



(51) МПК
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014133907/04, 17.01.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 17.01.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 19.01.2012 JP 2012-009467

(45) Опубликовано: 10.03.2016 Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: WO2007087395 A2, 02.08.2007.
 EA200901313 A1, 30.04.2010. WO2011093672 A2,
 04.08.2011. WO2011153514 A2, 08.12.2011.
 WO2010043865 A1, 22.04.2010. RU2001111034 A,
 20.05.2003.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 19.08.2014

(86) Заявка РСТ:
 JP 2013/050740 (17.01.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2013/108809 (25.07.2013)

Адрес для переписки:
 129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
 ООО "Юридическая фирма Городиский и
 Партнеры"

(72) Автор(ы):

САГАРА Такеси (JP),
 ИТО Сатору (JP),
 ОТСУКИ Сатие (JP),
 СООТОМЕ Хироси (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ТАЙХО ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.
 (JP)

RU
 2 576 384
 С1

RU
 2 576 384
 С1

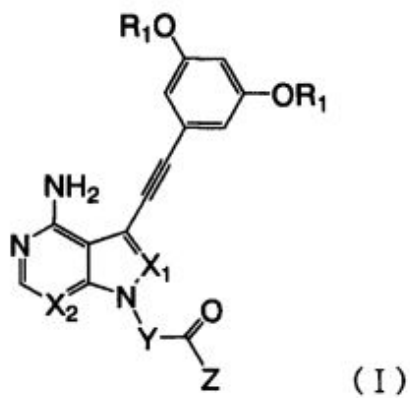
(54) 3,5-ДИЗАМЕЩЕННОЕ АЛКИНИЛБЕНЗОЛЬНОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО СОЛЬ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению структурной формулы (I), которое обладает ингибирующей активностью в отношении FGFR киназы. В формуле (I) R₁ являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой C₁-C₆алкил; X₁ и X₂ независимо представляют собой N или СН; R₂ представляет собой водород, C₂-C₆алкинил, -C(=O)OR_x, -C(=O)N(R_x)(R_y), гидроксид-С₁-С₆алкил, ди(С₁-С₆алкил)амино-С₁-С₆алкил или моноциклическую или бициклическую C₂-C₉ гетероарильную группу, содержащую от 1 до 3

одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы, необязательно содержащую R₃; и R₃ представляет собой C₁-C₆алкил или ди(С₁-С₆алкил)амино-С₁-С₆алкил; Z представляет собой -C(R₄)=C(R₅)(R₆) или -C≡C-R₇; R_x и R_y являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой водород, C₁-С₆алкил, C₃-C₁₀ циклоалкил, ди(С₁-С₆алкил)амино-С₁-С₆алкил или C₁-С₆алкокси-С₁-С₆алкил; l представляет собой целое число от 0 до 3; m представляет собой целое число от 1 до 3; и n представляет собой

целое число от 0 до 2. Значения радикалов Y, R₄-R₇ приведены в формуле изобретения. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение, к противоопухолевому средству и к способу лечения опухоли. 7 н. и 8 з. п. ф-лы, 5 табл., 73 пр.



R U 2 5 7 6 3 8 4 C 1 4 8 3 9 7 5 2

R U 2 5 7 6 3 8 4 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2014133907/04, 17.01.2013

(24) Effective date for property rights:
17.01.2013

Priority:

(30) Convention priority:
19.01.2012 JP 2012-009467

(45) Date of publication: 10.03.2016 Bull. № 7

(85) Commencement of national phase: 19.08.2014

(86) PCT application:
JP 2013/050740 (17.01.2013)(87) PCT publication:
WO 2013/108809 (25.07.2013)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

SAGARA Takesi (JP),
ITO Satoru (JP),
OTSUKI Satie (JP),
SOOTOME KHirosi (JP)

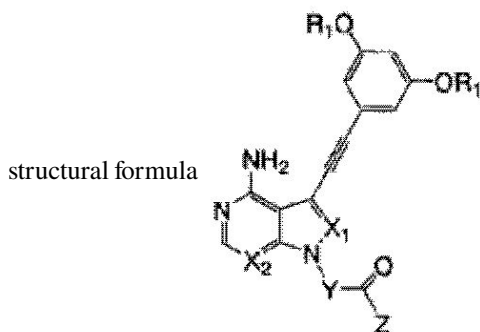
(73) Proprietor(s):

TAJKHO FARMASJUTIKAL KO., LTD. (JP)(54) **3,5-DISUBSTITUTED ALKYNYL BENZENE COMPOUND AND SALT THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a compound of



having FGFR kinase inhibiting activity. In formula (I) R_1 are identical or different from each other, and each is C_1 - C_6 alkyl; X_1 and X_2 are independently N or CH; R_2 is hydrogen, C_2 - C_6 alkynyl, $-C(=O)OR_x$, $-C(=O)N(R_x)(R_y)$, hydroxy- C_1 - C_6 alkyl, di(C_1 - C_6 alkyl)

amino- C_1 - C_6 alkyl or a monocyclic or bicyclic C_2 - C_9 heteroaryl group containing 1-3 identical or different heteroatoms selected from a nitrogen, oxygen and sulphur atom, optionally containing R_3 ; and R_3 is C_1 - C_6 alkyl or di(C_1 - C_6 alkyl)amino- C_1 - C_6 alkyl; Z is $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ or $-C\equiv C-R_7$; R_x and R_y are identical or different from each other, and each is hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl, di(C_1 - C_6 alkyl)amino- C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 alkoxy- C_1 - C_6 alkyl; l is an integer from 0 to 3; m is an integer from 1 to 3; and n is an integer from 0 to 2. Values of radicals Y, R_4 - R_7 are given in the claim. The invention also relates to a pharmaceutical composition containing said compound, an anti-tumour agent and a tumour treatment method.

EFFECT: improved properties of compounds.
15 cl, 5 tbl, 73 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новому 3,5-дизамещенному бензолалкинильному соединению и его соли, которое обладает ингибиторными эффектами в отношении рецептора фактора роста фибробластов; фармацевтической композиции, ингибитору 5 FGFR и противоопухолевому средству, каждое из которых содержит 3,5-дизамещенное бензолалкинильное соединение или его соль в качестве активного ингредиента; способу лечения опухоли; и применения соединения при лечении опухоли.

Предпосылки создания изобретения

Факторы роста фибробластов (FGF) участвуют в регуляции различных физиологических процессов, таких как клеточная пролиферация, хемотаксис и дифференциация. Физиологическая активность FGF опосредована рецепторами фактора 10 роста фибробластов (FGFR), которые представляют собой специфические клеточно-поверхностные рецепторы. FGFR относятся к семейству рецепторных тирозиновых протеинкиназ и включают внеклеточный лиганд-связывающий домен, один трансмембранный домен и внутриклеточный тирозинкиназный домен. К настоящему 15 времени определены четыре типа FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4). FGFR связываются с FGF с образованием димеров и активируются путем фосфорилирования. Активация рецепторов индуцирует мобилизацию и активацию специфических молекул сигнальной трансдукции по ходу транскрипции, с проявлением, таким образом, 20 физиологических функций.

Было много сообщений о взаимосвязи между aberrантной FGF/FGFR сигнальной активностью и различными раковыми заболеваниями человека (например, NPL 1, NPL 2 и NPL 3). Считается, что aberrантная активация передачи сигналов FGF/FGFR в раковых заболеваниях человека относится к аутокринному или паракринному механизму 25 путем сверхэкспрессии FGFR и/или генной амплификации, генной мутации, хромосомной транслокации или чрезмерной продукции FGF (лигандов). Более того, такая aberrантная сигнальная активность считается частично ответственной за терапевтическую резистентность к существующим химиотерапевтическим противоопухолевым лекарственным средствам или другим ингибиторам рецепторной тирозинкиназы в 30 раковых заболеваниях человека (NPL 4). Кроме того, известно, что aberrантная сигнальная активность связана с различными заболеваниями, вызываемыми аномальными ангиогенными процессами, таким как солидная опухоль, ревматоидный артрит, псориаз, ретинопатия и возрастная макулярная дегенерация (NPL 5).

Соответственно, терапии, мишенью которых является сигнальная активность FGF/ 35 FGFR, не только имеют прямой противоопухолевый эффект на опухолевые клетки, которые сильно зависят от передачи сигнала FGF/FGFR, но и проявляют ингибиторный эффект на опухолевый ангиогенез, индуцированный передачей сигнала FGF/FGFR; таким образом, как ожидают, такие терапии будут многообещающими целевыми терапиями, обладающими значительными противоопухолевыми эффектами. Кроме 40 того, ожидается, что такие терапии могут обеспечить средства, усиливающие лекарственный эффект существующих химиотерапевтических противоопухолевых лекарственных средств или других ингибиторов рецепторной тирозинкиназы или эффективные терапевтические лечения типов рака, которые являются резистентными или не реагируют на эти лекарственные препараты.

PTL 1 раскрывает широкий спектр конденсированных бициклических соединений, обладающих ингибирующей активностью в отношении mTOR; однако соединения, которые конкретно раскрываются, все являются имидазопиразиновыми соединениями, и ингибиторная активность в отношении FGFR не упоминается нигде в PTL 1. PTL 2

раскрывает соединения, являющиеся ингибиторами ВТК, содержащие характерный заместитель в положении 3 пиразолопиримидинового кольца, но в этом документе ничего не говорится о ингибиторной активности в отношении FGFR. PTL 3 раскрывает соединения, являющиеся ингибиторами HSP90, содержащие характерный заместитель в положении 5 пирролопиримидинового кольца, но в этом документе ничего не говорится о ингибиторной активности в отношении FGFR.

Перечень ссылочных документов

Патентная литература

PTL 1: WO 2007/087395

10 PTL 2: WO 2008/121742

PTL 3: WO 2010/043865

Непатентная литература

NPL 1: J. Clin. Oncol. 24, 3664-3671 (2006)

NPL 2: Mol. Cancer Res. 3, 655-667 (2005)

15 NPL 3: Cancer Res. 70, 2085-2094 (2010)

NPL 4: Clin. Cancer Res. 17, 6130-6139 (2011)

NPL 5: Nat. Med. 1, 27-31 (1995)

Краткое описание изобретения

Техническая задача

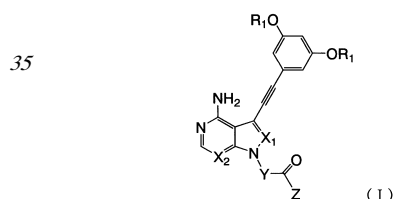
20 Хотя ингибиторы FGFR, как ожидается, должны обладать терапевтическими эффектами на различные карциномы, как описано выше, еще не найден ни один сильный и высокоселективный ингибитор FGFR.

Таким образом, задачей настоящего изобретения является обеспечение нового соединения, которое обладает ингибиторной активностью в отношении FGFR и которое 25 полезно в качестве противоракового средства.

Решение задачи

Авторы настоящего изобретения осуществили всесторонние исследования для достижения указанной выше цели; и было обнаружено, что бензолалкинильное соединение, содержащее специфический заместитель, обладает превосходной 30 ингибиторной активностью в отношении FGFR и ингибиторными эффектами на рост раковых клеток и является полезным в качестве лекарственного средства для лечения рака. Настоящее изобретение было создано на основании этого открытия.

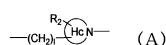
Настоящее изобретение обеспечивает соединение, представленное формулой (I)



40 где R₁ являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой C₁-C₆алкил;

X₁ и X₂ независимо представляют собой N или CH;

Y представляет собой группу, представленную формулой (A)

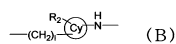


(где двухвалентный фрагмент, представленный формулой



представляет собой азотсодержащий C₃-C₁₀гетероциклоалкилен),

группу, представленную формулой (B)

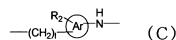


(где двухвалентный фрагмент, представленный формулой



представляет собой C₃-C₁₀циклоалкилен), или

группу, представленную формулой (C)



(где двухвалентный фрагмент, представленный формулой



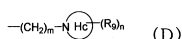
представляет собой C₆-C₁₂арилен);

R₂ представляет собой водород, C₂-C₆алкинил, -C(=O)OR_x, -C(=O)N(R_x)(R_y), гидроксид-С₁-С₆алкил, ди(С₁-С₆алкил)амино-С₁-С₆алкил или С₂-С₉гетероарил, необязательно содержащий R₃;

R₃ представляет собой С₁-С₆алкил или ди(С₁-С₆алкил)амино-С₁-С₆алкил;

Z представляет собой -C(R₄)=C(R₅)(R₆) или -C≡C-R₇;

R₄, R₅ и R₆ являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой водород, галоген, С₁-С₆алкил, необязательно содержащий R₈, или группу, представленную формулой (D)



(где двухвалентный фрагмент, представленный формулой



представляет собой азотсодержащий С₃-С₁₀гетероциклоалкилен),

R₇ представляет собой водород, С₁-С₆алкил или гидроксид-С₁-С₆алкил;

R₈ представляет собой -OR_x или -N(R_x)(R_y);

R₉ представляет собой С₁-С₆алкил, галоген или -OR_x;

R_x и R_y являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой водород, С₁-С₆алкил, С₃-С₁₀циклоалкил, ди(С₁-С₆алкил)амино-С₁-С₆алкил или С₁-С₆алкокси-С₁-С₆алкил;

l представляет собой целое число от 0 до 3;

m представляет собой целое число от 1 до 3; и

n представляет собой целое число от 0 до 2; или его соль.

Настоящее изобретение обеспечивает ингибитор FGFR, включающий соединение формулы (I) или его соль в качестве активного ингредиента.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение формулы (I) или его соль и фармакологически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение обеспечивает противоопухолевое средство, включающее соединение формулы (I) или его соль в качестве активного ингредиента.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения опухоли, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) или его соли пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

Настоящее изобретение также обеспечивает соединение формулы (I) или его соль

для применения в лечении опухоли.

Настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) или его соли для лечения опухоли.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) или его соли для получения противоопухолевого средства.

Полезные эффекты изобретения

В соответствии с настоящим изобретением, может обеспечиваться новое соединение, представленное вышеуказанной формулой (I), или его соль, которое является полезным в качестве ингибитора FGFR.

Было выяснено, что соединение или его соль по настоящему изобретению обладает превосходной ингибиторной активностью в отношении FGFR и обнаруживает ингибиторные эффекты на рост раковых клеток. Соответственно, соединение или его соль по настоящему изобретению является полезным для профилактики и/или лечения рака.

Описание вариантов осуществления

Соединение по настоящему изобретению, представленное приведенной выше формулой (I), представляет собой 3,5-дизамещенное бензолалкинильное соединение, содержащее конденсированную гетероарильную группу, замещающую α,β -ненасыщенный амид через спейсерную группу, и оно не раскрывается ни в одном из указанных документов предшествующего уровня техники.

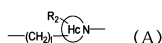
В настоящем описании термин “C₁-C₆алкил” относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 6 атомов углерода. Конкретные примеры таких групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил и т.п. C₁-C₆алкил предпочтительно представляет собой алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 4 атомов углерода (C₁-C₄алкильная группа), и более предпочтительно метил, этил, изопропил и трет-бутил.

В данном описании термин “C₃-C₁₀циклоалкил” относится к моноциклической или полициклической циклоалкильной группе, содержащей от 3 до 10 атомов углерода, и предпочтительно представляет собой моноциклическую циклоалкильную группу, содержащую от 3 до 6 атомов углерода (C₃-C₆циклоалкильная группа). Конкретные примеры таких групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, декалил и т.п. Циклопропил и циклобутил являются предпочтительными.

В данном описании двухвалентный фрагмент, представленный формулой



группы, представленной формулой (A)

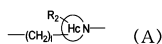


(где R₂ и l имеют значения, определенные выше)

представляет собой C₃-C₁₀ двухвалентную гетероциклоалкиленовую группу, содержащую по меньшей мере один атом азота в кольце и дополнительно содержащую от 0 до 2 одинаковых или отличных друг от друга гетероатомов, выбранных из атомов кислорода и серы, в кольце (азотсодержащая C₃-C₁₀гетероциклоалкиленовая группа), и предпочтительно представляет собой C₃-C₅гетероциклоалкиленовую группу, содержащую от 1 до 3 атомов азота в кольце и дополнительно содержащую от 0 до 1 атома кислорода в кольце (азотсодержащая C₃-C₅гетероциклоалкиленовая группа).

Конкретные примеры таких групп включают азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, октагидрохинолинил, октагидроиндолил и т.п. Среди них азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил и морфолинил являются предпочтительными.

5 Группа, представленная формулой (A)



относится к двухвалентной азотсодержащей C₃-C₁₀гетероциклоалкиленовой группе, представленной формулой

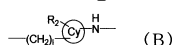


где атом азота имеет одно ответвление, и другое ответвление связано с заместителем (-(CH₂)_l-), и заместитель R₂ присутствует на кольце.

В данном описании двухвалентный фрагмент, представленный формулой



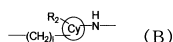
группы, представленной формулой (B)



(где R₂ и l имеют значения, определенные выше)

относится к моноциклической или полициклической двухвалентной циклоалкиленовой группе, содержащей от 3 до 10 атомов углерода (C₃-C₁₀циклоалкиленовая группа), и предпочтительно к моноциклической двухвалентной циклоалкиленовой группе, содержащей от 3 до 6 атомов углерода (C₃-C₆циклоалкиленовая группа). Конкретные примеры таких групп включают циклопропилен, циклобутилен, циклопентилен, циклогексилен, циклогептилен, декалилен и т.п. Циклопропилен и (1,2- или 1,3-) циклобутилен являются предпочтительными.

Формула (B)



относится к двухвалентной C₃-C₁₀циклоалкиленовой группе, представленной формулой

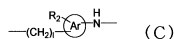


где одно ответвление связано с соседней аминогруппой (NH), и другое ответвление связано с заместителем (-(CH₂)_l-), и заместитель R₂ присутствует на кольце.

В настоящем описании двухвалентный фрагмент, представленный формулой



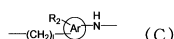
группы, представленной формулой (C)



(где R₂ и l имеют значения, определенные выше)

относится к двухвалентной ариленовой группе, содержащей от 6 до 12 атомов углерода (C₆-C₁₂ариленовая группа). Конкретные примеры таких групп включают фенилен, нафтилен, бифенилен и т.п. Фенил является предпочтительным.

Формула (C)



относится к двухвалентной C₆-C₁₂ариленовой группе, представленной формулой

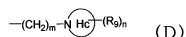


где одно ответвление связано с соседней аминогруппой (NH), и другое ответвление связано с заместителем (-(CH₂)_l-), и заместитель R₂ присутствует на кольце.

