



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
C07D 401/04 (2006.01)

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2009101911/04, 21.06.2007

(30) Конвенционный приоритет:
22.06.2006 SE 0601379.1
06.10.2006 US 60/850,067

(43) Дата публикации заявки: 27.07.2010 Бюл. № 21

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 22.01.2009

(86) Заявка РСТ:
EP 2007/056213 (21.06.2007)

(87) Публикация РСТ:
WO 2007/147874 (27.12.2007)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364

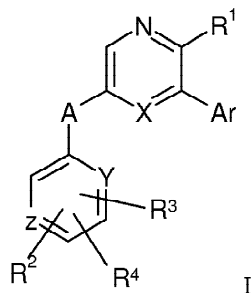
(71) Заявитель(и):
БИОВИТРУМ АБ (ПАБЛ) (SE)

(72) Автор(ы):
ЙЕНМАЛЬМ ЙЕНСЕН Анника (SE),
РИНГОМ Руне (SE),
МЕДИНА Кармен (SE),
ШИЛВОК Джон (SE),
ВИИК Марие (SE),
КООЛМЕЙСТЕР Тобиас (SE),
АНГБРАНТ Йохан (SE),
СУТИН Лори (SE),
ХЕНРИКССОН Мартин (SE),
САНДВАЛЛЬ Тереса (SE),
ЙОХАНССОН Ларс (SE),
НИЛЛЬСОН Бьерн (SE)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА И ПИРАЗИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ МНК-КИНАЗЫ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, гидраты, геометрические изомеры, рацематы, таутомеры, оптические изомеры, N-оксиды и пролекарственные формы,

где X представляет собой N или CH;

Y и Z, каждый выбран из N или CH;

A представляет собой связь, -NH- или -N-C₁₋₆алкил-;

R¹ представляет собой H или NH₂;

Ar представляет собой бензофуранил, индолил, гидроксифенил, тиенил, бензотиофенил, пирролил, аминокарбонилфенил или азаиндолил, каждый из которых

является незамещенным или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, атома галогена, -CN, -NO₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, ацила,

C₁₋₆алкилсульфонила, -C(O)NH₂, -NH-C(O)-R⁷ и арилсульфонила;

R¹ и R², каждый независимо, находится в орто- или мета-положении относительно А и, каждый независимо, представляет собой H, атом галогена, гидроксигруппу, C₁₋₆алкил, гидроксигруппу-C₁₋₆алкил, карбокси-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкокси, ди-C₁₋₆алкиламино-C₁₋₆алкокси или ди-C₁₋₆алкиламинокарбонил-C₁₋₆алкокси;

R⁴ находится в пара- или мета-положении относительно А и представляет собой -C(O)NR⁵R⁶ или -S(O)₂NR⁵R⁶;

R⁵ представляет собой H, C₁₋₆алкил или арил-C₁₋₆алкил;

R⁶ представляет собой H, C₁₋₆алкил, галоген-C₁₋₆алкил, ди-C₁₋₆алкиламино-C₁₋₆алкил, моно-C₁₋₆алкиламино-C₁₋₆алкил, аминоксигруппу-C₁₋₆алкил, гидроксигруппу-C₁₋₆алкиламино-C₁₋₆алкил, ди(гидроксигруппу-C₁₋₆алкил)амино-C₁₋₆алкил, гидроксигруппу-C₁₋₆алкил, дигидроксигруппу-C₃₋₆алкил, циклоалкил, гетероцикл, гетероцикл-C₁₋₆алкил или гетероарил-C₁₋₆алкил, где гетероцикл или гетероарил является незамещенным или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкил-OC(O)- или арил-C₁₋₆алкила, причем указанный C₁₋₆алкил-OC(O)- присоединен к N-атому кольца; или

R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, где 4-7-членный гетероцикл необязательно включает второй гетероатом в качестве члена кольца, выбранный из N, S и O, и где 4-7-членный гетероцикл необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆алкила, гидроксигруппу-C₁₋₆алкила, C₁₋₂алкокси-C₂₋₄алкила, оксо, ди-C₁₋₆алкиламино, моно-C₁₋₆алкиламино, аминоксигруппу, ди-C₁₋₆алкиламино-C₁₋₆алкила, моно-C₁₋₆алкиламино-C₁₋₆алкила, аминоксигруппу-C₁₋₆алкила, C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₆алкил-OC(O)NH-, гетероцикл-C₁₋₄алкила и гетероарилкарбонила; или где два геминальных заместителя на указанном 4-7-членном гетероцикле вместе образуют второй 5- или 6-членный гетероцикл, дающий спирорадикал, который необязательно замещен;

