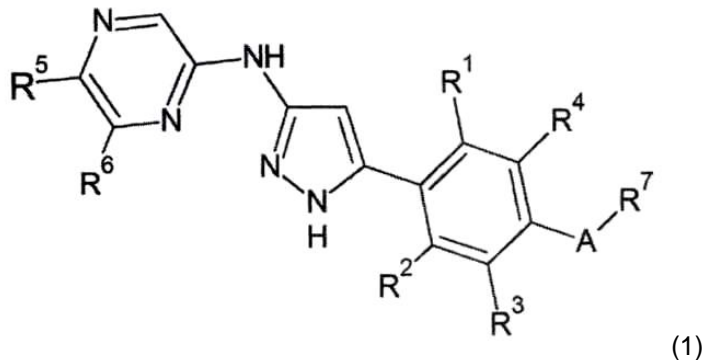
R¹¹ вибраний з аміно, Hyd¹, NH-Hyd¹, N(Hyd¹)₂ і Cус¹;

Нуд¹ являє собою неароматичну C₁₋₆гідрокарбильну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, ціано, гідрокси, аміно та Суc¹, причому один або два атоми вуглецю неароматичної C₁₋₆гідрокарбильної групи можуть бути необов'язково замінені O, NH, N-Нуд², C(=O), S, SO або SO₂, за умови, що залишається щонайменше один атом вуглецю гідрокарбильної групи;

Нуд² являє собою C₁₋₄гідрокарбильну групу;

і де у будь-якій групі, що складається з або що містить гідрокарбильний фрагмент, гідрокарбильний фрагмент являє собою вуглеводневу групу, що необов'язково містить один або декілька простих, подвійних або потрійних зв'язків вуглець-вуглець або їх комбінації.

2. Сполука за п. 1 формули (1)



або її сіль або таутомер,

де:

A вибраний зі:

(i) зв'язку; і

(ii) насиченого ланцюга з довжиною 2-10 членів ланцюга, що містить щонайменше один атом вуглецю як член ланцюга, щонайменше один гетероатом як член ланцюга, вибраний з азоту і кисню, і необов'язково один або декілька додаткових атомів вуглецю як член ланцюга та/або гетероатом в якості члена ланцюга, вибраний з азоту, кисню, сірки, сульфінату і сульфонату; насичений ланцюг був необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з =O, C₁₋₄ гідрокарбілу і фтору, причому два гідрокарбильних замісники при тому самому атомі вуглецю необов'язково можуть зв'язуватися з утворенням кільця з від трьох до п'яти кільцевих членів;

R¹ вибраний з водню, фтору, C₁₋₄гідрокарбілу і C₁₋₄гідрокарбілокси;

R² вибраний з водню, фтору, C₁₋₄гідрокарбілу і C₁₋₄гідрокарбілокси;

R³ вибраний з водню, метилу, хлору і бромиду;

R⁴ вибраний з водню, метилу, хлору і бромиду;

R⁵ вибраний з водню, ціано і метилу;

R⁶ вибраний з водню, C₁₋₄алкілу й C₁₋₄алкокси, необов'язково заміщеного NR^dR^e, де R^d і R^e однакові або відрізняються та кожний вибраний з водню й C₁₋₄алкілу, або NR^dR^e утворює 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що необов'язково містить другий гетероатом як кільцевий член, вибраний з N, O і S й окиснених форм S, насичене гетероциклічне кільце було необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, вибраними з оксо, метилу, гідрокси і фтору;

R⁷ являє собою групу Суc¹, де Суc¹ являє собою карбоциклічну або гетероциклічну неароматичну групу з 3-10 кільцевих членів, із яких від 0 до 3 вибрані з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна неароматична група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁸;

R⁸ вибраний з:

галогену;

оксо;

ціано;

нітро;

карбоциклічної або гетероциклічної групи, що містить від 3 до 12 кільцевих членів, із яких 0, 1, 2, 3 або 4 є гетероатомами як членами ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁹; і

групи R^a-R^b;

R^a являє собою зв'язок, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c або NR^cSO₂;

R^b являє собою:

водень;

5 карбоциклічну і гетероциклічну групи, що містять від 3 до 12 кільцевих членів, із яких 0, 1, 2, 3 або 4 є гетероатомами як членами ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁹;

10 ациклічну C₁₋₁₂гідрокарбильну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з гідрокси, оксо, галогену, ціано, нітро, карбокси, аміно, моно- або ди-C₁₋₈неароматичного гідрокарбіламіно та карбоциклічних і гетероциклічних груп, що містять від 3 до 12 кільцевих членів, із яких 0, 1, 2, 3 або 4 є гетероатомами як членами ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁹; причому один або декілька, але не всі атоми вуглецю ациклічної C₁₋₁₂гідрокарбильної групи можуть бути необов'язково замінені O, S, SO, SO₂, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ або $X^1C(X^2)X^1$;