В данном описании одновалентный фрагмент, представленный формулой



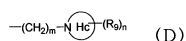
группы, представленной формулой (D)



(где R₉, m и n имеют значения, определенные выше)

относится к C₃-C₁₀гетероциклоалкильной группе, содержащей по меньшей мере один атом азота в кольце и дополнительно содержащей от 0 до 2 одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из атомов кислорода и серы, в кольце (азотсодержащая C₃-C₁₀гетероциклоалкиленовая группа), и предпочтительно представляет собой C₃-C₅гетероциклоалкиленовую группу, содержащую от 1 до 3 атомов азота в кольце и дополнительно содержащую от 0 до 1 атома кислорода в кольце (азотсодержащая C₃-C₅гетероциклоалкиленовая группа). Конкретные примеры таких групп включают азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, октагидрохинолинил, октагидроиндолил и т.п. Азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил и морфолинил являются предпочтительными.

Формула (D)



означает азотсодержащую C₃-C₁₀гетероциклоалкиленовую группу, представленную формулой



где атом азота связан с заместителем (-(CH₂)_m-), и n заместителей (-(R₉)_n) присутствуют на кольце.

В данном описании “C₂-C₉гетероарил” относится к моноциклической или бициклической C₂-C₉гетероарильной группе, содержащей от 1 до 3 одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы; и предпочтительно представляет собой моноциклическую C₂-C₅гетероарильную группу, содержащую от 1 до 3 одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы (C₂-C₅гетероарильная группа). Конкретные примеры таких групп включают тиенил, фурил, пирролил, триазолил, имидазолил, пиразолил, оксадиазолил, изотиазолил, изоксазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, изобензофурил, индолизинил, изоиндолил, индолил, индазолил, хинолил, изохинолил, фталазинил, нафтиридинил и т.п. 1,3,4-Оксадиазолил является предпочтительным.

В данном описании термин “C₂-C₆алкинил” относится к C₂-C₆алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Конкретные примеры таких групп включают этинил, 2-пропинил, 2-гексинил и т.п. Этинил является предпочтительным.

В настоящем описании термин “гидрокси-C₁-C₆алкил” относится к линейной или разветвленной C₁-C₆алкильной группе, содержащей одну гидроксигруппу. Конкретные примеры таких групп включают гидроксиметил, гидроксэтил, гидроксипропил, гидроксibuтил, гидроксипентил, гидроксигексил и т.п. Из них гидроксиметил, 2-гидроксэтил, 2-гидроксипропил и 2-гидроксibuтил являются предпочтительными.

В данном описании термин “ди(C₁-C₆алкил)амино-C₁-C₆алкильная группа” относится к C₁-C₆алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей аминогруппу, содержащую две C₁-C₆алкильные группы с прямой или разветвленной цепью.

Предпочтительной является C₁-C₄алкильная группа с прямой или разветвленной цепью, содержащая амино группу с двумя C₁-C₄ алкильными группами с прямой или разветвленной цепью (ди(C₁-C₄алкил)амино-C₁-C₄алкильная группа). Конкретные
 5 примеры таких групп включают диметиламинометил, диметиламиноэтил, диметиламинопропил, диметиламинобутил, диметиламинопентил, диметиламиногексил, диэтиламинометил, диэтиламиноэтил, диэтиламинопропил, диэтиламинобутил, диэтиламинопентил, диэтиламиногексил, дипропиламинометил, дибутиламинометил, дипентиламинометил, дигексиламинометил, этил(метил)аминометил и т.п.
 10 Диметиламинометил и диэтиламинометил являются предпочтительными.

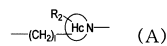
В данном описании термин “C₁-C₆алкокси-C₁-C₆алкил” относится к C₁-C₆алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей C₁-C₆алкокси группу с прямой или разветвленной цепью. Она предпочтительно представляет собой C₁-C₄алкильную
 15 группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую C₁-C₄алкокси группу с прямой или разветвленной цепью (C₁-C₄алкокси-C₁-C₄алкильная группа). Конкретные примеры таких групп включают метоксиметил, метоксиэтил, метоксипропил, метоксибутил, метоксипентил, метоксигексил, этоксиметил, этоксиэтил, этоксипропил, этоксибутил, этоксипентил, этоксигексил, пропоксиметил, бутоксиметил, пентилоксиметил,
 20 гексилоксиметил и т.п. Среди них 2-метоксиэтил является предпочтительным.

В данном описании примеры “галогена” включают хлор, бром, фтор и йод. Фтор является предпочтительным.

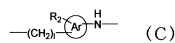
В формуле (I) следующие комбинации X₁ и X₂ являются предпочтительными. (1) Когда X₂ представляет собой N, X₁ представляет собой N или CH. (2) Когда X₂
 25 представляет собой CH, X₁ представляет собой CH.

В формуле (I) l предпочтительно имеет значение 0 или 1.

В формуле (I) Y предпочтительно представляет собой группу, представленную формулой (A)



30 (где R₂ и l имеют значения, определенные выше) или группу, представленную формулой (C)



35 (где R₂ и l имеют значения, определенные выше). Более предпочтительно, двухвалентный фрагмент, представленный формулой

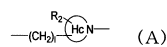


40 группы, представленной формулой (A), представляет собой пирролидинилен, азетидинилен или пиперидинилен, или двухвалентный фрагмент, представленный формулой



группы, представленной формулой (C), представляет собой фенилен.

В формуле (I) следующие комбинации Y и Z являются предпочтительными. Когда Y представляет собой группу, представленную формулой (A)



45 (где R₂ и l имеют значения, определенные выше),

Z представляет собой -C(R₄)=C(R₅)(R₆) или -C≡C-R₇. Когда Y представляет собой группу, представленную следующей формулой (B) или (C):



(где R_2 и l имеют значения, определенные выше), Z представляет собой $-\text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$.

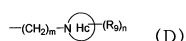
В формуле (I) R_1 предпочтительно представляет собой C_1 - C_4 алкил, и более предпочтительно метил или этил.

В формуле (I) R_2 предпочтительно представляет собой C_2 - C_6 алкинил, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_x$, гидроксид- C_1 - C_4 алкил или C_2 - C_9 гетероарил, необязательно содержащий R_3 , и более предпочтительно этинил, метоксикарбонил, гидроксиметил или 1,3,4-оксадиазолил, необязательно содержащий R_3 .

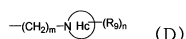
В формуле (I) R_3 предпочтительно представляет собой C_1 - C_4 алкил или ди- $(\text{C}_1$ - C_4 алкил)амино- C_1 - C_4 алкил, и более предпочтительно метил или диметиламинометил.

В формуле (I) R_4 предпочтительно представляет собой водород или галоген, более предпочтительно водород или фтор, и еще более предпочтительно водород.

В формуле (I) R_5 и R_6 предпочтительно представляют собой водород, C_1 - C_4 алкильную группу, необязательно содержащую R_8 , или группу, представленную формулой (D)



(где R_9 , m и n имеют значения, определенные выше), и более предпочтительно водород, метил, содержащий R_8 , или группу, представленную формулой (D)



(где R_9 , m и n имеют значения, определенные выше).

В формуле (I) m предпочтительно имеет значение 1.

В формуле (I) R_9 предпочтительно представляет собой C_1 - C_4 алкил, фтор или гидроксид, и более предпочтительно метил, фтор или гидроксид.

В формуле (I) n предпочтительно имеет значение 0 или 1.

В формуле (I) R_7 предпочтительно представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил или гидроксид- C_1 - C_4 алкил, и более предпочтительно водород, гидроксиметил, метил или 2-гидроксид-2-метил-этил.

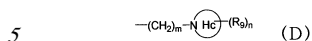
В формуле (I) R_8 предпочтительно представляет собой гидроксид или $-\text{N}(\text{R}_x)(\text{R}_y)$. В этой формуле R_x и R_y предпочтительно представляют собой водород, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_{10} циклоалкил или C_1 - C_4 алкокси- C_1 - C_4 алкил, и более предпочтительно водород, метил, этил, трет-бутил, изопропил, циклопропил, циклобутил или 2-метоксиэтил.

Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой (I), где R_1 представляет собой C_1 - C_4 алкил; X_1 и X_2 независимо представляют собой N или CH ; Y представляет собой группу, представленную следующей формулой (A) или (C):



R_2 представляет собой C_2 - C_6 алкинил, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_x$, гидроксид- C_1 - C_4 алкил или C_2 - C_9 гетероарил, необязательно содержащий R_3 ; R_3 представляет собой C_1 - C_4 алкил или ди- $(\text{C}_1$ - C_4 алкил)амино- C_1 - C_4 алкил; Z представляет собой $-\text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ или $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}_7$

; R₄ представляет собой водород или галоген; R₅ и R₆ являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой водород, C₁-C₄алкил, необязательно содержащий R₈, или группу, представленную формулой (D)

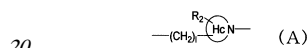


R₇ представляет собой водород, C₁-C₄алкил или гидроксид-C₁-C₄алкил; R₈ представляет собой гидроксид или -N(R_x)(R_y); R₉ представляет собой C₁-C₄алкил, фтор или гидроксид; R_x и R_y являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой водород, C₁-C₄алкил, C₃-C₁₀циклоалкил или C₁-C₄алкокси-C₁-C₄алкил; и l имеет значение 0 или 1, m имеет значение 1, и n имеет значение 0 или 1.

Более предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой (I), где R₁ представляет собой C₁-C₄алкил, X₁ и X₂ являются такими, что (1), когда X₂ представляет собой N, X₁ представляет собой N или СН, и (2) когда X₂ представляет собой СН, X₁ представляет собой СН; в группе Y двухвалентный фрагмент, представленный формулой



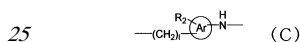
группы, представленной формулой (A)



представляет собой пирролидинил, азетидинил или пиперидинил, или двухвалентный фрагмент, представленный формулой

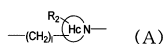


группы, представленной формулой (C)

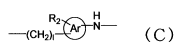


представляет собой фенилен;

(a) когда Y представляет собой группу, представленную формулой (A)

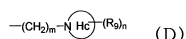


(где R₂ представляет собой этинил, метоксикарбонил, гидроксиметил или 1,3,4-оксадиазолил, необязательно содержащий R₃; R₃ представляет собой C₁-C₄алкил; и l имеет значение 0 или 1), Z представляет собой -C(R₄)=C(R₅)(R₆) или -C≡C-R₇, (b) когда Y представляет собой группу, представленную формулой (C)



(где R₂ представляет собой водород; и l имеет значение 0 или 1), Z представляет собой -C(R₄)=C(R₅)(R₆);

R₄ представляет собой водород или фтор; R₅ и R₆ являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой водород, C₁-C₄алкил, необязательно содержащий R₈, или группу, представленную формулой (D)



R₇ представляет собой водород, гидроксиметил, метил или 2-гидрокси-2-метил-этил; R₈ представляет собой -N(R_x)(R_y); R₉ представляет собой C₁-C₄алкил, фтор или гидроксид; R_x и R_y являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой водород, C₁-C₄алкил, C₃-C₁₀циклоалкил или C₁-C₄алкокси-C₁-C₄алкил, m имеет значение 1, и n имеет значение 0 или 1.

Еще более предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют

с собой соединения, представленные формулой (I), где R₁ представляет собой метил или этил; X₁ и X₂ являются такими, что (1) когда X₂ представляет собой N, X₁ представляет собой N или CH, и (2) когда X₂ представляет собой CH, X₁ представляет собой CH; в

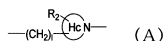


представляет собой пирролидинилен, азетидинилен, пиперидинилен, или двухвалентный фрагмент, представленный формулой

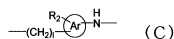


представляет собой фенилен;

(а) когда Y представляет собой группу, представленную формулой (A)



(где R₂ представляет собой этинил, метоксикарбонил, гидроксиметил или 1,3,4-оксадиазоллил, необязательно содержащий метил; и l имеет значение 0 или 1), Z представляет собой -C(R₄)=C(R₅)(R₆) или -C≡C-R₇, (б) когда Y представляет собой группу, представленную формулой (C)

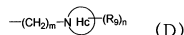


(где R₂ представляет собой водород; и l имеет значение 1),

Z представляет собой -C(R₄)=C(R₅)(R₆); R₄ представляет собой водород; R₅ и R₆ являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой водород, метил, содержащий R₈, или одновалентный фрагмент, представленный формулой



группы, представленной формулой (D)



представляет собой пирролидинил, пиперидинил, азетидинил, пиперазинил или морфолинил; R₇ представляет собой водород, гидроксиметил, метил или 2-гидрокси-2-метил-этил; R₈ представляет собой -N(R_x)(R_y); R₉ представляет собой метил, фтор или гидроксид; и R_x и R_y являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой водород, метил, этил, трет-бутил, изопропил, циклопропил, циклобутил или 2-метоксиэтил; и m имеет значение 1, и n имеет значение 0 или 1.

Конкретные примеры предпочтительных соединений по настоящему изобретению включают следующие:

(1) (S)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (Соединение примера 2),

(2) (S)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ин-1-он (Соединение примера 5),

(3) (S)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диэтоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (Соединение примера 8),

(4) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (Соединение примера 9),

(5) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-гидроксибут-2-ин-1-он (Соединение примера 10),

(6) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 12),

(7) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-

- ил)азетидин-1-ил)-4-(циклопропиламино)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 13),
 (8) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(изопропиламино)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 14),
 (9) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(этил(метил)амино)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 15),
 (10) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(циклобутиламино)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 16),
 (11) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(диэтиламино)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 17),
 (12) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(трет-бутиламино)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 18),
 (13) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(изопропил(метил)амино)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 19),
 (14) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 20),
 (15) (S)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 22),
 (16) (R)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 23),
 (17) 1-((2S,4S)-4-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (Соединение примера 28),
 (18) 1-(2S,4S)-4-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-этинилпирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (Соединение примера 32),
 (19) (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 38),
 (20) (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (Соединение примера 39),
 (21) (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 40),
 (22) (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 42),
 (23) (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он (Соединение примера 46),
 (24) (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-гидрокси-4-метилпент-2-ин-1-он (Соединение примера 47),
 (25) 1-((S)-3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 49),
 (26) (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 50),
 (27) 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (Соединение примера 51),
 (28) 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 52),
 (29) 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 53),

(30) 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(азетидин-1-ил)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 55),

(31) 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(этил(метил)амино)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 56),

5 (32) 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(изопропиламино)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 57),

(33) 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(диэтиламино)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 59),

10 (34) 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 60),

(35) 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 61),

15 (36) (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 62),

(37) (R)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 63),

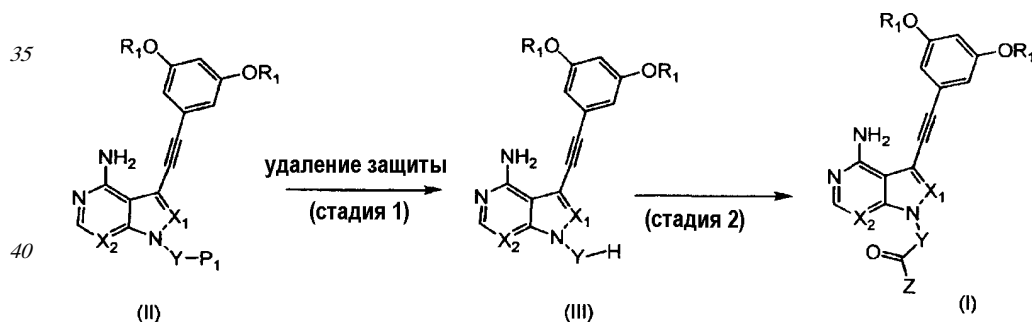
20 (38) (2S,4S)-метил 1-акрилоил-4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-карбоксилат (Соединение примера 66),

(39) 1-((2S,4S)-4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (Соединение примера 68) и

25 (40) (S)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пирроло[3,2-c]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (Соединение примера 73).

Далее будет объяснен способ получения соединения в соответствии с настоящим изобретением. Соединение (I) по настоящему изобретению можно получить, например, следующими способами получения или способами, описанными в примерах. В то же время, способ получения соединения (I) по настоящему изобретению не ограничен этими примерами реакций.

Способ получения 1



(где P₁ представляет собой защитную группу для аминогруппы, содержащейся в группе Y; и R₁, X₁, X₂, Y и Z имеют значения, определенные выше).

45 (Стадия 1) На этой стадии удаляли защиту аминогруппы соединения формулы (II) с получением соединения формулы (III). Способ удаления защитной группы можно осуществить в соответствии с известным способом, таким как способ, описанный в Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981); или

аналогичными способами. Примером защитной группы является трет-бутилоксикарбонил. Если трет-бутилоксикарбонильную группу используют в качестве защитной группы, удаление защиты предпочтительно осуществляют в кислотных условиях. Примеры кислот, которые можно использовать, включают

5 хлористоводородную кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, серную кислоту, метансульфоновую кислоту, толуолсульфоокислоту и т.п. Такую кислоту предпочтительно используют в количестве от 1 до 100 моль на моль соединения (II).

Может быть использован любой растворитель, который не оказывает отрицательного влияния на реакцию. Их примеры включают спирты (например, метанол), углеводороды

10 (например, бензол, толуол и ксилол), галогенированные углеводороды (например, метиленхлорид, хлороформ и 1,2-дихлорэтан), нитрилы (например, ацетонитрил), простые эфиры (например, диметоксиэтан и тетрагидрофуран), апротонные полярные растворители (например, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид и гексаметилфосфорамид) или их смеси. Время реакции составляет от 0, 1 до 100 часов,

15 и предпочтительно от 0,5 до 24 часов. Температура реакции составляет от 0 до 120°C, и предпочтительно от 0 до 90°C.

Полученное таким образом соединение формулы (III) можно использовать на следующей стадии после или без выделения и очистки известными способами разделения и очистки, такими как концентрирование, концентрирование в вакууме, кристаллизация,

20 экстракция растворителем, повторное осаждение и хроматография.

(Стадия 2) На этой стадии соединение формулы (III) амидировали при помощи карбоновой кислоты, представленной формулой Z-COОН, или при помощи галогенангидрида, представленного формулой Z-C(=O)-L (где L представляет собой

хлор или бром), с получением соединения формулы (I).

Когда в качестве реагента амидирования используют карбоновую кислоту, представленную формулой Z-COОН, реакцию осуществляют с использованием карбоновой кислоты в количестве от 0,5 до 10 моль, и предпочтительно от 1 до 3 моль,

на моль соединения формулы (III), в присутствии подходящего конденсирующего агента. Карбоновая кислота может быть коммерчески доступным продуктом, или ее

30 можно получить в соответствии с известным способом.

Может быть использован любой реакционный растворитель, который не оказывает отрицательного влияния на реакцию. Примеры предпочтительных растворителей включают изопропанол, трет-бутиловый спирт, толуол, бензол, метиленхлорид,

хлороформ, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диметилформамид, диметилацетамид, N-

35 метилпирролидинон, диметилсульфоксид и включающие их смешанные растворители. Температура реакции обычно составляет от -78 до 200°C, и предпочтительно от 0 до 50°C. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 3 дней, и предпочтительно от 5 минут до 10 часов.