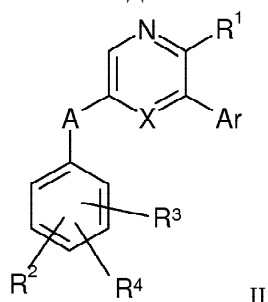
R⁷ представляет собой H или C₁₋₆алкил;

при условии, что

когда R¹ представляет собой NH₂, то А представляет собой связь; и

когда А представляет собой -NH- или -N-C₁₋₆алкил, то R¹ представляет собой H.

2. Соединение по п.1 формулы II



или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, геометрические изомеры, рацематы, таутомеры, оптические изомеры, N-оксиды и пролекарственные формы, где X представляет собой N или CH;

А представляет собой связь или -NH-;

R¹ представляет собой H или NH₂;

Ar представляет собой бензофуранил, индолил, гидроксифенил, тиенил, бензотиофенил или пирролил, каждый из которых является незамещенным или

замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из гидроксид, атома галогена, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, ацила, C₁₋₆-алкилсульфонила и арилсульфонила;

R² и R³, каждый независимо, находится в положении, которое является орто- или мета-положением относительно А, и, каждый независимо, представляет собой H, атом галогена, C₁₋₆-алкил, гидроксид-C₁₋₆-алкил, карбокси-C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-алкокси;

R⁴ находится в положении, которое является пара- или мета-положением относительно А, и представляет собой -C(O)NR⁵R⁶ или -S(O)₂NR⁵R⁶;

R⁵ представляет собой H, C₁₋₆-алкил или арил-C₁₋₆-алкил;

R⁶ представляет собой H, C₁₋₆-алкил, галоген-C₁₋₆-алкил, ди-C₁₋₆-алкамино-C₁₋₆-алкил, моно-C₁₋₆-алкиламино-C₁₋₆-алкил, аминок-C₁₋₆-алкил, гидроксид-C₁₋₆-алкиламино-C₁₋₆-алкил, ди(гидроксид-C₁₋₆-алкил)амино-C₁₋₆-алкил, гидроксид-C₁₋₆-алкил, дигидроксид-C₃₋₆-алкил, циклоалкил, гетероцикл, гетероцикл-C₁₋₆-алкил или гетероарил-C₁₋₆-алкил, где гетероцикл или гетероарил является незамещенным или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкил-OC(O)- или арил-C₁₋₆-алкила, причем указанный C₁₋₆-алкил-OC(O)- присоединен к N-атому кольца; или

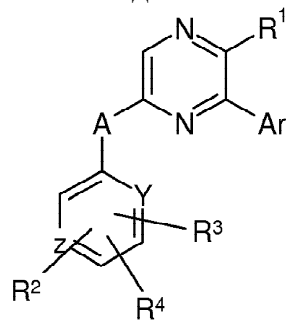
R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, где 4-7-членный гетероцикл необязательно включает второй гетероатом в качестве члена кольца, выбранный из N, S и O, и где 4-7-членный гетероцикл необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆-алкила, гидроксид-C₁₋₆-алкила, ди-C₁₋₆-алкиламино, моно-C₁₋₆-алкиламино, аминок, ди-C₁₋₆-алкиламино-C₁₋₆-алкила, моно-C₁₋₆-алкиламино-C₁₋₆-алкила, аминок-C₁₋₆-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкил-OC(O)NH- и гетероарилкарбонила;

при условии, что

когда R¹ представляет собой NH₂, то А представляет собой связь; и

когда А представляет собой -NH-, то R¹ представляет собой H.

3. Соединение по п.1, имеющее формулу III



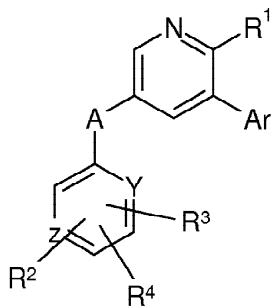
III

или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, геометрические изомеры, рацематы, таутомеры, оптические изомеры, N-оксиды и пролекарственные формы, где Y, Z, A, Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ являются такими, как определено в п.1, при условии, что,

когда R¹ представляет собой NH₂, то А представляет собой связь, и

когда А представляет собой -NH- или -N-C₁₋₆-алкил, то R¹ представляет собой H.