R^c являє собою:

водень;

20 карбоциклічну і гетероциклічну групи, що містять від 3 до 12 кільцевих членів, із яких 0, 1, 2, 3 або 4 є гетероатомами як членами ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁹;

25 ациклічну C₁₋₁₂гідрокарбильну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з гідрокси, оксо, галогену, ціано, нітро, карбокси, аміно, моно- або ди-C₁₋₈неароматичного гідрокарбіламіно та карбоциклічних і гетероциклічних груп, що містять від 3 до 12 кільцевих членів, із яких 0, 1, 2, 3 або 4 є гетероатомами як членами ланцюга, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм, карбоциклічна або гетероциклічна група була необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R⁹; причому один або декілька, але не всі атоми вуглецю ациклічної C₁₋₁₂гідрокарбильної групи можуть бути необов'язково замінені O, S, SO, SO₂, NH, N-C₁₋₄алкілом, C(O)O, OC(O), NH(CO), C(O)NH, NH(CO)NH, N(C₁₋₄алкіл)C(O), C(O)N(C₁₋₄алкіл);

X^1 являє собою O, S або NR^c; і

X^2 являє собою =O, =S або =NR^c;

35 де R⁹ вибраний з R⁸ за умови, що, якщо замісники R⁹ містять карбоциклічну або гетероциклічну групу, зазначена карбоциклічна або гетероциклічна група є незаміщеною або заміщена одним або декількома замісниками R¹⁰;

40 R¹⁰ вибраний з галогену, оксо, ціано й ациклічної C₁₋₆гідрокарбильної групи, необов'язково заміщеної одним або декількома замісниками, вибраними з гідрокси, оксо, галогену, ціано, карбокси, аміно, моно- або ді-C₁₋₂алкіламіно; причому один, але не всі атоми вуглецю ациклічної C₁₋₆гідрокарбильної групи можуть бути необов'язково замінені O, S, SO, SO₂, NH або NMe;

R¹¹ вибраний з аміно, Hyd¹, NH-Hyd¹, N(Hyd¹)₂ і Cys¹;

45 Hyd¹ являє собою неароматичну C₁₋₆гідрокарбильну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, ціано, гідрокси, аміно та Cys¹, причому один або два атоми вуглецю неароматичної C₁₋₆гідрокарбильної групи можуть бути необов'язково замінені O, NH, N-Hyd², C(=O), S, SO або SO₂, за умови, що залишається щонайменше один атом вуглецю гідрокарбильної групи;

Nyd² являє собою C₁₋₄гідрокарбильну групу;

50 і де у будь-якій групі, що складається з або що містить гідрокарбильний фрагмент, гідрокарбильний фрагмент являє собою вуглеводневу групу, що необов'язково містить один або декілька простих, подвійних або потрійних зв'язків вуглець-вуглець або їх комбінації.

3. Сполука за п. 1 або 2, де R¹ вибраний з водню та метокси.

4. Сполука за п. 1, де R² вибраний з водню та метокси.

5. Сполука за п. 1, де обидва R³ і R⁴ являють собою водень.

6. Сполука за п. 1, де R⁵ вибраний з водню та ціано.

55 7. Сполука за п. 6, де R⁵ являє собою ціано.

8. Сполука за п. 1, де R⁶ являє собою водень.

9. Сполука за п. 1, де A вибраний зі зв'язку; -NH-CH₂-; -(CH₂)-NH-(CH₂)-; -(CH₂)-NH-(CH₂)-(CH₂)-; -(CH₂)-(CH₂)-NH-(CH₂)-; -(CH₂)-NH-(CHMe)- і R⁷ являє собою групу Cys¹.

10. Сполука за п. 1, де A являє собою зв'язок.