Примеры конденсирующего агента включают дифенилфосфорилазид, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, бензотриазол-1-илокси-трисдиметиламинофосфониевые соли, 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолинхлорид, 1-этил-3-(3-

диметиламинопропил)карбодиимид, комбинацию 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида и 1-гидроксibenзотриазола, 2-хлор-1,3-диметилимидазолинийхлорид,

О-(7-азабензотриазо-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилгексаурония гексафторфосфат и т.п.

В реакционную смесь необязательно может быть добавлено основание. Примеры подходящих оснований включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, лутидин, коллидин, 4-диметиламинопиридин, трет-

45 бутират калия, трет-бутират натрия, метоксид натрия, этоксид натрия,

гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия и бутиллитий; и неорганические основания, такие как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия и гидрид натрия. Такое основание добавляли в количестве от 1 до 100 моль, и предпочтительно от 1 до 10 моль, на моль соединения формулы (III).

Когда в качестве реагента амидирования использовали галогенангидрид, представленный формулой Z-C(=O)-L (где L представляет собой хлор или бром), галогенангидрид использовали в количестве от 0,5 до 5 моль, и предпочтительно от 0,9 до 1,1 моль, на моль соединения формулы (III). Галогенангидрид может быть коммерчески доступным продуктом, или его можно получить в соответствии с известным способом.

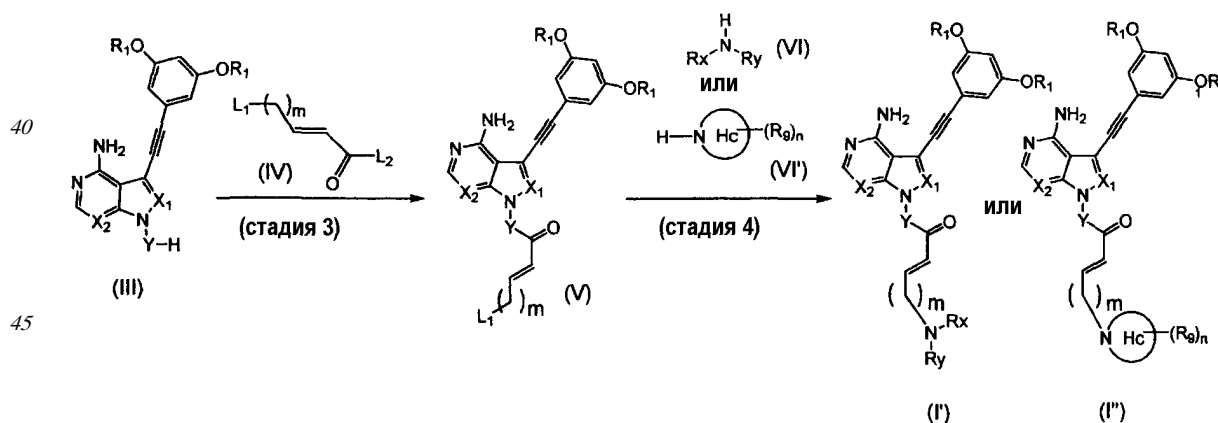
Можно использовать любой растворитель реакции, который не оказывает отрицательного влияния на реакцию. Примеры предпочтительных растворителей включают толуол, бензол, метиленхлорид, хлороформ, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидинон и включающие их смешанные растворители. Температура реакции обычно составляет от -78 до 200°C, и предпочтительно от -20 до 50°C. Время реакции составляет обычно от 5 минут до 3 дней, и предпочтительно от 5 минут до 10 часов.

В реакционную смесь необязательно может быть добавлено основание. Примеры подходящих оснований включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, лутидин, коллидин, 4-диметиламинопиридин, трет-бутират калия, трет-бутират натрия, метоксид натрия, этоксид натрия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия и бутиллитий; и неорганические основания, такие как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия и гидрид натрия. Такое основание добавляли в количестве от 1 до 100 моль, и предпочтительно от 1 до 10 моль, на моль соединения формулы (III).

Полученное таким образом соединение формулы (I) можно использовать на следующей стадии после или без выделения и очистки известными способами разделения и очистки, такими как концентрирование, концентрирование в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, повторное осаждение и хроматография.

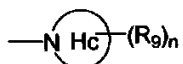
Среди соединений формулы (I) по настоящему изобретению, соединение формулы (I') или (I'') также может быть получено при помощи способа получения 2 с использованием, например, соединения (III), полученного на стадии 1 способа получения 1, в качестве исходного соединения и с использованием конкретного амина.

Способ получения 2



(где L₁ и L₂ представляют собой галоген; H из группы Y-H представляет собой

водород, непосредственно связанный с атомом азота; и X_1 , X_2 , Y , R_x , R_y , R_1 ,



m и n имеют значения, определенные выше).

5 (Стадия 3) На этой стадии соединение формулы (III) амидировали при помощи галогенангидрида кислоты, представленного формулой (IV), с получением соединения формулы (V).

10 Примеры атомов галогена, представленных формулой L_1 или L_2 в формуле (IV), включают бром и хлор. Соединение, представленное формулой (IV), может быть коммерчески доступным продуктом, или его можно получить в соответствии с известным способом.

Соединение формулы (IV) использовали в количестве от 0,5 до 5 моль, и предпочтительно от 0,9 до 1,1 моль, на моль соединения (III).

15 В реакционную смесь необязательно может быть добавлено основание. Примеры подходящих оснований включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, лутидин, коллидин, 4-диметиламинопиридин, трет-бутират калия, трет-бутират натрия, метоксид натрия, этоксид натрия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия и бутиллитий; и неорганические основания, такие как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия и гидрид натрия. Такое основание добавляли в количестве от 1 до 100 моль, и предпочтительно от 1 до 10 моль, на моль соединения формулы (III).

25 Можно использовать любой реакционный растворитель, который не оказывает отрицательного влияния на реакцию. Примеры предпочтительных растворителей включают толуол, бензол, метиленхлорид, хлороформ, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидинон и включающие их смешанные растворители. Температура реакции обычно составляет от -78 до 200°C , и предпочтительно от 0 до 50°C . Время реакции составляет обычно от 5 минут до 3 дней, и предпочтительно от 5 минут до 10 часов.

30 Полученное таким образом соединение формулы (V) можно использовать на следующей стадии после или без выделения и очистки известными способами разделения и очистки, такими как концентрирование, концентрирование в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, повторное осаждение и хроматография.

35 (Стадия 4) На этой стадии соединение формулы (V) алкилировали при помощи амина, представленного формулой (VI) или (VI'), с получением соединения (I') или (I'') по настоящему изобретению.

Соединение формулы (VI) или (VI') можно использовать в количестве от 1 до 20 моль, и предпочтительно от 1 до 10 моль, на моль соединения формулы (V).

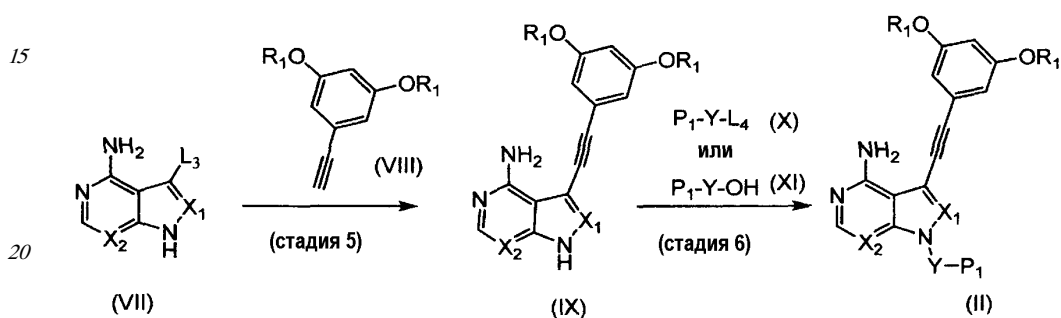
40 Кроме того, в реакционную смесь необязательно может быть добавлено основание. Примеры таких оснований включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, лутидин, коллидин, 4-диметиламинопиридин, трет-бутират калия, трет-бутират натрия, метоксид натрия, этоксид натрия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия и бутиллитий; и неорганические основания, такие как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия и гидрид натрия. Такое основание добавляли в количестве от 1 до 100 моль, и предпочтительно от 1 до 20 моль, на моль соединения формулы (V).

Можно использовать любой реакционный растворитель, который не оказывает

отрицательного влияния на реакцию. Например, N,N-диметилформаид, N,N-диметилацетаид, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, N-метилпирролидин-2-он, ацетонитрил и т.п. можно использовать отдельно или в виде смеси. Время реакции составляет от 0,1 до 100 часов, и предпочтительно от 0,5 до 24 часов. Температура реакции составляет от 0°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительно от 0 до 100°C.

Полученное таким образом соединение формулы (I') или (I'') может быть выделено и очищено известными способами разделения и очистки, такими как концентрирование, концентрирование в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, повторное осаждение и хроматография. Соединение формулы (II), используемое для получения соединения (I) по настоящему изобретению, можно получить, например, при помощи способа получения 3 или 4.

Способ получения 3



(где L₃ и L₄ представляют собой отщепляемые группы; и R₁, X₁, X₂, Y и P₁ имеют значения, определенные выше).

(Стадия 5) На этой стадии соединение формулы (VII) подвергали реакции связывания (Sonogashira) с соединением формулы (VIII) с получением соединения формулы (IX). Эту стадию можно осуществить в соответствии с обычным известным способом (см., например, Chemical Reviews, vol. 107, p. 874, 2007), например, в присутствии катализатора на основе переходного металла и основания, в растворителе, не оказывающим вредного влияния на реакцию.

В формуле (VII) отщепляемая группа, представленная как L₃, представляет собой бром или йод. Соединение формулы (VII) может быть коммерчески доступным продуктом, или его можно получить известным способом.

На этой стадии соединение формулы (VIII) можно использовать в количестве от 1 до 10 моль, и предпочтительно от 1 до 3 моль, на моль соединения формулы (VII).

Примеры катализаторов на основе переходного металла, которые можно использовать на этой стадии, включают палладиевые катализаторы (например, ацетат палладия, трис(дибензилиденацетон)дипалладий и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорида и дихлорметана). Если необходимо, может быть добавлен лиганд (например, трифенилфосфин и три-трет-бутилфосфин), и в качестве сокатализатора можно использовать медный реагент (например, йодид меди и ацетат меди). Количество используемого катализатора на основе переходного металла может варьироваться в зависимости от типа катализатора. Катализатор на основе переходного металла обычно используют в количестве от 0,0001 до 1 моль, и предпочтительно от 0,01 до 0,5 моль, на моль соединения формулы (VII). Количество используемого лиганда обычно составляет от 0,0001 до 4 моль, и предпочтительно от 0,01 до 2 моль, на моль соединения формулы (VII). Количество используемого сокатализатора обычно составляет от 0,0001 до 4 моль, и предпочтительно от 0,01 до 2 моль, на моль соединения

формулы (VII).

В реакционную смесь необязательно может быть добавлено основание. Примеры подходящих оснований включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, лутидин, коллидин, 4-диметиламинопиридин, трет-бутират калия, трет-бутират натрия, метоксид натрия, этоксид натрия, 5 гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия и бутиллитий; и неорганические основания, такие как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия и гидрид натрия. Среди них органические основания, такие как триэтиламин и диизопропилэтиламин, являются 10 предпочтительными. Количество используемого основания обычно составляет от 0,1 до 50 моль, предпочтительно, от 1 до 20 моль, на моль соединения формулы (VII).

Можно использовать любой реакционный растворитель, который не оказывает отрицательного влияния на реакцию. Примеры используемых растворителей включают углеводороды (например, бензол, толуол и ксилол), нитрилы (например, ацетонитрил), 15 простые эфиры (например, диметоксиэтан, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан), спирты (например, метанол и этанол), апротонные полярные растворители (например, диметилформамид, диметилсульфоксид и гексаметилфосфорамида), воду и их смеси. Время реакции составляет от 0,1 до 100 часов, и предпочтительно от 0,5 до 24 часов. Температура реакции составляет от 0°C до температуры кипения растворителя, и 20 предпочтительно от 0 до 150°C.

Полученное таким образом соединение формулы (IX) можно использовать на следующей стадии после или без выделения и очистки известными способами разделения и очистки, такими как концентрирование, концентрирование в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, повторное осаждение и хроматография.

25 (Стадия 6) На этой стадии соединение формулы (IX) использовали с соединением формулы (X) или (XI) с получением соединения формулы (II).

Когда соединение формулы (X) используют в качестве алкилирующего реагента, соединение формулы (II) можно получить в присутствии основания. В формуле (X) L₄ 30 может быть отщепляемой группой, такой как хлор, бром, йод, эфир метансульфонової кислоты или эфир пара-толуолсульфонової кислоты. Алкилирующие реагенты могут быть коммерчески доступными, или их можно получить в соответствии с известным способом. Соединение формулы (X) можно использовать в количестве от 1 до 10 моль, предпочтительно, от 1 до 5 моль, на моль соединения формулы (IX).

Примеры используемых оснований включают неорганические основания, такие как 35 гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид цезия, гидрид натрия и гидрид калия; и органические амины, такие как триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, пиридин, 4-(N,N-диметиламино)пиридин, лутидин и коллидин. Такое основание можно использовать в количестве от 1 до 100 моль, предпочтительно от 2 до 10 моль, на моль соединения 40 формулы (IX).

В качестве растворителя можно использовать N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, N-метилпирролидин-2-он, ацетонитрил и т.п., отдельно или в виде смеси. Время реакции составляет от 0,1 до 100 часов, и предпочтительно от 0,5 до 24 часов. Температура 45 реакции составляет от 0°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительно от 0 до 100°C.

Когда соединение формулы (XI) используют в качестве алкилирующего реагента, соединение формулы (II) можно получить с использованием реакции Мицунобу. Эту

стадию осуществляли в соответствии с общеизвестным способом (см., например, Chemical Reviews, Vol. 109, p. 2551, 2009), например, в присутствии реагентов Мицунобу и фосфинового реагента в растворителе, который не оказывает вредного влияния на реакцию. Эту стадию осуществляли с использованием соединения формулы (XI) в

5 количестве от 1 до 10 моль на моль соединения формулы (IX).

Примеры реагентов Мицунобу включают диэтилазодикарбоксилат, диизопропилазодикарбоксилат и т.п. Такие реагенты Мицунобу используют в количестве от 1 до 10 моль, и предпочтительно от 1 до 5 моль, на моль соединения формулы (IX).

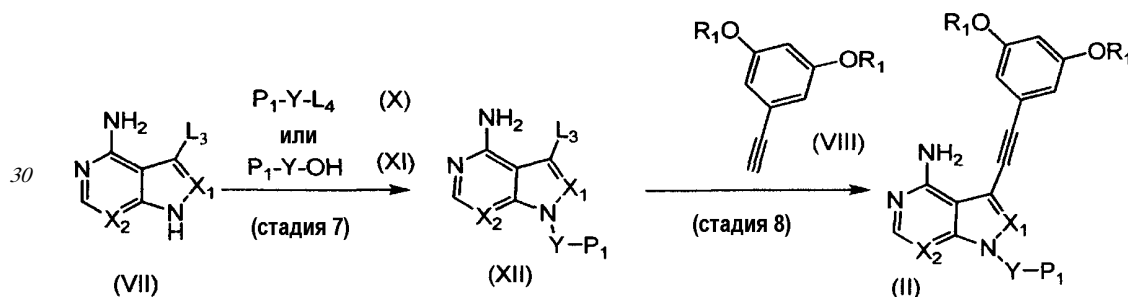
10 Примеры фосфиновых реагентов включают трифенилфосфин, трибутилфосфин и т.п. Такой фосфиновый реагент использовали в количестве от 1 до 10 моль, и предпочтительно от 1 до 5 моль, на моль соединения формулы (IX).

15 Можно использовать любой реакционный растворитель, который не оказывает отрицательного влияния на реакцию. Примеры предпочтительных реакционных растворителей включают толуол, бензолтетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидинон, диметилсульфоксид и включающие их смешанные растворители.

Температура реакции составляет обычно от -78 до 200°C, и предпочтительно от 0 до 50°C. Время реакции составляет обычно от 5 минут до 3 дней, и предпочтительно от 10 минут до 10 часов.

20 Полученное таким образом соединение формулы (II) можно использовать на следующей стадии после или без выделения и очистки известными способами разделения и очистки, такими как концентрирование, концентрирование в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, повторное осаждение и хроматография, с получением соединения (I) по настоящему изобретению.

25 Способ получения 4



35 (где L₃, L₄, R₁, X₁, X₂, Y и P₁ имеют значения, определенные выше).

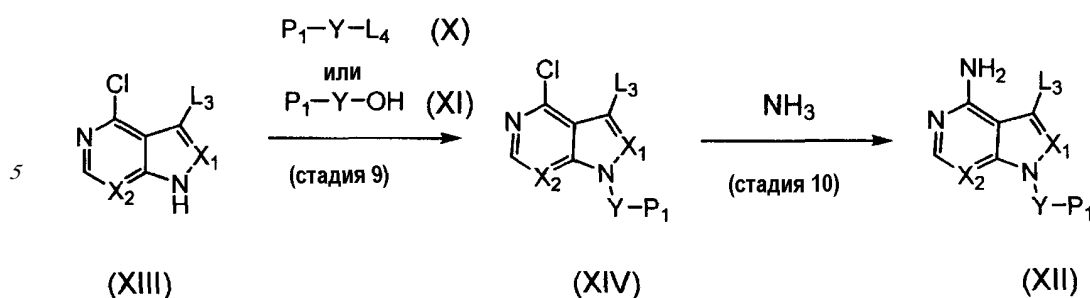
(Стадия 7) Эту стадию осуществляли способом, аналогичным описанному на стадии 6.

(Стадия 8) Эту стадию осуществляли способом, аналогичным описанному на стадии 5.

40 Соединение формулы (XII), используемое для получения соединения (I) по настоящему изобретению, также можно получить, например, при помощи способа получения 5.

Способ получения 5

45



10 (Стадия 9) Эту стадию осуществляли способом, аналогичным описанному на стадии 6.

(Стадия 10) На этой стадии соединение формулы (XIV) подвергали взаимодействию с аммиаком или его солью с получением соединения формулы (XII).