4. Соединение по п.1, имеющее формулу IV



IV

или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, геометрические изомеры, рацематы, таутомеры, оптические изомеры, N-оксиды и пролекарственные формы, где Y, Z, A, Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ являются такими, как определено в п.1, при условии, что

когда R¹ представляет собой NH₂, то A представляет собой связь, и

когда A представляет собой -NH- или -N-C₁₋₆-алкил, то R¹ представляет собой H.

5. Соединение по п.1, где Y представляет собой N, и Z представляет собой CH.

6. Соединение по п.1, где Y представляет собой N, и Y представляет собой CH.

7. Соединение по п.1, где как Y, так и Z представляют собой CH.

8. Соединение по п.1, где

R² и R³, каждый независимо, находятся в положении, которое является орто- или мета-положением относительно A, и, каждый независимо, представляет собой H, атом галогена, гидроксигруппы, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкокси, ди-C₁₋₆алкиламино-C₁₋₆алкокси или ди-C₁₋₆алкиламинокарбонил-C₁₋₆алкокси;

R⁵ представляет собой H, C₁₋₃алкил или арил-C₁₋₃алкил;

R⁶ представляет собой H, C₁₋₃алкил, галоген-C₁₋₃алкил, ди-C₁₋₄алкиламино-C₁₋₆алкил, моно-C₁₋₄алкиламино-C₁₋₆алкил; амино-C₁₋₆алкил, гидроксигруппы-C₁₋₃алкиламино-C₁₋₅алкил, ди(гидроксигруппы-C₁₋₃алкил)амино-C₁₋₅алкил, гидроксигруппы-C₁₋₅алкил, дигидроксипропил, циклоалкил, гетероциклил, гетероциклил-C₁₋₄алкил или гетероарил-C₁₋₃алкил, где гетероциклил или гетероарил является незамещенным или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₃алкила, C₁₋₅алкил-OC(O)- или арил-C₁₋₃алкила, причем указанный C₁₋₅алкил-OC(O)- присоединен к N-атому кольца, или

R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, где 4-7-членный гетероциклил необязательно включает второй гетероатом в качестве члена кольца, выбранный из N и O; и где 4-7-членный гетероциклил является незамещенным или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₃алкила, гидроксигруппы-C₁₋₃алкила, C₁₋₂алкокси-C₂₋₄алкила, ди-C₁₋₃алкиламино, моно-C₁₋₃алкиламино, амино, ди-C₁₋₃алкиламино-C₁₋₄алкила, моно-C₁₋₃алкиламино-C₁₋₄алкила, амино-C₁₋₄алкила, C₅₋₆циклоалкила, C₁₋₆алкил-OC(O)NH-, гетероциклилметила или гетероарилкарбонила; или где два геминальных заместителя на указанном 4-7-членном гетероциклиле, вместе образуют второй 5- или 6-членный гетероциклил, дающий спирорадикал;

при условии, что

когда R¹ представляет собой NH₂, то A представляет собой связь;

когда A представляет собой -NH- или -N-C₁₋₆алкил, то R¹ представляет собой H; и

когда оба из R² и R³ являются другими, чем H, то как R², так и R³ не могут находиться в положении, которое является орто-положением относительно A.

9. Соединение по п.8, где R⁶ представляет собой ди-C₁₋₃алкиламино-C₁₋₄алкил, моно-C₁₋₃алкиламино-C₁₋₄алкил, амино-C₁₋₄алкил, гетероциклил или гетероциклил-

C₁₋₃алкил, где гетероциклил предпочтительно является 4-, 5- или 6-членным и содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из О и N, где гетероциклил может быть незамещенным или замещен в одном или двух положениях независимо C₁₋₃алкилом, C₁₋₅алкил-ОС(О)- или арил-C₁₋₃алкилом, причем указанный C₁₋₅алкил-ОС(О)-присоединен к N-атому кольца.

10. Соединение по п.1, где R² находится в положении, которое является орто-положением относительно А, R³ находится в положении, которое является мета-положением относительно А, и R⁴ находится в положении, которое является мета-положением относительно А.

11. Соединение по п.1, где Ag представляет собой гидроксифенил, бензофуранил, аминокарбонилфенил или индолил.