11. Сполука за п. 1, де R^7 являє собою піперидин, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R^8 .
12. Сполука за п. 11, де R^8 вибраний з фтору, C_{1-3} алкілу, циклопропілкарбонілу, диметиламіноацетилу, амінокарбонілметилу і гідроксіетилу.
- 5 13. Сполука за п. 1 або 2, де:
 R^1 являє собою метокси;
 R^2 являє собою водень або метокси;
 R^3 являє собою водень;
 R^4 являє собою водень;
10 R^5 являє собою ціано;
 R^6 являє собою водень;
А являє собою зв'язок; і
 R^7 являє собою піперидин, необов'язково заміщений одним або більше замісниками R^8 .
14. Сполука за п. 1 або 2, яка вибрана з:
15 5-(5-{2-метокси-4-[(2-морфолін-4-ілетиламіно)метил]феніл}-1Н-піразол-3-іламіно)піразин-2-карбонітрилу (наприклад, хлористоводнева сіль);
(5-{2-метокси-4-[(2-морфолін-4-ілетиламіно)метил]феніл}-1Н-піразол-3-іл)піразин-2-іламіну (наприклад, хлористоводнева сіль);
5-{5-[2-метокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл]-1Н-піразол-3-іламіно}піразин-2-карбонітрилу (наприклад, хлористоводнева сіль);
20 5-[5-(4-[(1-циклопропанкарбонілпіперидин-4-ілметил)аміно]метил)-2-метокси-феніл]-1Н-піразол-3-іламіно]піразин-2-карбонітрилу (наприклад, хлористоводнева сіль);
N-[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]метил]циклопропанкарбоксаміду;
25 5-[[5-[2-метокси-4-[(тетрагідропіран-4-іламіно)метил]феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
5-[[5-[2-метокси-4-[[метил(2-морфоліноетил)аміно]метил]феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
5-[[5-[2-метокси-4-(2-морфоліноетиламіно)феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
30 5-[[5-[4-[1-[2-(диметиламіно)ацетил]-4-піперидил]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
5-[[5-[2-метокси-4-[[[(1R)-1-метил-2-морфоліноетил]аміно]метил]феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
5-[[5-[4-[(1,1-диметил-2-морфоліноетил)аміно]метил]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
35 5-[[5-[2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
5-[[5-[2-фтор-4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
5-[[5-[2-метокси-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
5-[[5-[2-метокси-4-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
40 N-[5-[2-метокси-4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1Н-піразол-3-іл]-5-метил-піразин-2-аміну;
5-[[5-[4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
5-[[5-[2-метокси-4-[(1-метил-4-піперидил)окси]феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
45 5-[[5-[2-метокси-4-[(1-метил-4-піперидил)метокси]феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
5-[[5-[5-фтор-2-метокси-4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
5-[[5-[2-метокси-4-[(3S)-піролідін-3-іл]оксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
50 5-[[5-[2-метокси-4-(піролідін-2-ілметокси)феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
5-[[5-[2-метокси-4-[(1-метилпіролідін-2-іл)метокси]феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
5-[[5-[2-метокси-4-(4-піперидилметокси)феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
5-[[5-[2-метокси-4-[[[(1-метил-4-піперидил)аміно]метил]феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
55 5-[[5-[2-ізопропокси-4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
5-[[5-[2-метокси-4-(3-піперидил)феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
5-[[5-[2-метокси-4-(1-метил-3-піперидил)феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
5-[[5-[2-метокси-4-(1-метил-2-піперидил)феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;

- 5-[[5-[2-метокси-4-[(3S)-1-метилпіролідін-3-іл]оксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-хлор-N-[5-[2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]піразин-2-аміну;
- 5-хлор-N-[5-[2-метокси-4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]піразин-2-аміну;
- 5 5-[[5-(2-метокси-4-піперазин-1-іл)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-[(2S,6S)-2,6-диметил-4-піперидил]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-(2-метокси-4-тетрагідропіран-4-іл)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-фтор-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 10 5-[[5-[2-ізопропокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-(1,4-діазепан-1-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- N-[5-[2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]-5-метилпіразин-2-аміну;
- 5-[[5-[4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-метокси-4-(4-піперидилокси)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 15 5-[[5-[5-фтор-2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-(1-етил-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-(1-ізопропіл-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 2-[4-[4-[3-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-3-метоксифеніл]-1-піперидил]ацетаміду;
- 5-[[5-[2-метокси-4-[[метил(тетрагідропіран-4-іл)аміно]метил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 20 5-[[5-[4-(4-фтор-1-метил-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-метокси-4-(1-метилазетидин-3-іл)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-(3-фтор-1-метилазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 25 5-[[5-[5-хлор-2-метокси-4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[5-хлор-2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[3-хлор-2-метокси-4-(1-метил-4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 30 5-[[5-[3-хлор-2-метокси-4-(4-піперидил)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-метокси-4-[(тетрагідрофуран-3-іламіно)метил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-метокси-4-[[метил(тетрагідрофуран-3-іл)аміно]метил]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 35 5-[[5-[2-метокси-4-(тетрагідропіран-4-ілметиламіно)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-метокси-4-(тетрагідропіран-4-ілметокси)феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 40 5-[[5-[4-(4-фтор-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-(3-фторазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-метокси-4-[(3R)-1-метилпіролідін-3-іл]оксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-(2-метокси-4-морфолінофеніл)-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 45 5-[[5-[4-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-метокси-4-[(3R)-3-метилпіперазин-1-іл]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 50 5-[[5-[4-(4-етил-1,4-діазепан-1-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-(4-ізопропіл-1,4-діазепан-1-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-(1-етил-4-фтор-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 55 5-[[5-[4-(4-фтор-1-ізопропіл-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-(1-етил-3-фтор-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-(3-фтор-1-ізопропіл-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 60 5-[[5-[4-(3-фтор-1-ізопропіл-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;