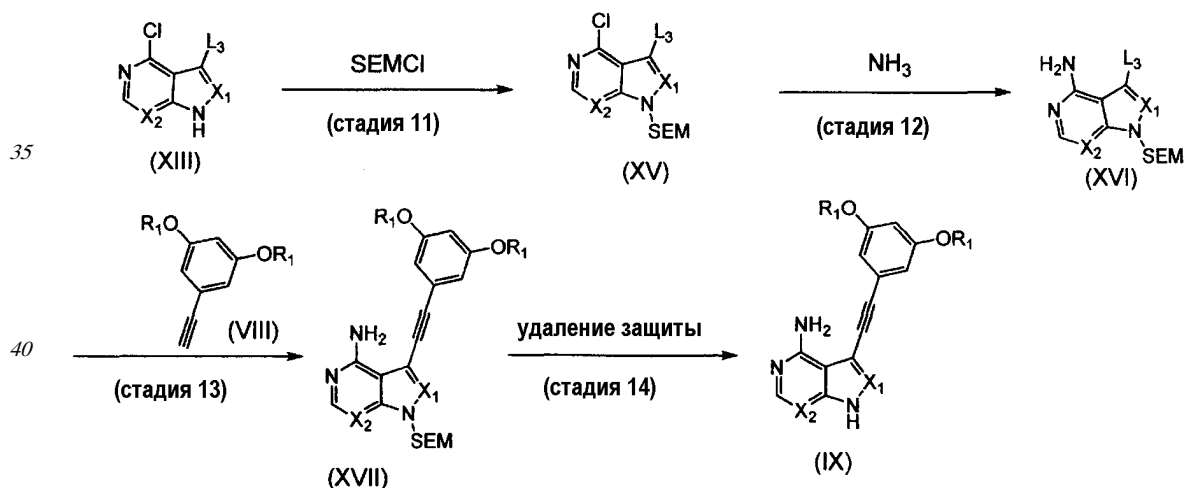
15 Аммиак или его соль обычно используют в количестве от эквимольного до избыточного молярного количества на моль соединения формулы (XIII) на этой стадии. Можно использовать любой реакционный растворитель, который не оказывает отрицательного влияния на реакцию. Примеры предпочтительных реакционных растворителей включают воду, метанол, этанол, изопропанол, трет-бутиловый спирт, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и включающие их смешанные растворители.

20 Температура реакции составляет обычно от 0 до 200°C, и предпочтительно от комнатной температуры до 150°C. Время реакции составляет обычно от 5 минут до 7 дней, и предпочтительно от 30 минут до 24 часов.

25 Полученное таким образом соединение формулы (XIV) можно использовать на следующей стадии после или без выделения и очистки известными способами разделения и очистки, такими как концентрирование, концентрирование в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, повторное осаждение и хроматография.

Соединение формулы (IX), используемое для получения соединения (I) по настоящему изобретению, также можно получить, например, при помощи способа получения 6.

30 Способ получения 6



45 (где L_3, X_1 и X_2 имеют значения, определенные выше, и SEM представляет собой триметилсилилэтоксиметил).

(Стадия 11) На этой стадии соединение формулы (XIII) подвергали взаимодействию с SEMCl (триметилсилилэтоксиметилхлорид) в присутствии основания с получением

соединения формулы (XV). Соединение формулы (XIII) может быть коммерчески доступным продуктом, или его можно получить в соответствии с известным способом.

SEMCI на этой стадии обычно используют в количестве от эквимолярного до избыточного молярного количества на моль соединения формулы (XIII). Можно использовать любой реакционный растворитель, который не оказывает отрицательного влияния на реакцию. Примеры предпочтительных реакционных растворителей включают тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, хлороформ, метиленхлорид, диметилформаид, N-метилпирролидон и включающие их смешанные растворители.

Примеры используемых оснований включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и 4-диметиламинопиридин; и неорганические основания, такие как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидрид натрия и трет-бутират калия.

Такое основание обычно используют в количестве от эквимолярного до избыточного молярного количества, и предпочтительно от 1 до 3 моль, на моль соединения формулы (III).

Температура реакции составляет обычно от -78 до 50°C, и предпочтительно от 0°C до комнатной температуры. Время реакции составляет обычно от 5 минут до 7 дней, и предпочтительно от 10 минут до 24 часов. Полученное таким образом соединение формулы (XV) можно использовать на следующей стадии после или без выделения и очистки известными способами разделения и очистки, такими как концентрирование, концентрирование в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, повторное осаждение и хроматография.

(Стадия 12) Эту стадию осуществляли способом, аналогичным описанному на стадии 10. Полученное таким образом соединение формулы (XVI) можно использовать на следующей стадии после или без выделения и очистки известными способами разделения и очистки, такими как концентрирование, концентрирование в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, повторное осаждение и хроматография.

(Стадия 13) Эту стадию осуществляли способом, аналогичным описанному на стадии 5.

(Стадия 14) На этой стадии соединение формулы (XVII) подвергали процедуре удаления защиты в кислотных условиях с получением соединения формулы (IX). Удаление защитной группы можно осуществить в соответствии с известным способом, таким как способ, описанный в *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); или аналогичными способами. Примеры используемых кислот включают хлористоводородную кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, серную кислоту, метансульфоновую кислоту, толуолсульфокислоту и т.п. Такую кислоту предпочтительно используют в количестве от 1 до 100 моль на моль соединения формулы (XVII).

Любой растворитель, который не оказывает отрицательного влияния на реакцию, может быть использован. Примеры используемых растворителей включают спирты (например, метанол), углеводороды (например, бензол, толуол и ксилол), галогенированные углеводороды (например, метиленхлорид, хлороформ и 1,2-дихлорэтан), нитрилы (например, ацетонитрил), простые эфиры (например, диметоксиэтан, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан), апротонные полярные растворители (например, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид и гексаметилфосфораид) и их смеси. Время реакции составляет от 0,1 до 100 часов, и предпочтительно от 0,5 до 24 часов. Температура реакции составляет от 0°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительно от 0 до 100°C.

Полученное таким образом соединение формулы (IX) можно использовать на стадии 6 после или без выделения и очистки известными способами разделения и очистки, такими как концентрирование, концентрирование в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, повторное осаждение и хроматография.

5 В описанных выше способах получения 1-6 для функциональных групп, содержащих активный протон, таких как amino, imino, гидроксильные, карбоксильные, карбонильные и амидные группы и индол, можно использовать защищенные реагенты, или защитную группу вводят в такую функциональную группу в соответствии с обычным способом, и затем защитную группу можно удалить на соответствующей стадии в каждом способе
10 получения.

“Защитная группа для аминогруппы или защитная группа для иминогруппы” конкретно не ограничена, при условии, что она имеет защитную функцию. Примеры таких защитных групп включают аралкильные группы, такие как бензил, пара-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, орто-нитробензил, пара-нитробензил, бензгидрил,
15 тритил и кумил; низшие алканойльные группы, такие как формил, ацетил, пропионил, бутирил, пивалоил, трифторацетил и трихлорацетил; бензоил; арилалканойльные группы, такие как фенилацетил и феноксиацетил; низшие алкоксикарбонильные группы, такие как метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропиллоксикарбонил и трет-бутоксикарбонил; аралкилоксикарбонильные группы, такие как пара-
20 нитробензилоксикарбонил и фенетилоксикарбонил; низшие алкилсилильные группы, такие как триметилсилил и трет-бутилдиметилсилил; тетрагидропиранил; триметилсилилэтоксиметил; низшие алкилсульфонильные группы, такие как метилсульфонил, этилсульфонил и трет-бутилсульфонил; низшие алкилсульфинильные группы, такие как трет-бутилсульфинил; арилсульфонильные группы, такие как
25 бензолсульфонил и толуолсульфонил; и имидогруппы, такие как фталимидо. В частности, трифторацетил, ацетил, трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, триметилсилилэтоксиметил, кумил и т.п. являются предпочтительными.

“Защитная группа для гидроксильной группы” конкретно не ограничена, при условии, что она имеет защитную функцию. Примеры таких защитных групп включают низшие
30 алкильные группы, такие как метил, этил, пропил, изопропил и трет-бутил; низшие алкилсилильные группы, такие как триметилсилил и трет-бутилдиметилсилил; низшие алкоксиметильные группы, такие как метоксиметил и 2-метоксиэтоксиметил; тетрагидропиранил; триметилсилилэтоксиметил; аралкильные группы, такие как бензил, пара-метоксибензил, 2,3-диметоксибензил, о-нитробензил, пара-нитробензил и тритил;
35 и ацильные группы, такие как формил, ацетил и трифторацетил. В частности, метил, метоксиметил, тетрагидропиранил, триметилсилилэтоксиметил, трет-бутилдиметилсилил, ацетил и т.п. являются предпочтительными.

“Защитная группа для карбоксильной группы” конкретно не ограничена, при условии, что она имеет защитную функцию. Примеры таких защитных групп включают низшие
40 алкильные группы, такие как метил, этил, пропил, изопропил и трет-бутил; галоген-низшие-алкильные группы, такие как 2,2,2-трихлорэтил; низшие алкенильные группы, такие как аллил; триметилсилилэтоксиметил; и аралкильные группы, такие как бензил, пара-метоксибензил, пара-нитробензил, бензгидрил и тритил. В частности, метил, этил, трет-бутил, аллил, бензил, пара-метоксибензил, триметилсилилэтоксиметил и т.п.
45 являются предпочтительными.

“Защитная группа для карбонильной группы” конкретно не ограничена, при условии, что она имеет защитную функцию. Примеры таких защитных групп включают кетали и ацетали, такие как этиленкеталь, триметиленкеталь, диметилкеталь, этиленацеталь,

триметилацеталь и диметилацеталь.

Способ удаления такой защитной группы может варьироваться в зависимости от типа защитной группы, стабильности требуемого соединения (I) и т.д. Например, можно использовать следующие способы: сольволиз с использованием кислоты или основания в соответствии со способом, описанным в публикации (Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, T.W. Green, John Wiley & Sons (1999)), или аналогичный способ, т.е. способ реакции с использованием, например, 0,01 моль или большего избытка кислоты, предпочтительно трифторуксусной кислоты, муравьиной кислоты или хлористоводородной кислоты, или от эквимолярного до большого избыточного количества основания, предпочтительно, гидроксида калия или гидроксида кальция; химическое восстановление с использованием металл-гидридного комплекса или т.п.; или каталитическое восстановление с использованием в качестве катализатора палладия на углеороде, никеля Ренея или т.п.

Соединение по настоящему изобретению может быть выделено и очищено обычными способами разделения и очистки. Примеры таких способов включают экстракцию растворителем, перекристаллизацию, препаративную обращенно-фазовую ВЭЖХ, колоночную хроматографию, препаративную ТСХ и т.п.

Когда соединение по настоящему изобретению имеет изомеры, такие как оптические изомеры, стереоизомеры, позиционные изомеры и поворотные изомеры (ротамеры), любой из изомеров и их смеси включены в объем соединения по настоящему изобретению. Например, когда соединение имеет оптические изомеры, оптические изомеры, выделенные из рацемической смеси, также включены в объем соединения по настоящему изобретению. Каждый из этих изомеров можно получить в виде отдельного соединения с использованием известных способов синтеза и разделения (например, концентрирование, экстракция растворителем, колоночная хроматография и перекристаллизация).

Соединение или его соль по настоящему изобретению может быть кристаллическим. Их отдельные кристаллические формы и их полиморфные смеси включены в объем соединения или его соли по настоящему изобретению. Эти кристаллы можно получить путем кристаллизации в соответствии со способом кристаллизации, известным в данной области техники. Соединение или его соль по настоящему изобретению может быть сольватированным (например, гидрат) или несольватированным. Любая из таких форм включена в объем соединения или его соли по настоящему изобретению. Соединения, меченные изотопом (таким как ^3H , ^{14}C , ^{35}S или ^{125}I), также включены в объем соединения или его соли по настоящему изобретению.

Пролекарство соединения по настоящему изобретению или его соли относится к соединению, которое может быть преобразовано в соединение или его соль по настоящему изобретению посредством реакции с ферментом, желудочной кислотой или т.п. в физиологических условиях *in vivo*, то есть, соединению, которое может быть преобразовано в соединение или его соль по настоящему изобретению путем ферментативного окисления, восстановления, гидролиза или т.п.; или соединению, которое может быть преобразовано в соединение или его соль по настоящему изобретению путем гидролиза с желудочной кислотой или т.п. Кроме того, пролекарства соединения или его соли по настоящему изобретению могут представлять собой соединения, которые могут быть преобразованы в соединение или его соль по настоящему изобретению в физиологических условиях, таких как описанные в "Iyakuhiin no Kaihatsu [Development of Pharmaceuticals]," Vol. 7, Molecular Design, published in 1990 by Hirokawa Shoten Co., pp. 163-198.

Соль соединения по настоящему изобретению относится к обычной соли, используемой в области органической химии. Примеры таких солей включают основно-аддитивные соли с карбоксильными группами, когда соединение содержит карбоксильную группу, и кислотно-аддитивные соли с амино- или основной гетероциклической группой, когда соединение содержит амино- или основную гетероциклическую группу.

Примеры основно-аддитивных солей включают соли щелочных металлов, такие как соли натрия и соли калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и соли магния; соли аммония; и соли органического амина, такие как соли триметиламина, соли триэтиламина, соли дициклогексиламина, соли этаноламина, соли диэтанолламина, соли триэтанолламина, соли прокаина и соли N,N'-дibenзилэтилендиамина.

Примеры кислотно-аддитивных солей включают соли неорганических кислот, такие как гидрохлориды, сульфаты, нитраты, фосфаты и перхлораты; соли органических кислот, такие как ацетаты, формиаты, малеаты, фумараты, тартраты, цитраты, аскорбаты и трифторацетаты; и сульфонаты, такие как метансульфонаты, изетионаты, бензолсульфонаты и пара-толуолсульфонаты.

Соединение или его соль по настоящему изобретению обладает превосходной активностью ингибирования FGFR и является полезным в качестве противоопухолевого средства. Кроме того, соединение или его соль по настоящему изобретению обладает превосходной селективностью в отношении FGFR и имеет преимущественно меньше побочных эффектов, вызываемых другими киназами. Хотя являющееся мишенью раковое заболевание конкретно не ограничено, его примеры включают рак головы и шеи, рак пищевода, рак желудка, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак печени, рак желчного пузыря, холангиокарциному, рак желчновыводящих путей, рак поджелудочной железы, рак легких, рак молочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак эндометрия, рак почки, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, тестикулярную опухоль, остеосаркому, саркому мягких тканей, рак крови, множественную миелому, рак кожи, опухоль мозга и мезотелиому. Предпочтительно, являющееся мишенью раковое заболевание представляет собой раковые заболевания крови, такие как В-клеточная лимфома, хронический лимфолейкоз, периферическая Т-клеточная лимфома, миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз и острый лимфоцитарный лейкоз.

Когда соединение или его соль по настоящему изобретению используют в качестве фармацевтического препарата, может быть добавлен фармацевтический носитель, если это необходимо, с получением, таким образом, подходящей лекарственной формы, соответствующей целям профилактики и лечения. Примеры лекарственной формы включают пероральные препараты, препараты для инъекций, суппозитории, мази, пластыри и т.п. Из них предпочтительными являются пероральные препараты. Такие дозированные формы могут быть сформулированы с использованием способов, обычно известных специалистам в этой области техники.

В качестве фармацевтического носителя различные традиционные органические или неорганические вещества-носители, используемые для получения препаратов, можно смешивать в качестве эксципиента, связующего вещества, дезинтегранта, лубриканта или красителя в твердых препаратах; или в качестве растворителя, солюбилизующего средства, суспендирующего средства, изотонического средства, буфера или успокаивающего средства в жидких препаратах. Более того, добавки для получения фармацевтического препарата, такие как антисептики, антиоксиданты, красители,

подсластители и стабилизаторы, также могут быть использованы, если это необходимо.

Пероральные твердые препараты могут быть получены следующим образом. Эксципиент, необязательно вместе со связующим, дезинтегрантом, лубрикантом, красителем, веществом, маскирующим вкус лекарственного средства, или ароматизатором и т.д., добавляют к соединению по настоящему изобретению с получением таблеток, драже, гранул, порошков, капсул или т.п., с использованием обычного метода.

При получении препарата для инъекций, можно добавить к соединению по настоящему изобретению регулятор pH, буфер, стабилизатор, изотонический агент, местный анестетик и т.д.; и смесь можно переработать в препарат для подкожной, внутримышечной или внутривенной инъекции в соответствии с обычным способом.

Количество соединения по настоящему изобретению, которое должно содержаться в такой дозированной форме, меняется в зависимости от состояния пациента, дозированной формы и т.д. Желательное количество в единичной дозированной форме составляет от 0,05 до 1000 мг в случае перорального препарата, от 0,01 до 500 мг в случае препарата для инъекции, и от 1 до 1000 мг в случае суппозитория.

Кроме того, суточная доза лекарственного средства в описанной выше дозированной форме может изменяться в зависимости от состояния, массы тела, возраста и пола пациента и т.д., и не может быть обобщена. Обычно суточная доза предпочтительно составляет от 0,05 до 5000 мг для взрослого (масса тела: 50 кг) в день, и более предпочтительно от 0,1 до 1000 мг для взрослого (масса тела: 50 кг) в день. Таковую дозу лекарственного средства предпочтительно вводят в виде одной дозы или в виде двух или трех отдельных доз в день.

Примеры

Настоящее изобретение подробно описано ниже со ссылкой на примеры, однако объем настоящего изобретения не ограничен этими примерами.

В примерах использовали коммерчески доступные реагенты, если не указано иное. Для колонной хроматографии на силикагеле использовали Purif-Pack (зарегистрированная торговая марка) SI, изготовитель Moritex Corp.; KP-Sil (зарегистрированная торговая марка) колонка с насадкой из диоксида кремния, изготовитель Biotage; или HP-Sil (зарегистрированная торговая марка) колонка с насадкой из диоксида кремния, изготовитель Biotage. Для колонной хроматографии на щелочном силикагеле использовали Purif-Pack (зарегистрированная торговая марка) NH, изготовитель Moritex Corp; или колонку с насадкой из KP-NH (зарегистрированная торговая марка), изготовитель Biotage. Для препаративной тонкослойной хроматографии использовали Kieselgel TM 60F 254, Art. 5744, изготовитель Merck, или пластины с NH₂ силикагелем 60F254, изготовитель Wako. ЯМР-спектр измеряли с использованием AL400 (400 МГц; изготовитель JEOL), Mercury 400 (400 МГц; изготовитель Agilent Technologies, Inc.) спектрометра или Inova 400 (400 МГц; изготовитель Agilent Technologies, Inc.) модель спектрометра, оснащенного датчиком OMNMR (изготовитель Protasis). Когда дейтерированный растворитель содержит тетраметилсилан, тетраметилсилан использовали в качестве внутреннего стандарта; и когда не содержит тетраметилсилан, в качестве стандарта использовали растворитель ЯМР. Все значения дельта представлены в частях на миллион. Микроволновую реакцию осуществляли с использованием DiscoverS-class, изготовитель SEM Corporation.

LCMS спектр измеряли с использованием AcquitySQD (квадрупольный), изготовитель Waters Corporation, в следующих условиях.

Колонка: YMC-Triart C18, 2,0×50 мм, 1,9 мкм (изготовитель YMC)

MS детекция: ESI в положительном режиме

УФ детекция: 254 и 210 нм

Скорость потока в колонке: 0,5 мл/мин

Подвижная фаза: Вода/ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты)

5 Объем вводимой пробы: 1 мкл

Градиент (таблица 1)

	Время (мин)	Вода	Ацетонитрил
	0	95	5
10	0,1	95	5
	2,1	5	95
	3,0	STOP	

Очистку при помощи препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой осуществляли с использованием системы препаративного разделения, доступной от Waters Corporation.