12. Соединение по п.11, где А представляет собой -NH-, и Ag представляет собой 2-бензофуранил или 2-индолил.

13. Соединение по п.1, где Ag представляет собой азаиндолил.

14. Соединение по п.13, где Ag представляет собой 5- или 6-азаиндол-2-ил.

15. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

4-{[6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]амино}-3-метокси-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамида;

4-[5-амино-6-(1-бензофуран-2-ил)пиразин-2-ил]-N-[(2S)-2,3-дигидроксипропил]бензамида;

5-{2-фтор-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]фенил}-3-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-амина;

N-[2-(диэтиламино)этил]-4-[5-(1H-индол-2-ил)пиридин-3-ил]бензамида;

3-(1-бензофуран-2-ил)-5-{2-фтор-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]фенил}пиразин-2-амина;

2-(5-{4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]фенил}пиридин-3-ил)-1H-индола;

5-фтор-2-{6-[4-(морфолин-4-илкарбонил)фенил]пиразин-2-ил}-1H-индола;

2-{5-[4-(морфолин-4-илкарбонил)фенил]пиридин-3-ил}-1H-индола;

N-этил-N-(2-гидроксиэтил)-4-[6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]бензамида;

4-{[6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]амино}-3-метокси-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамида;

N-[2-(диэтиламино)этил]-4-[[6-(5-фтор-1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]амино]-3-метоксибензамида;

3-фтор-4-[6-(6-фтор-1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамида;

4-{[6-(5-фтор-1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]амино}-3-метокси-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамида;

6-метил-2-{6-[4-(морфолин-4-илкарбонил)фенил]пиразин-2-ил}-1H-индола;

2-{6-[4-(морфолин-4-илкарбонил)фенил]пиразин-2-ил}-1H-индола;

4-[5-амино-6-(1-бензофуран-2-ил)пиразин-2-ил]-N-(2,3-дигидроксипропил)бензамида;

6-(5-фтор-1H-индол-2-ил)-N-{2-метокси-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]фенил}пиразин-2-амина;

3-(1H-индол-2-ил)-5-[4-(морфолин-4-илкарбонил)фенил]пиразин-2-амина;

N-[3-(диметиламино)пропил]-4-[[6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]амино]-3-метоксибензамида;

2-(6-{2-фтор-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]фенил}пиразин-2-ил)-1H-индола; трет-бутил-3-[(4-[6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]бензоил]амино)метил]пиперидин-1-карбоксилата;

2-{6-[2-фтор-4-(морфолин-4-илкарбонил)фенил]пиразин-2-ил}-1H-индола;