- 5-[[5-[2-метокси-4-[1-(2-метоксіетил)-4-піперидил]феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-[(циклопропіламіно)метил]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5 5-[[5-[4-[(3R)-3,4-диметилпіперазин-1-іл]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-[(3R)-4-етил-3-метилпіперазин-1-іл]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 10 5-[[5-[4-[(3S)-1-ізопропілпіролідін-3-іл]окси-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-[(3R)-1-ізопропілпіролідін-3-іл]окси-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-[(3(R,S),4(R,S))-3-фтор-1-метил-4-піперидил]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 15 5-[[5-[4-(3,3-дифтор-1-метил-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-(1-етил-3,3-дифтор-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 20 5-[[5-[4-[1-(2-гідроксіетил)-4-піперидил]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-метокси-4-(піролідін-1-ілметил)феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-метокси-4-(морфолінометил)феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-метокси-4-[[2(R)-1-метилпіролідін-2-іл]метокси]феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлориду;
- 25 5-[[5-[2-метокси-4-[[2(S)-1-метилпіролідін-2-іл]метокси]феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу гідрохлориду;
- 5-[[5-[4-[1-(2-фторетил)-4-піперидил]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-метокси-4-[(1-метил-4-піперидил)метиламіно]феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 30 5-[[5-[4-[(1-етил-4-піперидил)метиламіно]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-[(1-ізопропіл-4-піперидил)метиламіно]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 35 5-[[5-[2-метокси-4-[(1-метил-4-піперидил)аміно]феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-[(1-етил-4-піперидил)аміно]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-[(1-ізопропіл-4-піперидил)аміно]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 40 5-[[5-[2-метокси-4-[(1-метил-4-піперидил)оксиметил]феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-[(1-етил-4-піперидил)оксиметил]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 45 5-[[5-[4-[(1-ізопропіл-4-піперидил)оксиметил]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-(2-фтор-6-метокси-4-піперазин-1-ілфеніл)-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-метокси-4-[(2R)-4-метилморфолін-2-іл]феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 50 5-[[5-[2-метокси-4-[(2R)-4-етилморфолін-2-іл]феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-метокси-4-[(2S)-4-метилморфолін-2-іл]феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2-метокси-4-[(2S)-4-етилморфолін-2-іл]феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 55 5-[[5-(2,6-диметокси-4-піперазин-1-ілфеніл)-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[2,6-диметокси-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 5-[[5-[4-[(3R)-3-фторпіролідін-1-іл]метил]-2-метоксифеніл]-1Н-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
- 60

- [illegible]

- 5-[[5-[4-[(3R)-1-ізопропілпіролідін-3-іл]аміно]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
 5-[[5-[4-[(3R)-1-етилпіролідін-3-іл]аміно]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
 5 5-[[5-[4-[(3S)-1-етилпіролідін-3-іл]аміно]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
 5-[[5-[2-метокси-4-[(3S)-3-метилпіперазин-1-іл]феніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
 10 5-[[5-[4-[(3R)-3-етилпіперазин-1-іл]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
 5-[[5-[4-[(3S)-3-ізопропілпіперазин-1-іл]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
 5-[[5-[4-[(3R)-3-ізопропілпіперазин-1-іл]-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
 15 5-[[5-[4-(3,3-диметилпіперазин-1-іл)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрилу;
 та їх солей і таутомерів.
 15. Сполука за п. 1 або п. 2, яка являє собою 5-[[5-[4-(4-фтор-1-метил-4-піперидил)-2-метоксифеніл]-1H-піразол-3-іл]аміно]піразин-2-карбонітрил або його сіль.
 20 16. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із пп. 1-15 і фармацевтично прийнятний наповнювач.
 17. Комбінація, що містить сполуку за будь-яким із пп. 1-15 й інший хіміотерапевтичний засіб, наприклад протираковий лікарський засіб.
 18. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-15 необов'язково в комбінації з іншим хіміотерапевтичним засобом або радіотерапією у виробництві лікарського засобу для лікування проліферативного захворювання.
 25

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
 вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601