15 Колонка: Connected YMC-Actus Triart C18, 20×50 мм, 5 мкм (изготовитель YMC) и YMC-Actus Triart C18, 20×10 мм, 5 мкм (изготовитель YMC).

УФ детекция: 254 нм

MS детекция: ESI в положительном режиме

Скорость потока в колонке: 25 мл/мин

Подвижная фаза: Вода/ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты)

20 Объем вводимой пробы: от 0,1 до 0,5 мл

Каждый символ означает следующее.

с: синглет

д: дублет

т: триплет

25 кв: квартет

дд: двойной дублет

дт: двойной триплет

тд: тройной дублет

тт: тройной триплет

30 ддд: двойной дублет дублетов

ддт: двойной дублет триплетов

дтд: двойной триплет дублетов

тдд: тройной дублет дублетов

м: мультиплет

35 ушир: уширенный

уш.с: уширенный синглет

DMCO-d₆: дейтерированный диметилсульфоксид

CDCl₃: дейтерированный хлороформ

40 CD₃OD: дейтерированный метанол

THF: Тетрагидрофуран

DMF: N,N-диметилформамид

NMP: 1-Метил-2-пирролидинон

DMCO: Диметилсульфоксид

45 TFA: Трифторуксусная кислота

SEMCl: 2-(Триметилсилил)этоксиметилхлорид

PdCl₂ (dppf) CH₂Cl₂: комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)

дихлорида с дихлорметаном

WSC: 1-(3-Диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид гидрохлорид

НОВт: 1-Гидроксибензотриазол моногидрат

НАТУ: гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилгексаурония

НВТУ: гексафторфосфат О-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурония

5 DIAD: Диизопропилазодикарбоксилат

ТВАФ: Тетрабутиламмонийфторид

DIPEA: Диизопропилэтиламин

Вос₂О: Ди-трет-бутилдикарбонат

DMAP: Диметиламинопиридин

10 Пример 1

Синтез 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (Соединение примера 1)

(Стадия 1) Синтез 3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина

15 PdCl₂ (dppf) CH₂Cl₂ (163 мг) добавляли к смеси 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (520 мг), синтезированного способом, описанным в WO 2007/126841, 1-этинил-3,5-диметоксибензола (504 мг), йодида меди (I) (57,3 мг) и триэтиламина (0,56 мл) в DMF (10 мл). После продувки азотом полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 6 часов. В реакционную смесь добавляли хлороформ и воду для отделения органического 20 слоя. После промывки насыщенным раствором хлорида натрия органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель затем отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на основном силикагеле (проявляющий растворитель: хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-коричневого 25 твердого вещества (120 мг). Физические свойства: m/z [M+H]⁺ 296,0

(Стадия 2) Синтез трет-бутил 3-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилата

30 N-Вос-3-пирролидинол (1000 мг) растворяли в хлороформе (20 мл). К этой смеси добавляли триэтиламин (1,15 мл) и метансульфонилхлорид (498 мкл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,0 часа, к этой смеси добавляли этилацетат и воду для отделения органического слоя. После промывки насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным водным раствором хлорида аммония и водой органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке 35 соединения в виде бесцветного маслянистого соединения (1,2 г). Физические свойства: m/z [M+H]⁺ 266,1

(Стадия 3) Синтез трет-бутил 3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата

40 Суспензию 3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (62 мг), полученного на стадии 1, трет-бутил 3-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилата (217 мг), полученного на стадии 2, и карбоната калия (221 мг) в DMF (2,0 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 часа. К этой смеси добавляли этилацетат и воду для отделения органического слоя. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток 45 очищали при помощи колоночной хроматографии на основном силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного вещества (36,2 мг). Физические свойства: m/z [M+H]⁺ 465,1

(Стадия 4) Синтез соединения примера 1

4N-Хлористоводородная кислота/1,4-диоксан (4 мл) добавляли к трет-бутил 3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилату (32 мг), полученному на стадии 3, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. После отгонки растворителя из полученной реакционной смеси при пониженном давлении, осуществляли азеотропную перегонку с толуолом с получением неочищенного продукта 3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (32 мг). Добавляли хлороформ (2,0 мл) и триэтиламин (20 мкл) к части полученного неочищенного продукта (12 мг). После охлаждения до 0°C к этой смеси добавляли акрилхлорид (2,3 мкл), растворенный в хлороформе (100 мкл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. После остановки реакции с использованием насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, полученный продукт экстрагировали этилацетатом. После сушки полученного в результате продукта над безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (6,5 мг). Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 2

Синтез (S)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (Соединение примера 2)

(Стадия 1) Синтез (R)-трет-бутил 3-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилата (R)-N-Вос-3-пирролидинол (935 мг) растворяли в хлороформе (15 мл) и триэтиламине (1,04 мл) и к этой смеси добавляли метансульфонилхлорид (467 мкл) при 0°C. К этой смеси добавляли этилацетат и воду для отделения органического слоя после перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 часа. После промывки насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным водным раствором хлорида аммония и водой, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого соединения (1,1 г). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 266, 1

(Стадия 2) Синтез (S)-трет-бутил 3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата

Суспензию 3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (334 мг), полученного в примере 1 (стадия 1), (R)-трет-бутил 3-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилата (379 мг), полученного на стадии 1 выше, и карбоната калия (391 мг) в DMF (4,0 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 часов. К этой смеси добавляли этилацетат и воду для отделения органического слоя. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель затем отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на основном силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного вещества (149 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 465, 1

(Стадия 3) Синтез соединения примера 2

В соответствии со способом примера 1 (стадия 4), за исключением того, что (S)-трет-бутил 3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат, полученный на стадии 2 выше, использовали вместо трет-бутил 3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)

пирролидин-1-карбоксилата, неочищенный продукт (S)-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин а получали путем удаления Вос группы в кислотных условиях. После этого осуществляли амидирование с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

5 Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 3

Синтез 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 3)

10 В соответствии со способом примера 1 (стадия 4), за исключением того, что кротилхлорид использовали вместо акрилхлорида, указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 4

15 Синтез (S)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 4)

Неочищенный продукт (5,6 мг) (S)-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин а, полученный в примере 2 в качестве промежуточного соединения, гидрохлорид 4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты (6,3 мг) и НАТУ (15 мг) растворяли в DMF (1,0 мл). К этой смеси добавляли DIPEA (50 мкл), с последующим перемешиванием в течение ночи. В реакционную смесь добавляли хлороформ и воду для отделения органического слоя. После промывки насыщенным раствором хлорида натрия, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель затем отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества (2,3 мг). Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 5

30 Синтез (S)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ин-1-она (Соединение примера 5)

Неочищенный продукт (16 мг) (S)-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин а, полученного в примере 2 в качестве промежуточного соединения, 3-(триметилсилил)пропионовую кислоту (10 мг), НАТУ (28 мг) растворяли в DMF (0,5 мл). К этой смеси добавляли DIPEA (31 мкл), с последующим перемешиванием в течение ночи. В реакционную смесь добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для отделения органического слоя. После сушки органического слоя над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,7 мг). Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 6

45 Синтез (S)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-она (Соединение примера 6)

В соответствии со способом примера 4, за исключением того, что 2-фтор-акриловую кислоту использовали вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества.

Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 7

Синтез (S)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-2-(пирролидин-1-илметил)проп-2-ен-1-она
(Соединение примера 7)

В соответствии со способом примера 4, за исключением того, что 2-(пирролидин-1-илметил)уксусную кислоту (Synth. Commun. 1995, 641) использовали вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 8

Синтез (S)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диэтоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (Соединение примера 8)

(Стадия 1) Синтез 1,3-диэтокси-5-этинилбензола

Тетрабромид углерода (4,78 г) растворяли в дихлорэтаноле (14 мл) и к этой смеси добавляли трифенилфосфин (7,56 г) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 5 минут, к этой смеси добавляли раствор 3,5-диэтоксibenзальдегида (1,40 г) в дихлорметаноле (7 мл), с последующим перемешиванием в течение 20 минут. Без осуществления дополнительной обработки реакционную смесь очищали при помощи хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением 1-(2,2-дибромвинил)-3,5-диэтоксibenзола. Полученное соединение использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. Соединение, полученное выше, растворяли в THF (30 мл). К этой смеси добавляли 1,63 M раствор н-бутиллития в гексане (10,5 мл) при -78°C. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут. После добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония, реакционную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия и органический слой затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (1,31 г). Физические свойства: m/z [M+H]⁺ 191,0

(Стадия 2). В соответствии со способом примера 1, за исключением того, что 1,3-диэтокси-5-этинилбензол, полученный на стадии 1, использовали вместо 1-этинил-3,5-диметоксibenзола, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 9

Синтез 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (Соединение примера 9)

(Стадия 1) Синтез трет-бутил 3-(метилсульфонилокси)азетидин-1-карбоксилата

N-Вос-3-гидроксиазетидин (1,73 г) растворяли в хлороформе (20 мл). К этой смеси добавляли триэтиламин (2,09 мл) и метансульфонилхлорид (856 мкл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 часа, к этой смеси добавляли этилацетат и воду для отделения органического слоя. После промывки насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным водным раствором хлорида аммония и водой, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия.

Растворитель затем отгоняли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого соединения (2,32 г). Физические

свойства: m/z $[M+H]^+$ 252,0

(Стадия 2) Синтез трет-бутил 3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата

5 Суспензию трет-бутил 3-(метилсульфонилокси)азетидин-1-карбоксилата (1,32 г), полученного на стадии 1 выше, 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (1,37 г) и карбоната цезия (3,47 г) в DMF (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 10 часов. К этой смеси добавляли этилацетат и воду для отделения органического слоя. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной
10 хроматографии на основном силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного вещества (482 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 417,0

(Стадия 3) Синтез трет-бутил 3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата

15 $PdCl_2$ (dppf) CH_2Cl_2 (39 мг) добавляли к смеси трет-бутил 3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (200 мг), полученного на стадии 2 выше, 1-этинил-3,5-диметоксибензола (117 мг), йодида меди(I) (14 мг) и триэтиламина (0,5 мл) в THF (5 мл). После продувки азотом полученную смесь
20 перемешивали при 80°C в течение 1,5 часа. В реакционную смесь для отделения органического слоя добавляли этилацетат и воду. После промывки насыщенным раствором хлорида натрия, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на основном силикагеле (проявляющий
25 растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества (185 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 451,1

(Стадия 4) Синтез соединения примера 9

В соответствии со способом примера 1 (стадия 4), за исключением того, что трет-бутил 3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат,
30 полученный на стадии 3 выше, использовали вместо трет-бутил 3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата, неочищенный продукт 1-(азетидин-3-ил)-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина получали путем удаления Вос группы в
35 кислотных условиях. Затем осуществляли амидирование с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 10

Синтез 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-гидроксипут-2-ин-1-она (Соединение примера 10)

40 Неочищенный продукт (6,0 мг) 1-(азетидин-3-ил)-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина, полученного в примере 9 в качестве промежуточного соединения, 4-гидроксипут-2-иновую кислоту (3,7 мг) и HATU (11 мг) растворяли в DMF (1,0 мл). К этой смеси добавляли DIPEA (30 мкл) с последующим перемешиванием в течение ночи.

45 В реакционную смесь для отделения органического слоя добавляли хлороформ и воду. После промывки насыщенным раствором хлорида натрия, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи препаративной обращенно-

фазовой ВЭЖХ (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества (1,4 мг). Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 11

5 Синтез 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-гидрокси-4-метилпент-2-ин-1-она (Соединение примера 11)

В соответствии со способом примера 10, за исключением того, что 4-гидрокси-4-метилпент-2-иновую кислоту использовали вместо 4-гидроксибут-2-иновой кислоты, указанное в заголовке соединения получали в виде бесцветного аморфного вещества.

10 Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 12

Синтез 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 12)

15 В соответствии со способом примера 10, за исключением того, что гидрохлорид 4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты использовали вместо 4-гидроксибут-2-иновой кислоты, указанное в заголовке соединения получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 13

20 Синтез 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(циклопропиламино)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 13)

(Стадия 1) Синтез 4-бромбут-2-еноилхлорида

Тионилхлорид (3,0 мл) добавляли к 4-бромкроденовой кислоте (329 мг) и смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем осуществляли азеотропную перегонку с толуолом с
25 получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенного продукта (394 мг).

(Стадия 2) Синтез 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-бромбут-2-ен-1-она

30 Неочищенный продукт (140 мг) 1-(азетидин-3-ил)-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, полученный в примере 9 в качестве промежуточного соединения, суспендировали в THF (4,5 мл), к этой смеси добавляли DIPEA (178 мкл) и смесь охлаждали до 0°C. К смеси по каплям добавляли раствор 4-бромбут-2-еноилхлорида (66 мг), полученного на стадии 1 выше, в THF (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. После остановки реакции
35 с использованием насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, полученный продукт экстрагировали этилацетатом. После сушки полученного в результате продукта над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенного продукта (160 мг). Физические свойства: m/z [M+H]⁺ 497,0, 499,0

40 (Стадия 3) Синтез соединения примера 13

Неочищенный продукт (12 мг) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-бромбут-2-ен-1-она, полученный на
45 стадии 2 выше, растворяли в DMF (0,5 мл). К этой смеси добавляли циклопропиламин (5 мкл) и DIPEA (10 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После концентрирования при пониженном давлении, полученный остаток очищали при помощи препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества (3,4 мг). Таблица 1 представляет его физические

свойства.

Пример 14

Синтез 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(изопропиламино)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 14)

5 В соответствии со способом примера 13 (стадия 3), за исключением того, что изопропиламин использовали вместо циклопропиламина, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 15

10 Синтез 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(этил(метил)амино)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 15)

В соответствии со способом примера 13 (стадия 3), за исключением того, что этилметиламин использовали вместо циклопропиламина, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 16

Синтез 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(циклобутиламино)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 16)

20 В соответствии со способом примера 13 (стадия 3), за исключением того, что циклобутиламин использовали вместо циклопропиламина, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 17

25 Синтез 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(диэтиламино)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 17)

В соответствии со способом примера 13 (стадия 3), за исключением того, что диэтиламин использовали вместо циклопропиламина, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

30 Пример 18

Синтез 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(трет-бутиламино)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 18)

35 В соответствии со способом примера 13 (стадия 3), за исключением того, что трет-бутиламин использовали вместо циклопропиламина, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 19

40 Синтез 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(изопропил(метил)амино)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 19)

В соответствии со способом примера 13 (стадия 3), за исключением того, что изопропилметиламин использовали вместо циклопропиламина, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

45 Пример 20

Синтез 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 20)

В соответствии со способом примера 13 (стадия 3), за исключением того, что

пиперидин использовали вместо циклопропиламина, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 21

5 Синтез 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-морфолинбут-2-ен-1-она (Соединение примера 21)

В соответствии со способом примера 13 (стадия 3), за исключением того, что морфолин использовали вместо циклопропиламина, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его
10 физические свойства.

Пример 22

Синтез (S)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-она

В соответствии со способом примера 13 (стадия 3), за исключением того, что (S)-3-фторпирролидин использовали вместо циклопропиламина, указанное в заголовке
15 соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 23

20 Синтез (R)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-она

В соответствии со способом примера 13 (стадия 3), за исключением того, что (R)-3-фторпирролидин использовали вместо циклопропиламина, указанное в заголовке
соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

25 Пример 24

Синтез 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диэтоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (Соединение примера 24)

В соответствии со способом примера 9, за исключением того, что 1,3-диэтокси-5-этинилбензол использовали вместо 1-этинил-3,5-диметоксибензола, указанное в
30 заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 25

Синтез 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диэтоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 25)

35 В соответствии со способом примера 12, за исключением того, что 1,3-диэтокси-5-этинилбензол использовали вместо 1-этинил-3,5-диметоксибензола, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 26

40 Синтез 1-(3-((4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (Соединение примера 26)

(Стадия 1) Синтез трет-бутил 3-((4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата

DIAD (197 мкл) добавляли к суспензии 3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло
45 [3,4-d]пиримидин-4-амина (148 мг), полученного в примере 1 (стадия 1), N-Вос-3-гидроксиметилпирролидина (154 мг), трифенилфосфина на полимерной подложке (до 3,0 ммоль/г, 334 мг) в THF (5,0 мл), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 часов. Нерастворимое вещество отфильтровывали и

растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на основном силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества (94,5 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 479,1

(Стадия 2) Синтез соединения примера 26

В соответствии со способом примера 1 (стадия 4), за исключением того, что трет-бутил 3-((4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат, полученный на стадии 1 выше, использовали вместо трет-бутил 3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата, указанное в заголовке соединения получали в виде белого твердого вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 27

Синтез (S)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (Соединение примера 27)

В соответствии со способом примера 26, за исключением того, что (R)-1-Вос-3-гидроксипиперидин использовали вместо N-Вос-3-гидроксиметилпирролидина, указанное в заголовке соединения получали в виде белого твердого вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 28

Синтез 1-((2S,4S)-4-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (Соединение примера 28)

(Стадия 1) Синтез (2S,4R)-трет-бутил 2-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата

1-N-Вос-(2S,4R)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)пирролидин (500 мг) растворяли в DMF (4,0 мл) и добавляли имидазол (164 мг) для растворения. После охлаждения до 0°C к смеси добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (616 мкл) и перемешивали в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для отделения органического слоя. После промывки насыщенным раствором хлорида натрия, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (655 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 456,2

(Стадия 2) Синтез (2S,4S)-трет-бутил 2-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)-4-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилата

(2S,4R)-трет-Бутил 2-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (300 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяли в хлороформе (3,0 мл). К раствору добавляли триэтиламин (137 мкл) и метансульфонилхлорид (56 мкл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,0 часов, к этой смеси добавляли хлороформ и воду для отделения органического слоя. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде

бесцветного маслянистого соединения (389 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 534,1

(Стадия 3) Синтез (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата

(2S,4S)-трет-бутил 2-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)-4-(метилсульфонилокси)

пирролидин-1-карбоксилат (389 мг), полученный на стадии 2 выше, 3-йод-1H-пиразоло [3,4-d]пиримидин-4-амин (188 мг) и карбонат калия (363 мг) суспендировали в DMF (4,0 мл), с последующим перемешиванием в течение ночи при 80°C. К этой смеси добавляли этилацетат и воду для отделения органического слоя. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на основном силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (191 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 699,1

(Стадия 4) Синтез (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата

$PdCl_2$ (dppf) CH_2Cl_2 (13 мг) добавляли к смеси (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (113 мг), полученного на стадии 3 выше, 1-этинил-3,5-диметоксибензола (52 мг), йодида меди(I) (6 мг) и триэтиламина (0,4 мл) в THF (4 мл). После продувки азотом смесь перемешивали при 85°C в течение 3 часов. В реакционную смесь для отделения органического слоя добавляли этилацетат и воду. После промывки насыщенным раствором хлорида натрия, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на основном силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества (100 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 733,3

(Стадия 5) Синтез (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата

(2S,4S)-трет-бутил 4-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (25 мг), полученный на стадии 4 выше, растворяли в THF (1,0 мл). К этой смеси добавляли тетрабутиламмонийфторид на силикагеле (до 1,5 ммоль/г, 34 мг), с последующим перемешиванием в течение ночи. Далее к этой смеси добавляли тетрабутиламмонийфторид (до 1,5 ммоль/г, 30 мг) на силикагеле и смесь далее перемешивали в течение 2 дней. После отфильтровывания реагента растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на основном силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества (62 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 495,1

(Стадия 6) Синтез соединения примера 28

В соответствии со способом примера 1 (стадия 4), за исключением того, что 4-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат, полученный на стадии 5 выше, использовали вместо трет-бутил 3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата, указанное в заголовке соединения получали в виде белого твердого вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 29

Синтез 1-(3-((4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-

1-ил)метил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (Соединение примера 29)

В соответствии со способом примера 26, за исключением того, что 1-Вос-3-гидроксиметилазетидин использовали вместо N-Вос-3-гидроксиметилпирролидина, указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого аморфного вещества.