- 3-{{6-(1-бензофуран-2-ил)пиразин-2-ил}амино}-4-метокси-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамида;
- 5-[2-фтор-4-(морфолин-4-илкарбонил)фенил]-3-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-амина;
- N-[2-(диэтиламино)этил]-4-{{6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил}амино}-3-метоксибензамида;
- трет-бутил(1-{{4-[6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]бензоил}пирролидин-3-ил)карбамата;
- 6-(1H-индол-2-ил)-N-[2-метокси-4-(морфолин-4-илкарбонил)фенил]пиразин-2-амина;
- 5-фтор-2-(6-{{4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]фенил}пиразин-2-ил)-1H-индола;
- 4-[5-амино-6-(1-бензофуран-2-ил)пиразин-2-ил]-N-[1-(гидроксиэтил)-2-метилпропил]бензамида;
- 6-(1H-индол-2-ил)-N-[2-метокси-4-(морфолин-4-илкарбонил)фенил]пиразин-2-амина;
- трет-бутил(1-{{4-[5-амино-6-(1-бензофуран-2-ил)пиразин-2-ил]бензоил}пирролидин-3-ил)карбамата;
- 3-(1-бензофуран-2-ил)-5-[4-(морфолин-4-илкарбонил)фенил]пиразин-2-амина;
- 3-(4-{{4-[6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]бензоил}пиперазин-1-ил)-N,N-диметилпропан-1-амина;
- 4-{{6-(1-бензофуран-2-ил)пиразин-2-ил}амино}-3-метокси-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамида;
- N-[(2S)-2,3-дигидроксипропил]-4-[6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]бензамида;
- N-[3-(диметиламино)пропил]-4-[6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]-N-метилбензамида;
- N-(4-{{3-(диметиламино)пирролидин-1-ил}карбонил}-2-метоксифенил)-6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-амина;
- 3-(1-бензофуран-2-ил)-5-{{4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]фенил}пиразин-2-амина;
- 3-фтор-5-[6-(6-фтор-1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамида;
- 6-(1H-индол-2-ил)-N-{{2-метокси-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]фенил}пиразин-2-амина;
- 4-[5-амино-6-(1-бензофуран-2-ил)пиразин-2-ил]-N-{{3-[бис-(2-гидроксиэтил)амино]пропил}бензамида;
- N-(2,3-дигидроксипропил)-4-[6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]бензамида;
- 2-(4-{{3-фтор-5-[6-(6-фтор-1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]бензоил}пиперазин-1-ил)-N,N-диметилэтанамина;
- 4-[5-амино-6-(1-бензофуран-2-ил)пиразин-2-ил]-N-этил-N-(2-гидроксиэтил)бензамида;
- 3-хлор-N-[2-(диэтиламино)этил]-4-{{6-(5-фтор-1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил}амино}бензамида;
- N-[2-хлор-4-(пиперазин-1-илкарбонил)фенил]-6-(5-фтор-1H-индол-2-ил)пиразин-2-амина;
- N-[2-хлор-5-метокси-4-(пиперазин-1-илкарбонил)фенил]-6-(5-фтор-1H-индол-2-ил)пиразин-2-амина;
- 4-{{6-(5-хлор-1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил}амино}-3-метокси-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамида;
- N-[2-хлор-4-({4-[3-(диметиламино)пропил]пиперазин-1-ил}карбонил)фенил]-6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-амина;
- N-[2-хлор-4-(пиперазин-1-илкарбонил)фенил]-6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-амина;
- N-[4-({4-[3-(диметиламино)пропил]пиперазин-1-ил}карбонил)-2-метилфенил]-6-(5-фтор-1H-индол-2-ил)пиразин-2-амина;
- N-[3-хлор-4-(пиперазин-1-илкарбонил)фенил]-6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-амина;

- 4-{{6-(6-фтор-1Н-индол-2-ил)пиразин-2-ил}амино}-3-метокси-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамида;
- 3-метокси-4-{{6-(5-метокси-1Н-индол-2-ил)пиразин-2-ил}амино}-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамида;
- 4-{{6-(7-фтор-1Н-индол-2-ил)пиразин-2-ил}амино}-3-метокси-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамида;
- 4-{{6-(4-фтор-1Н-индол-2-ил)пиразин-2-ил}амино}-3-метокси-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамида;
- 2-{{6-({4-{{4-метилпиперазин-1-ил}карбонил}фенил}амино)пиразин-2-ил}-1Н-индол-4-ола};
- 4-{{6-(5-фтор-1Н-индол-2-ил)пиразин-2-ил}(метил)амино}-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамида;
- 3-метокси-4-{{6-(4-метокси-1Н-индол-2-ил)пиразин-2-ил}амино}-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамида;
- 4-{{6-(6-хлор-1Н-индол-2-ил)пиразин-2-ил}амино}-3-метокси-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамида;
- 4-{{6-(5-циано-1Н-индол-2-ил)пиразин-2-ил}амино}-3-метокси-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамида;
- 3-метокси-N-метил-4-{{6-(5-метил-1Н-индол-2-ил)пиразин-2-ил}амино}-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамида;
- 3-метокси-N-метил-4-{{6-(6-метил-1Н-индол-2-ил)пиразин-2-ил}амино}-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамида;
- N-{{2-(диэтиламино)этил}-2-фтор-4-{{6-(1Н-индол-2-ил)пиразин-2-ил}амино}бензамида};
- N-(4-{{(3R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил}карбонил}фенил)-6-(1Н-индол-2-ил)пиразин-2-амин;а;
- N-(4-{{(3S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил}карбонил}фенил)-6-(1Н-индол-2-ил)пиразин-2-амин;а;
- N-{{4-({4-{{3-(диметиламино)пропил}пиперазин-1-ил}карбонил)-3-метоксифенил}-6-(1Н-индол-2-ил)пиразин-2-амин;а};
- 6-(6-метокси-1Н-индол-2-ил)-N-{{2-метокси-4-(пиперазин-1-илкарбонил)фенил}пиразин-2-амин;а;
- 6-(4-фтор-1Н-индол-2-ил)-N-{{2-метокси-4-(пиперазин-1-илкарбонил)фенил}пиразин-2-амин;а;
- N-(4-{{3-(диметиламино)пирролидин-1-ил}карбонил}-2-метоксифенил)-6-(1Н-индол-2-ил)пиразин-2-амин;а;
- трет-бутил[1-(4-{{6-(5-фтор-1Н-индол-2-ил)пиразин-2-ил}амино}-3-метоксибензоил)азетидин-3-ил]карбамата;
- N-{{2-(диметиламино)этил}-4-{{6-(1Н-индол-2-ил)пиразин-2-ил}амино}-3-метокси-N-метилбензамида};
- N-азетидин-3-ил-4-{{6-(5-фтор-1Н-индол-2-ил)пиразин-2-ил}амино}-3-метоксибензамида;
- N-{{4-{{3-аминоазетидин-1-ил}карбонил}-2-метоксифенил}-6-(5-фтор-1Н-индол-2-ил)пиразин-2-амин;а};
- трет-бутил-3-{{4-{{6-(5-фтор-1Н-индол-2-ил)пиразин-2-ил}амино}-3-метоксибензоил}амино}азетидин-1-карбоксилата;
- N-(1,2-диэтилпиразолидин-4-ил)-4-{{6-(1Н-индол-2-ил)пиразин-2-ил}амино}-3-метоксибензамида;
- 6-(5-фтор-1Н-индол-2-ил)-N-(2-метокси-4-{{(3S)-3-метилпиперазин-1-ил}карбонил}фенил)пиразин-2-амин;а;

6-(5-фтор-1H-индол-2-ил)-N-(2-метокси-4-[[3R]-3-метилпиперазин-1-ил]карбонил}

фенил)пиразин-2-амин;а;

N-(4-[[3R,5S]-3,5-диметилпиперазин-1-ил]карбонил)-2-метоксифенил)-6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-амин;а;

N-{4-[(4-этилпиперазин-1-ил)карбонил]-2-метоксифенил}-6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-амин;а;

N-(4-[[3S]-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]карбонил)-2-метоксифенил)-6-(5-нитро-1H-индол-2-ил)пиразин-2-амин;а;

6-(1H-индол-2-ил)-N-{4-[(4-изопропилпиперазин-1-ил)карбонил]-2-метоксифенил} пиразин-2-амин;а;

N-(4-[[3R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]карбонил)-2-метоксифенил)-6-(6-метокси-1H-индол-2-ил)пиразин-2-амин;а;

6-(1H-индол-2-ил)-N-{2-метокси-4-[(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)карбонил]фенил} пиразин-2-амин;а;

N-[4-(2,7-дiazаспиро[4.5]дец-2-илкарбонил)-2-метоксифенил]-6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-амин;а;

6-(1H-индол-2-ил)-N-(2-метокси-4-[[2S)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил]карбонил} фенил)пиразин-2-амин;а;

N-(2-гидроксиэтил)-4-[[6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]амино]-3-метоксибензамида;

6-(1H-индол-2-ил)-N-(2-метокси-4-[[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]карбонил} фенил)пиразин-2-амин;а;

2-[4-(4-[[6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]амино]-3-метоксибензоил)пиперазин-1-ил] этанола;

4-[[6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]амино]-3-метокси-N-пиперидин-3-илбензамида;

N-(4-[[3R)-3-аминопирролидин-1-ил]карбонил)-2-метоксифенил)-6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-амин;а;

ацетата 4-[[6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]амино]бензамида;

ацетата 6-(1H-индол-2-ил)-N-[4-(морфолин-4-илкарбонил)фенил]пиразин-2-амин;а;

N-(4-[[3S)-3-аминопирролидин-1-ил]карбонил)-2-метоксифенил)-6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-амин;а;

4-[[6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]амино]-3-метокси-N-[[3S)-пирролидин-3-ил] бензамида;

4-[[6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]амино]-3-метокси-N-[[3R)-пирролидин-3-ил] бензамида;

N-(4-[[3R)-3-аминопирролидин-1-ил]карбонил)-2-метоксифенил)-6-(5-фтор-1H-индол-2-ил)пиразин-2-амин;а;

2-[[6-(5-фтор-1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]амино]-5-(пиперазин-1-илкарбонил)фенола;

2-[6-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]фенил}амино)пиразин-2-ил]-1H-индол-5-карбоксамида;

N-{2-[2-(диметиламино)этокси]-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]фенил}-6-(5-фтор-1H-индол-2-ил)пиразин-2-амин;а;