5 Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 30

Синтез N-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклобутил)акриламида (Соединение примера 30)

10 В соответствии со способом примера 1, за исключением того, что трет-бутил 3-гидроксициклобутилкарбамат использовали вместо N-Вос-3-гидроксипирролидина, указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 31

15 Синтез 1-(4-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (Соединение примера 31)

В соответствии со способом примера 1, за исключением того, что трет-бутил 4-бромпиперидин-1-карбоксилат использовали вместо трет-бутил 3-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилата, указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

20 Пример 32

Синтез 1-((2S,4S)-4-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-этинилпирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (Соединение примера 32)

(Стадия 1) Синтез (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-этинилпирролидин-1-карбоксилата

25 3-((3,5-Диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (14 мг), полученный в примере 1 (стадия 1), (2S,4R)-трет-бутил 2-этинил-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (15 мг), синтезированный способом, описанным в WO 2005/007083, и трифенилфосфин (23 мг) суспендировали в THF (1,0 мл). К суспензии добавляли DIAD (18 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа.

30 Реакционную смесь концентрировали и растворяли в ДМСО. Полученный раствор очищали при помощи препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества (5,0 мг). Физические свойства: m/z [M+H]⁺ 489,2

(Стадия 2) Синтез соединения примера 32

35 В соответствии со способом примера 1 (стадия 4), за исключением того, что (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-этинилпирролидин-1-карбоксилат, полученный на стадии 1 выше, использовали вместо трет-бутил 3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата, указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 33

45 Синтез 1-(4-((4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (Соединение примера 33)

В соответствии со способом примера 26, за исключением того, что 1-Вос-4-гидроксиметилпиперидин использовали вместо N-Вос-3-гидроксиметилпирролидина, указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 34

Синтез N-(3-((4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)акриламида (Соединение примера 34)

В соответствии со способом примера 26, за исключением того, что (3-аминофенил) метанол использовали вместо N-Вос-3-гидроксиметилпирролидина, указанное в заголовке соединения получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 35

Синтез 1-(3-((4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 35)

В соответствии со способом примера 4, за исключением того, что 1-(азетидин-3-илметил)-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (то есть, промежуточное соединение, полученное в примере 29) использовали вместо (S)-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, указанное в заголовке соединения получали в виде светло-желтого аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 36

Синтез 1-(4-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он (Соединение примера 36)

В соответствии со способом примера 4, за исключением того, что 3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (то есть, промежуточное соединение, полученное в примере 31) использовали вместо (S)-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, указанное в заголовке соединения получали в виде светло-желтого аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 37

Синтез 1-(4-((4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 37)

В соответствии со способом примера 4, за исключением того, что 3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1-(пиперидин-4-илметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (то есть, промежуточное соединение, полученное в примере 33) использовали вместо (S)-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, указанное в заголовке соединения получали в виде светло-желтого аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 38

Синтез (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 38)

(Стадия 1) Синтез (S)-трет-бутил 3-(4-хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-карбоксилата

К раствору 4-хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (1,00 г), (R)-N-Вос-3-пирролидинола (1,01 г) и трифенилфосфина (1,88 г) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли DIAD (1,41 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,04 г). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 448,9

(Стадия 2) Синтез (S)-трет-бутил 3-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-карбоксилата

Тетрагидрофуран (2,5 мл) и 28% водный раствор аммиака (2,5 мл) добавляли к (S)-трет-бутил 3-(4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-карбоксилату (400 мг), полученному на стадии 1 выше. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 часа с использованием микроволнового реактора.

5 К этой смеси добавляли хлороформ и воду для отделения органического слоя. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого соединения (382 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 430,3

10 (Стадия 3) Синтез (S)-трет-бутил 3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-карбоксилата

PdCl₂(dppf)2CH₂Cl₂ (122 мг) добавляли к смеси (S)-трет-бутил 3-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-карбоксилата (660 мг), полученного на стадии 2 выше, 1-этинил-3,5-диметоксибензола (374 мг), йодида меди(I) (44 мг) и триэтиламина (2,0 мл) в THF (15 мл). После продувки азотом полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 3,5 часов. В реакционную смесь для отделения органического слоя добавляли этилацетат и воду. После промывки насыщенным раствором хлорида натрия, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на основном силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества (714 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 464,1

20 (Стадия 4) Синтез соединения примера 38

4N-Хлористоводородная кислота/1,4-диоксан (2 мл) добавляли к (S)-трет-бутил 3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-карбоксилату (30 мг), полученному на стадии 3 выше, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. После отгонки растворителя из полученной реакционной смеси при пониженном давлении, осуществляли азеотропную перегонку с толуолом с получением неочищенного продукта (S)-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7-(пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (30 мг). Часть полученного неочищенного продукта (10 мг), гидрохлорид 4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты (5,9 мг) и NATU (14 мг) растворяли в DMF (1,0 мл). К этой смеси добавляли DIPEA (50 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. В реакционную смесь добавляли хлороформ и воду для отделения органического слоя. После промывки насыщенным раствором хлорида натрия, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества (3,9 мг). Таблица 1 представляет его физические свойства.

40 Пример 39

Синтез (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (Соединение примера 39)

45 В соответствии со способом примера 1 (стадия 4), за исключением того, что (S)-трет-бутил 3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-карбоксилат, полученный в примере 38 (стадия 3), использовали вместо трет-бутил 3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата, неочищенный продукт (S)-5-((3,5-диметоксифенил)

этинил)-7-(пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина получали путем удаления Вос группы в кислотных условиях. Затем осуществляли амидирование с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

5 Пример 40

Синтез (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 40)

(Стадия 1) Синтез гидрохлорида 4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты

10 Метил 4-бромкротонат (1,79 г) растворяли в тетрагидрофуране (40 мл), к этой смеси добавляли пирролидин (1,67 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Диэтиловый эфир и воду добавляли в реакционную смесь для отделения органического слоя. После промывки насыщенным раствором хлорида натрия, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель
15 отгоняли при пониженном давлении. К полученному продукту добавляли 3 н. раствор хлористоводородной кислоты (40 мл) и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем полученный остаток промывали смешанным
20 растворителем, состоящим из 2-изопропанола и этилацетата, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (939 мг). Физические свойства:
m/z [M+H]⁺ 156,0

(Стадия 2) Синтез соединения примера 40

В соответствии со способом примера 4 (стадия 1), за исключением того, что использовали (S)-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7-(пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-
25 d]пиримидин-4-амин (промежуточное соединение, полученное в примере 38 (стадия 4)) и гидрохлорид 4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты, полученный на стадии 1 выше, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

30 Пример 41

Синтез (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 41)

(Стадия 1) Синтез (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-
35 d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-бромбут-2-ен-1-она

Неочищенный продукт (100 мг) (S)-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7-(пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (то есть, промежуточное соединение, полученное в примере 38 (стадия 4)) суспендировали в хлороформе (3,0 мл). К суспензии добавляли DIPEA (117 мкл) и смесь охлаждали до 0°C. К этой смеси добавляли по
40 каплям раствор 4-бромбут-2-еноилхлорида (46 мг), полученного в примере 16 (стадия 1), в хлороформе (0,3 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. После остановки реакции с использованием насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, полученный продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом
45 натрия и растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенного продукта (140 мг). Физические свойства:
m/z [M+H]⁺ 509,9, 511,9

(Стадия 2) Синтез соединения примера 41

Неочищенный продукт (12 мг) (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-

пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-бромбут-2-ен-1-она, полученный на стадии 1 выше, растворяли в DMF (0,5 мл). К этой смеси добавляли N-метилпиперазин (4 мг) и DIPEA (10 мкл), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования при пониженном давлении, полученный остаток очищали при помощи препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества (3,0 мг). Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 42

Синтез (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 42)

В соответствии со способом примера 41 (стадия 2), за исключением того, что 4-гидроксипиперидин использовали вместо N-метилпиперазина, указанное в заголовке соединения получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 43

Синтез (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 43)

В соответствии со способом примера 41 (стадия 2), за исключением того, что 4-фторпиперидин использовали вместо N-метилпиперазина, указанное в заголовке соединения получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 44

Синтез (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 44)

В соответствии со способом примера 41 (стадия 2), за исключением того, что 3,3-дифторпирролидин использовали вместо N-метилпиперазина, указанное в заголовке соединения получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 45

Синтез (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 45)

В соответствии со способом примера 41 (стадия 2), за исключением того, что 4,4-дифторпиперидин использовали вместо N-метилпиперазина, указанное в заголовке соединения получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 46

Синтез (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-она (Соединение примера 46)

В соответствии со способом примера 4 (стадия 1), за исключением того, что использовали (S)-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7-(пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (то есть, промежуточное соединение, полученное в примере 38 (стадия 4)) и 2-бутиновую кислоту, получали указанное в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 47

Синтез (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-гидрокси-4-метилпент-2-ин-1-она (Соединение примера 47)

5 В соответствии со способом примера 4 (стадия 1), за исключением того, что использовали (S)-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7-(пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (то есть, промежуточное соединение, полученное в примере 38 (стадия 4)) и 4-гидрокси-4-метилпент-2-иновую кислоту, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его

10 физические свойства.

Пример 48

Синтез 1-((S)-3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 48)

15 В соответствии со способом примера 41 (стадия 2), за исключением того, что (R)-3-фторпирролидин использовали вместо N-метилпиперазина, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 49

20 Синтез 1-((S)-3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 49)

25 В соответствии со способом примера 41 (стадия 2), за исключением того, что (S)-3-фторпирролидин использовали вместо N-метилпиперазина, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 50

30 Синтез (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 50)

В соответствии со способом примера 41 (стадия 2), за исключением того, что пиперидин использовали вместо N-метилпиперазина, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его

35 Пример 51

Синтез 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (Соединение примера 51)

(Стадия 1) Синтез трет-бутил 3-(4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-карбоксилата

40 DIAD (1,41 мл) добавляли к раствору 4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (1,00 г), N-Вос-3-гидроксиазетидина (930 мг) и трифенилфосфина (1,85 г) в тетрагидрофуране (40 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. После концентрирования реакционную смесь промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,07 г). Физические

45 свойства: m/z [M+H]⁺ 435,0

(Стадия 2) Синтез трет-бутил 3-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-карбоксилата

Тетрагидрофуран (2,5 мл) и 28% водный раствор аммиака (2,5 мл) добавляли к трет-

бутил 3-(4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-карбоксилату (350 мг), полученному на стадии 1 выше. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 часа с использованием микроволнового реактора. К этой смеси добавляли хлороформ и воду для отделения органического слоя. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (340 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 416,0

(Стадия 3) Синтез трет-бутил 3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-карбоксилата

$PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (122 мг) добавляли к смеси трет-бутил 3-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-карбоксилата (639 мг), полученного на стадии 2 выше, 1-этинил-3,5-диметоксибензола (374 мг), йодида меди(I) (44 мг) и триэтиламина (2,0 мл) в THF (15 мл). После продувки азотом полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 3,5 часов. В реакционную смесь для отделения органического слоя добавляли этилацетат и воду. После промывки насыщенным раствором хлорида натрия, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на основном силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества (704 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 450,1

(Стадия 4) Синтез соединения примера 51

В соответствии со способом примера 1 (стадия 4), за исключением того, что трет-бутил 3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-карбоксилат, полученный на стадии 3, использовали вместо трет-бутил 3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата, неочищенный продукт 7-(азетидин-3-ил)-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина получали путем удаления Вос группы в кислотных условиях. Затем осуществляли амидирование с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 52

Синтез 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 52)

В соответствии со способом примера 4 (стадия 1), за исключением того, что трет-бутил 3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-карбоксилат, полученный в примере 51 (стадия 3), использовали вместо трет-бутил 3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 53

Синтез 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 53)

В соответствии со способом примера 4 (стадия 1) использовали 7-(азетидин-3-ил)-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин, полученный в примере 51 (стадия 4) в качестве промежуточного соединения, и гидрохлорид 4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты, полученный в примере 40 (стадия 1), с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества.

Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 54

Синтез 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)бут-2-ин-1-она (Соединение примера 54)

5 В соответствии со способом примера 4 (стадия 1) использовали 7-(азетидин-3-ил)-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин, полученный в качестве промежуточного соединения в примере 51 (стадия 4), и 2-бутиновую кислоту с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

10 Пример 55

Синтез 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(азетидин-1-ил)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 55)

(Стадия 1) Синтез 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-бромбут-2-ен-1-она

15 Неочищенный продукт 7-(азетидин-3-ил)-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-амин (160 мг), полученный в примере 52 (стадия 4) в качестве промежуточного соединения, суспендировали в THF (3,0 мл). К этой смеси добавляли DIPEA (202 мкл) и смесь охлаждали до 0°C. Раствор 4-бромбут-2-еноилхлорида (75 мг), полученного в примере 16 (стадия 1), в THF (0,5 мл) добавляли к смеси по каплям и
20 перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. После остановки реакции с использованием насыщенного раствора бикарбоната натрия, полученный продукт экстрагировали этилацетатом. После сушки полученного в результате продукта над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенного продукта (204
25 мг). Физические свойства: m/z [M+H]⁺ 496,0, 498,0

(Стадия 2) Синтез соединения примера 55

Неочищенный продукт 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-бромбут-2-ен-1-она (10 мг), полученный на
30 стадии 1 выше, суспендировали в THF (0,5 мл). К этой смеси добавляли азетидин (7 мкл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. После концентрирования при пониженном давлении, полученный остаток очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества (1,6 мг). Таблица 1 представляет его физические свойства.

35 Пример 56

Синтез 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(этил(метил)амино)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 56)

40 В соответствии со способом примера 55 (стадия 2), за исключением того, что этилметиламин использовали вместо азетидина, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 57

Синтез 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(изопропиламино)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 57)

45 В соответствии со способом примера 55 (стадия 2), за исключением того, что изопропиламин использовали вместо азетидина, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 58

Синтез 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(изопропил(метил)амино)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 58)

5 В соответствии со способом примера 55 (стадия 2), за исключением того, что изопропилметиламин использовали вместо азетидина, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 59

10 Синтез 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(диэтиламино)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 59)

В соответствии со способом примера 55 (стадия 2), за исключением того, что диэтиламин использовали вместо азетидина, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 60

Синтез 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 60)

20 В соответствии со способом примера 55 (стадия 2), за исключением того, что 2-метокси-N-метилэтанамин использовали вместо азетидина, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 61

25 Синтез 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 61)

В соответствии со способом примера 55 (стадия 2), за исключением того, что 4-гидроксипиперидин использовали вместо азетидина, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 62

35 Синтез (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 62)

В соответствии со способом примера 55 (стадия 2), за исключением того, что (S)-3-гидроксипирролидин использовали вместо азетидина, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 63

40 Синтез (R)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 63)

В соответствии со способом примера 55 (стадия 2), за исключением того, что (R)-3-гидроксипирролидин использовали вместо азетидина, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 64

Синтез 1-(4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (Соединение примера 64).

В соответствии со способом примера 39, за исключением того, что N-Вос-4-пиперидинол использовали вместо (R)-N-Вос-3-пирролидинола, указанное в заголовке соединения получали в виде светло-желтого аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 65

Синтез 1-(4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 65).

В соответствии со способом примера 38, за исключением того, что N-Вос-4-пиперидинол использовали вместо (R)-N-Вос-3-пирролидинола, указанное в заголовке соединения получали в виде светло-желтого аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 66

Синтез (2S,4S)-метил 1-акрилоил-4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-карбоксилата (Соединение примера 66) (Стадия 1) Синтез 4-хлор-5-йод-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина

4-Хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (7,01 г), синтезированный способом, описанным в WO 2005/042556, растворяли в безводном THF (125 мл). После охлаждения до 0°C 60% гидрид натрия (4,02 г) добавляли к полученному соединению и полученную смесь перемешивали в течение 20 минут. Затем к этой смеси добавляли SEMCl (13,3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После повторного охлаждения до 0°C, к смеси добавляли воду и реакцию останавливали. Полученный продукт экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия. После сушки полученного в результате продукта над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (7,28 г). Физические свойства: m/z [M+H]⁺ 410,0

(Стадия 2) Синтез 5-йод-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

4-Хлор-5-йод-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (200 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяли в THF (2,0 мл). К этой смеси добавляли 28% водный раствор аммиака (2 мл) и реакционную смесь затем перемешивали при 105°C в течение 1,5 часа с использованием микроволнового реактора. Полученный продукт экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия. После сушки полученного в результате продукта над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (192 мг). Физические свойства: m/z [M+H]⁺ 391,0.

(Стадия 3) Синтез 5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

В соответствии со способом примера 1 (стадия 1), за исключением того, что 5-йод-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин, полученный на стадии 2 выше, использовали вместо 3-йод-1Н-пирразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, указанное в заголовке соединения получали в виде бесцветного твердого вещества.

Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 425,4

(Стадия 4) Синтез 5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина

5 Раствор 5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (4,27 г), полученного на стадии 3, в метиленхлориде (20 мл) охлаждали до 0°C и к этой смеси добавляли TFA 10 мл. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов и растворитель отгоняли при пониженном давлении. THF (50 мл) добавляли к остатку и смесь охлаждали до 0°C. К этой смеси добавляли 4 н. водный раствор гидроксида натрия (12,5 мл) и смесь 10 перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом и сушили над безводным сульфатом магния. Затем растворитель отгоняли при пониженном давлении и к полученному остатку добавляли хлороформ. Смесь подвергали фильтрации с получением указанного в заголовке 15 соединения в виде белого твердого вещества (2,60 г). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 295,3

(Стадия 5) Синтез 1-трет-бутиловый эфир-2-метилового эфира (2S,4R)-4-(метилсульфонилокси)-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты

В соответствии со способом примера 1 (стадия 2), за исключением того, что 1-трет-бутиловый эфир-2-метилового эфира (2S,4R)-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты использовали вместо N-Вос-3-пирролидинола, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества.

(Стадия 6) Синтез (2S,4S)-1-трет-бутил 2-метил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата

25 В соответствии со способом примера 1 (стадия 3), за исключением того, что 5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин, полученный на стадии 4, 1-трет-бутиловый эфир-2-метилового эфира (2S,4R)-4-(метилсульфонилокси)пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты, полученный на стадии 5, гидрид натрия и NMP в отдельности использовали вместо 3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-амина, трет-бутил 3-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилата, карбоната калия и DMF, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 522,4

(Стадия 7) Синтез (2S,4S)-метил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-карбоксилата

35 Раствор (2S,4S)-1-трет-бутил 2-метил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (24 мг), полученного на стадии 6 выше, в метиленхлориде (2,0 мл) и TFA (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на основном силикагеле (проявляющий растворитель: хлороформ/метанол). Таким образом, получали 40 указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого аморфного вещества (11,9 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 422,1

(Стадия 8) Синтез соединения примера 66

45 Метиленхлорид (2,0 мл) и триэтиламин (16 мкл) добавляли к (2S,4S)-метил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-карбоксилату (12 мг), полученному на стадии 7 выше. После охлаждения до 0°C в полученную смесь добавляли хлороформ (100 мкл), в котором растворяли акрилоилхлорид (5 мкл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 10

минут. После остановки реакции с использованием насыщенного раствора бикарбоната натрия, полученный продукт экстрагировали этилацетатом. После сушки полученного в результате продукта над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества (4,2 мг). Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 67

Синтез 1-((2S,4S)-4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((диметиламино)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (Соединение примера 67)

(Стадия 1) Синтез (2S,4S)-трет-бутил 2-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)-4-(4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-карбоксилата

Раствор трифенилфосфина (443 мг) в THF (25 мл) охлаждали до 0°C и к этой смеси добавляли по каплям DIAD (340 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. К этой смеси добавляли 4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (363 мг) и (2S,4R)-трет-бутил 2-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат (651,6 мг), полученный в примере 28 (стадия 1), и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Этилацетат и воду добавляли для отделения органического слоя. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного вещества (400 мг). m/z $[M+H]^+$ 718,5

(Стадия 2) Синтез (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата

THF (10 мл) и 8 н. раствор аммиака в метаноле (5 мл) добавляли к (2S,4S)-трет-бутил 2-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)-4-(4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-карбоксилату (400 мг), полученному на стадии 1. Смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов в условиях микроволнового облучения и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: хлороформ/этанол) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (293 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 698,5

(Стадия 3) Синтез (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата

Вос₂O (188 мг) и DMAP (7 мг) добавляли к раствору (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (200 мг), полученного на стадии 2, в THF (5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь для отделения органического слоя добавляли этилацетат и воду. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного вещества (238 мг). m/z $[M+H]^+$ 898,5

(Стадия 4) Синтез (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата

Тетрабутиламмонийфторид на силикагеле (700 мг) (до 1,5 ммоль/г) добавляли к раствору (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-йод-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((трет-бутилдифенилсилилокси)метил)пирролидин-1- карбоксилата (237,5 мг), полученного на стадии 3, в THF (5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Силикагель отделяли при помощи фильтрации и растворитель фильтрата отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного вещества (185 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 660,2

(Стадия 5) Синтез (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-формилпирролидин-1-карбоксилата

Перйодинан Десса-Мартина (51 мг) добавляли к раствору (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (66 мг), полученного на стадии 4, в метиленхлориде (2 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Перйодинан Десса-Мартина (100 мг) снова добавляли к смеси и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Перйодинан Десса-Мартина (70 мг) дополнительно добавляли к этой смеси и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли воду для отделения органического слоя. Органический слой промывали водным раствором гидрокарбоната натрия и 10% водным раствором тиосульфата натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного вещества (68 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 658,1

(Стадия 6) Синтез (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((диметиламино)метил)пирролидин-1-карбоксилата

1М Раствор диметиламина в THF (0,3 мл) и уксусную кислоту (0,2 мл) добавляли к раствору (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-йод-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-формилпирролидин-1-карбоксилата (68 мг), полученного на стадии 5, в метиленхлориде (2 мл) и полученную смесь охлаждали до 0°C. В реакционную смесь добавляли триацетоксиборгидрид натрия (127 мг) и перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционную смесь нейтрализовали с использованием водного раствора гидрокарбоната натрия и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного вещества (31,9 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 687,2

(Стадия 7) Синтез (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((диметиламино)метил)пирролидин-1-карбоксилата

В соответствии со способом примера 1 (стадия 1), за исключением того, что (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((диметиламино)метил)пирролидин-1-карбоксилат, полученный на стадии 6, использовали вместо 3-йод-1Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-амина, указанное в заголовке соединения получали в виде светло-желтого аморфного вещества. Физические свойства:

m/z [M+H]⁺ 721,5

(Стадия 8) Синтез 5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7-((3S,5S)-5-((диметиламино)метил)пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

5 В соответствии со способом примера 66 (стадия 7), за исключением того, что (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((диметиламино)метил)пирролидин-1-карбоксилат, полученный на стадии 7, использовали вместо (2S,4S)-1-трет-бутил 2-метил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата, указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого аморфного вещества. Физические свойства: m/z [M+H]⁺ 421,1

(Стадия 9) Синтез соединения примера 67

15 В соответствии со способом примера 66 (стадия 8), за исключением того, что 5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7-((3S,5S)-5-((диметиламино)метил)пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин, полученный на стадии 8, использовали вместо (2S,4S)-метил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-карбоксилата, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 68

20 Синтез 1-((2S,4S)-4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (Соединение примера 68)

(Стадия 1) Синтез (2S,4S)-4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты

25 (2S,4S)-1-трет-бутил 2-метил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (393,8 мг), полученный в примере 66 (стадия 6), растворяли в метаноле (6 мл). После охлаждения до 0°C к этой смеси добавляли 4 н. водный раствор гидроксида натрия (3 мл). Реакционную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. В реакционную смесь добавляли 5 н. раствор хлористоводородной кислоты до доведения уровня рН до 5 и добавляли этилацетат и воду для отделения органического слоя. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (280 мг). Физические свойства: m/z [M+H]⁺ 508,3

35 (Стадия 2) Синтез (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(гидразинкарбонил)пирролидин-1-карбоксилата

40 DIPEA (73 мкл) и гидразинмоногидрат (46 мкл) добавляли к раствору (2S,4S)-4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (106 мг), полученному на стадии 1 выше, и TBTU (100 мг) в DMF (2 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. В реакционную смесь для отделения органического слоя добавляли этилацетат и воду и органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного вещества (93,6 мг). Физические свойства: m/z [M+H]⁺ 522,4

(Стадия 3) Синтез (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата

Толуол (3 мл) и триметилортоформиат (79 мкл) добавляли к (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-

амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(гидразинкарбонил)пирролидин-1-карбоксилату (93,6 мг), полученному на стадии 2, и полученную смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. В реакционную смесь добавляли уксусную кислоту (400 мкл) и перемешивали при 110°C в течение 6 часов. В реакционную смесь для отделения органического слоя добавляли этилацетат и воду. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного вещества (50 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 532,2

(Стадия 4) Синтез 7-((3S,5S)-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

В соответствии со способом примера 66 (стадия 7), за исключением того, что (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (50 мг), полученный на стадии 3, использовали вместо (2S,4S)-1-трет-бутил 2-метил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата, указанное в заголовке соединения получали в виде светло-желтого аморфного вещества (30,3 мг).

m/z $[M+H]^+$ 432,0

(Стадия 5) Синтез соединения примера 68

В соответствии со способом примера 66 (стадия 8), за исключением того, что 7-((3S,5S)-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин, полученный на стадии 4, использовали вместо (2S,4S)-метил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-карбоксилата, указанное в заголовке соединения получали в виде светло-желтого аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 69

Синтез 1-((2S,4S)-4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (Соединение примера 69)

(Стадия 1) Синтез (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата

В соответствии со способом примера 68 (стадия 3), за исключением того, что триэтилортоацетат использовали вместо триметилортоформиата, указанное в заголовке соединения получали в виде светло-желтого аморфного вещества. Физические свойства:

m/z $[M+H]^+$ 546,5

(Стадия 2) Синтез 5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7-((3S,5S)-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

В соответствии со способом примера 66 (стадия 7), за исключением того, что (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат, полученный на стадии 1, использовали вместо (2S,4S)-1-трет-бутил 2-метил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата, указанное в заголовке соединения получали в виде светло-желтого аморфного вещества. Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 466,0

(Стадия 3) Синтез соединения примера 69

В соответствии со способом примера 66 (стадия 8), за исключением того, что 5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7-((3S,5S)-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин, полученный на стадии 2, использовали вместо (2S,4S)-метил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-карбоксилата, указанное в заголовке соединения получали в виде светло-желтого аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 70

Синтез 1-((2S,4S)-4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(5-((диметиламино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (Соединение примера 70)

(Стадия 1) Синтез (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(2-(2-(диметиламино)ацетил)гидразинкарбонил)пирролидин-1-карбоксилата

В соответствии со способом примера 68 (стадия 2), за исключением того, что 2-(диметиламино)ацетогидразид использовали вместо гидразинмоногидрата, указанное в заголовке соединения получали в виде светло-желтого аморфного вещества.

Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 607,3

(Стадия 2) Синтез (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(5-((диметиламино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата

DIPEA (105 мкл) и тозилхлорид (56 мг) добавляли к раствору (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(2-(2-(диметиламино)ацетил)гидразинкарбонил)пирролидин-1-карбоксилата (100 мг), полученного на стадии 1, в ацетонитриле (3 мл) и смесь перемешивали при 40°C в течение 1 часа. В реакционную смесь для отделения органического слоя добавляли этилацетат и воду. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного вещества (40,5 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 589,2

(Стадия 3) синтез 5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7-((3S,5S)-5-(5-((диметиламино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

В соответствии со способом примера 66 (стадия 7), за исключением того, что (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(5-((диметиламино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат, полученный на стадии (2), использовали вместо (2S,4S)-1-трет-бутил 2-метил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата, указанное в заголовке соединения получали в виде светло-желтого

аморфного вещества. Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 489,2

(Стадия 4) Синтез соединения примера 70

В соответствии со способом примера 66 (стадия 8), за исключением того, что 5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7-((3S,5S)-5-(5-((диметиламино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин, полученный на стадии 3, использовали вместо (2S,4S)-метил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-карбоксилата, указанное в заголовке соединения получали в виде светло-желтого аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 71

Синтез (2S,4S)-1-акрилоил-4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилпирролидин-2-карбоксамид (Соединение примера 71)

5 (Стадия 1) Синтез (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата

Раствор (2S,4S)-4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (25,4
10 мг) полученной в примере 68 (стадия 1), TBUTU (17,7 мг), N,N,N'-триметилэтан-1,2-диамина (13 мкл) и DIPEA (26 мкл) в ацетонитриле (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Этилацетат и воду добавляли для отделения органического слоя. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи
15 колоночной хроматографии на основном силикагеле (проявляющий растворитель: хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного вещества (3 мг). Физические свойства: m/z [M+H]⁺ 592,4

(Стадия 2) Синтез (2S,4S)-4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилпирролидин-2-карбоксамид
20 В соответствии со способом примера 66 (стадия 7), за исключением того, что (2S,4S)-трет-бутил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат, полученный на стадии 1 выше, использовали вместо (2S,4S)-1-трет-бутил 2-метил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-
25 1,2-дикарбоксилата, указанное в заголовке соединения получали в виде бесцветного аморфного вещества. Физические свойства: m/z [M+H]⁺ 492,4

(Стадия 3) Синтез соединения примера 71

В соответствии со способом примера 66 (стадия 8), за исключением того, что (2S,4S)
30 -4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилпирролидин-2-карбоксамид, полученный на стадии 2, использовали вместо (2S,4S)-метил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-карбоксилата, указанное в заголовке соединения получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 1 представляет
35 его физические свойства.

Пример 72

Синтез 1-(4-((4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил)пиперидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-она (Соединение примера 72)

В соответствии со способом примера 38, за исключением того, что N-Вос-4-гидроксиметилпиперидин использовали вместо (R)-N-Вос-3-пирролидинола, указанное
40 в заголовке соединения получали в виде светло-желтого аморфного вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Пример 73

Синтез (S)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1Н-пирроло[3,2-c]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (Соединение примера 73)

45 (Стадия 1) Синтез 4-хлор-3-йод-1Н-пирроло[3,2-c]пиридина

4-Хлор-1Н-пирроло[3,2-c]пиридин (247 мг), синтезированный способом, описанным в WO 2007/095223, растворяли в DMF (7,0 мл). После охлаждения до 0°C к этой смеси добавляли N-йодсукцинимид (382 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 1 часа и затем к этой смеси добавляли хлороформ и воду для отделения органического слоя. Затем органический слой сушили над безводным сульфатом магния, растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-коричневого твердого вещества (455 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 279,1

(Стадия 2) Синтез (S)-трет-бутил 3-(4-хлор-3-йод-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата

4-Хлор-3-йод-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (225 мг), полученный на стадии 1, растворяли в DMF (3,0 мл). После охлаждения до 0°C к этой смеси добавляли 60% гидрид натрия (64,5 мг). (R)-трет-бутил 3-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилат (322 мг), полученный в примере 2 (стадия 1), добавляли в реакционную смесь с использованием DMF (2,0 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Дополнительно добавляли 60% гидрид натрия (64,5 мг) и смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. В реакционную смесь для отделения органического слоя добавляли этилацетат и воду. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенного продукта (192 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 448,3

(Стадия 3) Синтез (S)-трет-бутил 3-(4-хлор-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата

$PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (33 мг) добавляли к смеси неочищенного продукта (S)-трет-бутил 3-(4-хлор-3-йод-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (180 мг), полученного на стадии 2, 1-этинил 3,5-диметоксибензола (97 мг), йодида меди(I) (15 мг) и триэтиламина (1,0 мл) в THF (4,0 мл). После продувки азотом полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 минут. В реакционную смесь для отделения органического слоя добавляли этилацетат и воду. После промывки насыщенным раствором хлорида натрия, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель затем отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества (133 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 482,4

(Стадия 4) Синтез (S)-трет-бутил 3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата

В атмосфере азота (S)-трет-бутил 3-(4-хлор-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (120 мг), полученный на стадии 3, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (BINAP) (26 мг), трет-бутоксид натрия (72 мг), бензофенонимин (92 мг) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (36 мг) суспендировали в толуоле (10 мл) и полученную смесь перемешивали при 115°C в течение 90 минут. После разбавления этилацетатом осуществляли фильтрацию через целит. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли гидрохлорид гидроксиламина (366 мг), бикарбонат натрия (442 мг), метанол (16 мл) и воду (4 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. После этого добавляли этилацетат и насыщенный раствор хлорида натрия для отделения

органического слоя. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на основном силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества (35 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 463,4 (Стадия 5) Синтез соединения примера 73

В соответствии со способом примера 1 (стадия 4), за исключением того, что (S)-трет-бутил 3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пирроло[3,2-c]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат, полученный на стадии (3), использовали вместо трет-бутил 3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пирроло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата, указанное в заголовке соединения получали в виде белого твердого вещества. Таблица 1 представляет его физические свойства.

Ссылочный пример 1

Синтез (R)-1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пирроло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (Соединение ссылочного примера 1)

Соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным в WO 2008/121742. Таблица 2 представляет его физические свойства.

Ссылочный пример 2

Синтез 3-циклобутил-1-(фенилэтинил)имидазо[1,5-a]пирозин-8-амина (Соединение ссылочного примера 2)

Соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным в WO 2007/087395. Таблица 2 представляет его физические свойства.

Ссылочный пример 3

Синтез (S)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пирроло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)пропан-1-она (Соединение ссылочного примера 3)

В соответствии со способом примера 1, использовали (S)-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-амин и пропионилхлорид с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Таблица 2 представляет его физические свойства.

Ссылочный пример 4

Синтез (S)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диизопропилфенил)этинил)-1H-пирроло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-она (соединение ссылочного примера 4)

(Стадия 1) Синтез 1-этинил-3,5-диизопропилбензола

$PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (163 мг) добавляли к смеси триметилсилилацетилен (589 мг), 1-бром-3,5-диизопропилбензола (480 мг), йодида меди(I) (76 мг) и триэтиламина (0,11 мл) в THF (4 мл). После продувки азотом полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. В реакционную смесь для отделения органического слоя добавляли этилацетат и воду. После сушки полученного в результате продукта над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняли при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли 2% раствор гидроксида калия в метаноле (10 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли хлороформ и воду для отделения органического слоя. После сушки полученного в результате продукта над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого маслянистого вещества (181 мг).

(Стадия 2) Синтез (S)-трет-бутил 3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата

Суспензию 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (446 мг), (R)-трет-бутил 3-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилата (450 мг), карбоната калия (692 мг) в DMF (5,0 мл) перемешивали при 85°C в течение 6 часов. К этой смеси добавляли этилацетат и воду для отделения органического слоя. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на основном силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного вещества (354 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 431,1

(Стадия 3) Синтез (S)-трет-бутил 3-(4-амино-3-((3,5-диизопропилфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата

$PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (8,2 мг) добавляли к смеси 1-этинил-3,5-диизопропилбензола (56 мг), полученного на стадии 1, (S)-трет-бутил 3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (43 мг), полученного на стадии 2, йодида меди(I) (3,8 мг) и триэтиламина (0,2 мл) в THF (2,0 мл). После продувки азотом полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 часа. В реакционную смесь для отделения органического слоя добавляли этилацетат и воду. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия. После сушки полученного в результате продукта над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на основном силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества (42 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 489,2

(Стадия 4) Синтез (S)-3-((3,5-диизопропилфенил)этинил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина

В соответствии со способом примера 66 (стадия 7), за исключением того, что (S)-трет-бутил 3-(4-амино-3-((3,5-диизопропилфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат, полученный на стадии (3), использовали вместо (2S,4S)-1-трет-бутил 2-метил 4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата, указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого аморфного вещества.

(Стадия 5) Синтез соединения ссылочного примера 4

В соответствии со способом примера 4, за исключением того, что (S)-3-((3,5-диизопропилфенил)этинил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, полученный на стадии (4), использовали вместо (S)-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина, указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого аморфного вещества. Таблица 2 представляет его физические свойства.