2-{2-[[6-(5-фтор-1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил]амино]-5-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]фенокси}-N,N-диметилацетамида;

N-{2-(2-этоксиэтокси)-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]фенил}-6-(5-фтор-1H-индол-2-ил)пиразин-2-амин;а;

N-{4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]фенил}-6-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)пиразин-2-амин;а;

N-(4-[[3R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]карбонил)-2-метоксифенил)-6-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)пиразин-2-амин;а;

N-{5-[(4-этилпиперазин-1-ил)карбонил]пиридин-2-ил}-6-(1H-индол-2-ил)пиразин-2-амина;

6-(1H-индол-2-ил)-N-{5-[(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)карбонил]пиридин-2-ил} пиразин-2-амина;

6-(1H-индол-2-ил)-N-[5-(морфолин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]пиразин-2-амина;

6-(5-фтор-1H-индол-2-ил)-N-[6-(пиперазин-1-илкарбонил)пиридин-3-ил]пиразин-2-амина;

N-{5-[(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)карбонил]пиридин-2-ил}-6-(1H-пирроло[3,2-с] пиридин-2-ил)пиразин-2-амина;

N-[5-(5-фтор-1H-индол-2-ил)пиридин-3-ил]-5-(пиперазин-1-илкарбонил)пиридин-2-амина;

5-(1H-индол-2-ил)-N-{4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]фенил} пиридин-3-амина;

5-(5-фтор-1H-индол-2-ил)-N-[4-(пиперазин-1-илкарбонил)фенил]пиридин-3-амина;

5-(5-фтор-1H-индол-2-ил)-N-{4-[(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)карбонил]фенил} пиридин-3-амина;

5-(5-фтор-1H-индол-2-ил)-N-[6-(пиперазин-1-илкарбонил)пиридин-3-ил]пиридин-3-амина и

4-[6-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]фенил}амино)пиразин-2-ил]бензамида.

16. Соединение по любому из пп.1-15 для применения в терапии.

17. Соединение по любому из пп.1-15 для применения при лечении или профилактике нарушений, связанных с нежелательной активностью MNK1- и/или MNK2-киназ.

18. Соединение по любому из п.п.1-15 для применения при лечении или профилактике ожирения, расстройства пищевого поведения, кахексии, сахарного диабета, гипертензии, коронарного заболевания сердца, гиперхолестеринемии, дислипидемии, гиперлипидемии, гипергликемии, остеоартрита, желчных конкрементов, приступов апноэ во сне, нейродегенеративных нарушений, рака, воспалительных состояний и диабета типа 2.

19. Применение соединения по любому из пп.1-15 для получения лекарственного средства для применения при лечении или профилактике нарушения, связанного с нежелательной активностью MNK1- и/или MNK2-киназ, такого как ожирение, расстройство пищевого поведения, кахексия, сахарный диабет, гипертензия, коронарное заболевание сердца, гиперхолестеринемия, дислипидемия, гиперлипидемия, гипергликемия, остеоартрит, желчные конкременты, приступы апноэ во сне, нейродегенеративные нарушения, рак, воспалительные состояния и диабет типа 2.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента соединение по любому из пп.1-15.

21. Фармацевтическая композиция по п.20, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

22. Способ лечения или профилактики нарушения, связанного с нежелательной активностью MNK1- и/или MNK2-киназ, который включает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли, N-оксида или пролекарства.

23. Способ лечения или профилактики нарушения, выбранного из ожирения, расстройства пищевого поведения, кахексии, сахарного диабета, гипертензии, коронарного заболевания сердца, гиперхолестеринемии, дислипидемии, гиперлипидемии, гипергликемии, остеоартрита, желчных конкрементов, приступов апноэ во сне, нейродегенеративных нарушений, рака, воспалительных состояний и

диабета типа 2, который включает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли, N-оксида или пролекарства.

24. Способ лечения или профилактики диабета типа 2, который включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли, N-оксида или пролекарства.

25. Способ лечения или профилактики воспалительного состояния, который включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли, N-оксида или пролекарства.

26. Способ лечения или профилактики рака, который включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли, N-оксида или пролекарства.

27. Способ лечения или профилактики ожирения, который включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли, N-оксида или пролекарства.

28. Способ снижения массы тела, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли, N-оксида или пролекарства.