Ссылочный пример 5

Синтез (S)-1-(3-(4-амино-3-((3-метоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-она (Соединение ссылочного примера 5)

(Стадия 1) Синтез (S)-1-(3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-она

4N-Хлористоводородная кислота/1,4-диоксан (4 мл) добавляли к (S)-трет-бутил 3-

(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилату (488 мг), полученному в ссылочном примере 4 (стадия 2), и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли раствор гидрохлорида 4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты (281 мг) и NATU (647 мг) в DMF (5,0 мл). Затем к этой смеси добавляли DIPEA (0,78 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к полученному остатку добавляли хлороформ (50 мл) и этанол (50 мл). Нерастворимое вещество удаляли при помощи фильтрации и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали этилацетатом (5,0 мл) и сушили с получением неочищенного продукта указанного в заголовке соединения (458 мг). Физические свойства: m/z $[M+H]^+$ 442,0.

(Стадия 2) Синтез соединения ссылочного примера 5

$PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (1,3 мг) добавляли к смеси (S)-1-(3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-она (8,0 мг), полученного на стадии 1, 1-этинил-3-метоксибензола (4,0 мг), йодида меди(I) (0,6 мг) и триэтиламина (8,6 мкл) в THF (1,0 мл). После продувки азотом полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и метанолом. Полученный разбавленный раствор обрабатывали основным силикагелем и затем концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного вещества (1,4 мг). Таблица 2 представляет его физические свойства.

Ссылочный пример 6

Синтез (S)-N-(3-((4-амино-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)этинил)фенил)ацетамида (Соединение ссылочного примера 6)

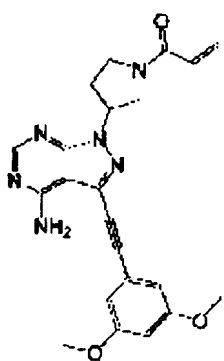
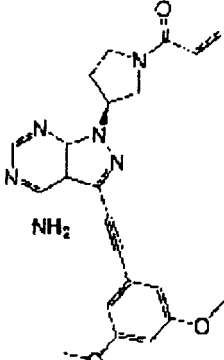
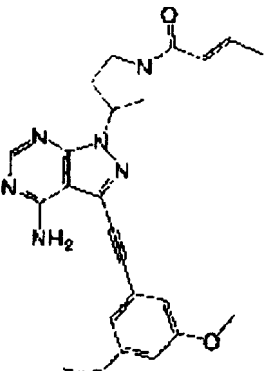
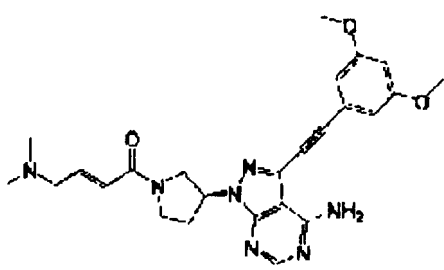
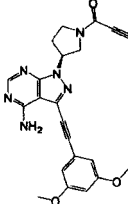
В соответствии со ссылочным примером 5, за исключением того, что N-(3-этинилфенил)ацетамид использовали вместо 1-этинил-3-метоксибензола, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 2 представляет его физические свойства.

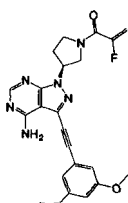
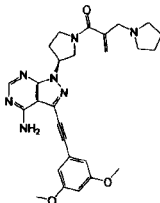
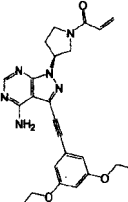
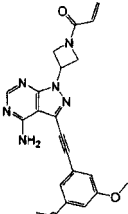
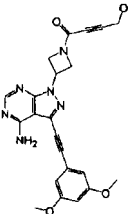
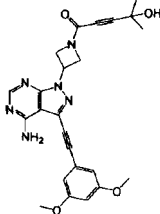
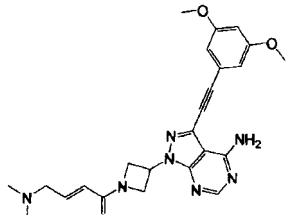
Ссылочный пример 7

Синтез (S)-1-(3-(4-амино-3-(пиридин-3-илэтинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-она (Соединение ссылочного примера 7).

В соответствии со ссылочным примером 5, 3-этинилпиридин использовали вместо 1-этинил-3-метоксибензола и указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного вещества. Таблица 2 представляет его физические свойства.

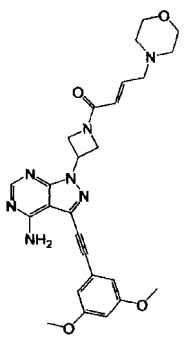
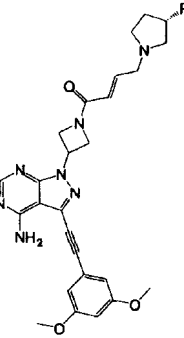
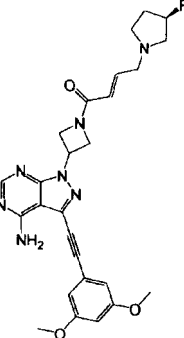
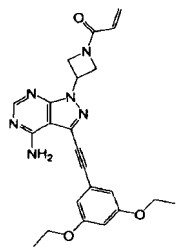
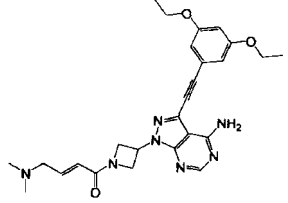
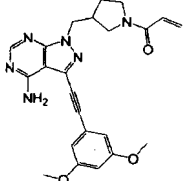
Таблица 1		
Соед. Прим.	Структурная формула	Физические свойства

5	1		$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6) δ : 2,29-2,50 (2H, м), 3,55-4,10 (4H, м), 3,77 (6H, с), 5,40-5,55 (1H, м), 5,62-5,72 (1H, м), 6,10-6,20 (1H, м), 6,50-6,70 (1H, м), 6,64 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 5,90 (2H, д, $J=2,3$ Гц), 8,26 (1H, с). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419,0
10			
15	2		$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6) δ : 2,29-2,50 (2H, м), 3,55-4,10 (4H, м), 3,77 (6H, с), 5,40-5,55 (1H, м), 5,62-5,72 (1H, м), 6,10-6,20 (1H, м), 6,50-6,70 (1H, м), 6,64 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 6,90 (2H, д, $J=2,3$ Гц), 8,26 (1H, с). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419,0
20			
25	3		$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6) δ : 1,81 (1,5H, дд, $J=6,8, 1,6$ Гц), 1,85 (1,5H, дд, $J=6,8, 1,6$ Гц), 2,29-2,50 (2H, м), 3,56-3,92 (3,5H, м), 3,77 (6H, с), 4,02-4,10 (0,5H, М), 5,42-5,53 (1H, м), 6,26 (0,5H, дд, $J=15,1, 1,6$ Гц), 6,34 (0,5H, дд, $J=15,1, 1,6$ Гц), 6,60 (1H, т, $J=2,4$ Гц), 6,64-6,74 (1H, м), 6,91 (2H, д, $J=2,4$ Гц), 8,26 (0,5H, с), 8,27 (0,5H, с). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433,1
30			
35	4		$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6) δ : 2,06 (3H, с), 2,09 (3H, с), 2,20-2,45 (2H, м), 2,95 (1H, д, $J=5,9$ Гц), 2,99 (1H, д, $J=5,9$ Гц), 3,30-4,10 (4H, м), 5,30-5,50 (1H, м), 6,29 (0,5H, д, $J=15,0$ Гц), 6,38 (0,5H, д, $J=15,0$ Гц), 6,53-6,65 (3H, м), 6,84 (2H, с), 8,12 (1H, с). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476,1
40			
45	5		m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417,0

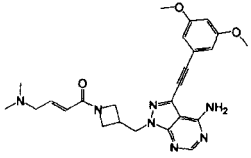
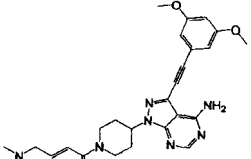
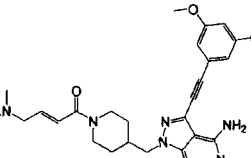
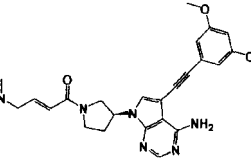
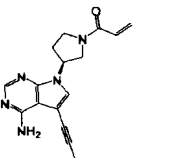
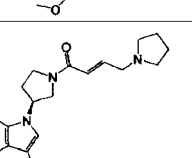
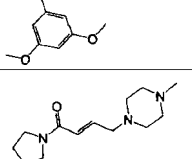
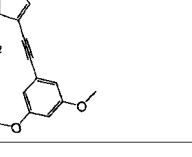
5	6		^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 2,37-2,68 (2H, м), 3,74-3,82 (2H, м), 3,82 (6H, с), 4,07-4,21 (2H, м), 5,11-5,19 (1H, м), 5,50-5,56 (1H, м), 5,58 (1H, т, $J=46,8$, 2,0 Гц), 5,85 (2H, с), 6,54 (1H, т, $J=2,0$ Гц), 6,74 (2H, д, $J=2,4$ Гц), 8,37 (1H, с). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 437,2
10	7		^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,70-1,80 (4H, м), 2,42-2,66 (6H, м), 3,20-3,32 (1H, м), 3,40-3,46 (1H, м), 3,76-3,82 (2H, м), 3,82 (6H, с), 3,91-4,15 (3H, м), 5,32-5,56 (3H, м), 5,91 (2H, с), 6,54 (1H, т, $J=2,0$ Гц), 6,73 (2H, д, $J=2,4$ Гц), 8,36 (1H, с). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 502,2
15	8		^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,42 (6H, т, $J=6,8$ Гц), 2,39-2,72 (2H, м), 3,71-3,84 (1H, м), 3,96-4,12 (3H, м), 4,03 (4H, кв, $J=6,8$ Гц), 5,48-5,76 (2H, м), 5,84 (2H, ушир.с), 6,38-6,56 (3H, м), 6,70-6,73 (2H, м), 8,36-8,38 (1H, м). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447,2
20	9		^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ : 3,78 (6H, с), 4,20-4,35 (1H, м), 4,40-4,50 (1H, м), 4,55-4,65 (1H, м), 4,70-4,80 (1H, м), 5,70-5,80 (2H, м), 6,16 (1H, дд, $J=17,1$, 2,1 Гц), 6,38 (1H, дд, $J=17,1$, 10,2 Гц), 6,61 (1H, т, $J=2,4$ Гц), 6,94 (2H, д, $J=2,4$ Гц), 8,26 (1H, с). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405,1
25	10		^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ : 3,73 (6H, с), 4,12-4,28 (3H, м), 4,35-4,50 (2H, м), 4,55-4,65 (1H, м), 5,55 (1H, ушир.с), 5,67 (1H, ушир.с), 6,56 (1H, с), 6,87 (2H, с), 8,40 (1H, с). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433,3
30	11		^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ : 1,32 (6H, с), 3,70 (6H, с), 4,14-4,19 (1H, м), 4,33-4,44 (2H, м), 4,57 (1H, т, $J=9,3$ Гц), 5,61-5,70 (2H, м), 6,53 (1H, с), 6,87 (2H, д, $J=2,2$ Гц), 8,18 (1H, с). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461,4
35	12		^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ : 2,08 (6H, с), 2,97 (2H, д, $J=6,2$ Гц), 3,72 (6H, д, $J=3,7$ Гц), 4,15-4,25 (1H, м), 4,30-4,48 (2H, м), 4,67 (1H, т, $J=9,0$ Гц), 5,60-5,70 (1H, м), 6,11 (1H, д, $J=15,0$ Гц), 6,55-6,61 (2H, м), 6,88 (2H, д, $J=1,8$ Гц), 8,20 (1H, с). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462,1

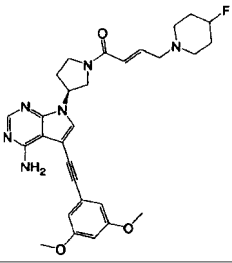
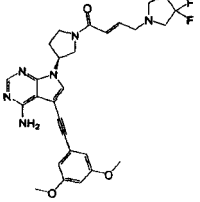
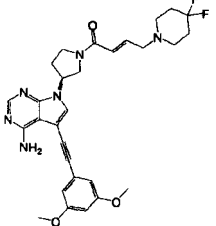
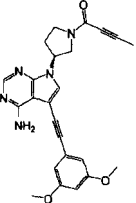
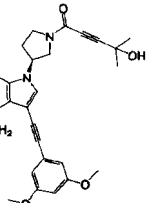
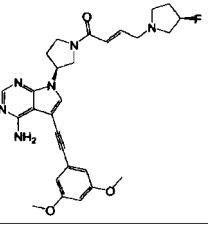
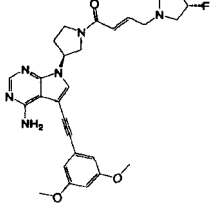
45

5	13		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 0,00-0,03 (2H, м), 0,12-0,18 (2H, м), 1,84-1,90 (1H, м), 3,59 (6H, с), 4,04-4,09 (1H, м), 4,22 (1H, т, J=9,3 Гц), 4,32-4,38 (1H, м), 4,52 (1H, т, J=8,4 Гц), 5,48-5,54 (1H, м), 5,93 (1H, д, J=15,4 Гц), 6,41 (1H, т, J=2,3 Гц), 6,54 (1H, дт, J=15,4, 5,5 Гц), 6,75 (2H, д, J=2,3 Гц), 8,07 (1H, с). m/z [M+H] ⁺ 474,2
10	14		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 0,98 (6H, д, J=6,2 Гц), 2,70-2,76 (1H, м), 3,79 (6H, с), 4,24-4,29 (1H, м), 4,43 (1H, т, J=9,3 Гц), 4,54-4,58 (1H, м), 4,72 (1H, т, J=8,6 Гц), 5,70-5,74 (1H, м), 6,17 (1H, д, J=15,4 Гц), 6,61 (1H, т, J=2,5 Гц), 6,68-6,80 (1H, м), 6,95 (2H, д, J=2,5 Гц), 8,33 (1H, с). m/z [M+H] ⁺ 476,2
15	15		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 0,98 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,13 (3H, с), 2,36 (2H, кв, J=7,1 Гц), 3,11 (2H, д, J=6,2 Гц), 3,79 (6H, с), 4,23-4,30 (1H, м), 4,43 (1H, т, J=9,2 Гц), 4,50-4,58 (1H, м), 4,73 (1H, т, J=8,8 Гц), 5,70-5,74 (1H, м), 6,18 (1H, д, J=15,4 Гц), 6,60-6,70 (2H, м), 6,95 (2H, д, J=2,6 Гц), 8,28 (1H, с). m/z [M+H] ⁺ 476,2
20	16		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 1,50-1,70 (4H, м), 2,02-2,10 (2H, м), 3,08-3,15 (1H, м), 3,20-3,25 (2H, м), 3,79 (6H, с), 4,24-4,29 (1H, м), 4,42 (1H, т, J=9,0 Гц), 4,53-4,58 (1H, м), 4,72 (1H, т, J=8,6 Гц), 5,70-5,74 (1H, м), 6,13 (1H, д, J=15,4 Гц), 6,61 (1H, т, J=2,3 Гц), 6,67-6,74 (1H, м), 6,95 (2H, д, J=2,3 Гц), 8,27 (1H, с). m/z [M+H] ⁺ 488,1
25	17		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 0,96 (6H, т, J=7,1 Гц), 2,42-2,49 (4H, м), 3,19 (2H, д, J=4,8 Гц), 3,79 (6H, с), 4,25-4,30 (1H, м), 4,43 (1H, т, J=9,2 Гц), 4,52-4,57 (1H, м), 4,73 (1H, т, J=8,6 Гц), 5,69-5,74 (1H, м), 6,19 (1H, д, J=15,4 Гц), 6,60-6,72 (2H, м), 6,95 (2H, д, J=2,2 Гц), 8,26 (1H, с). m/z [M+H] ⁺ 490,2
30	18		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 1,07 (9H, с), 3,78 (6H, с), 4,24-4,29 (1H, м), 4,43 (1H, т, J=9,5 Гц), 4,50-4,60 (1H, м), 4,72 (1H, т, J=8,2 Гц), 5,68-5,75 (1H, м), 6,21 (1H, д, J=15,4 Гц), 6,61 (1H, т, J=2,3 Гц), 6,70-6,77 (1H, м), 6,94 (2H, д, J=2,3 Гц), 8,26 (1H, с). m/z [M+H] ⁺ 490,2
35	19		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 0,94 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,09 (3H, с), 2,73-2,80 (1H, м), 3,13 (2H, д, J=5,1 Гц), 3,78 (6H, с), 4,24-4,29 (1H, м), 4,40-4,45 (1H, м), 4,53-4,57 (1H, м), 4,70-4,74 (1H, т, J=8,4 Гц), 5,69-5,73 (1H, м), 6,17 (1H, д, J=15,4 Гц), 6,60-6,67 (2H, м), 6,95 (2H, д, J=2,2 Гц), 8,32 (1H, с). m/z [M+H] ⁺ 490,2
40	20		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 1,36-1,50 (6H, м), 2,32 (4H, ушир.с), 3,05 (2H, д, J=6,2 Гц), 3,78 (6H, с), 4,24-4,30 (1H, м), 4,42 (1H, т, J=9,5 Гц), 4,53-4,57 (1H, м), 4,72 (1H, т, J=8,8 Гц), 5,68-5,74 (1H, м), 6,16 (1H, д, J=15,4 Гц), 6,60-6,68 (2H, м), 6,94 (2H, д, J=2,2 Гц), 8,29 (1H, с). m/z [M+H] ⁺ 502,2

5	21		$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6) δ : 2,31-2,39 (4H, м), 3,10 (2H, д, $J=5,5$ Гц), 3,50-3,60 (4H, м), 3,78 (6H, с), 4,23-4,31 (1H, м), 4,43 (1H, т, $J=9,2$ Гц), 4,45-4,58 (1H, м), 4,73 (1H, т, $J=8,8$ Гц), 5,67-5,75 (1H, м), 6,20 (1H, д, $J=15,0$ Гц), 6,61-6,70 (2H, м), 6,94 (2H, д, $J=1,8$ Гц), 8,26 (1H, с). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 504,1
10	22		$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6) δ : 1,75-1,95 (1H, м), 2,07-2,15 (1H, м), 2,32-2,83 (4H, м), 3,20-3,25 (2H, м), 3,78 (6H, с), 4,25-4,30 (1H, м), 4,43 (1H, т, $J=9,3$ Гц), 4,55-4,60 (1H, м), 4,73 (1H, т, $J=8,8$ Гц), 5,09-5,13 (0,5H, м), 5,22-5,27 (0,5H, м), 5,69-5,73 (1H, м), 6,19 (1H, д, $J=15,4$ Гц), 6,60-6,72 (2H, м), 6,95 (2H, д, $J=2,2$ Гц), 8,37 (1H, с). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 506,1
15	23		$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6) δ : 1,75-1,95 (1H, м), 2,07-2,15 (1H, м), 2,32-2,83 (4H, м), 3,20-3,25 (2H, м), 3,78 (6H, с), 4,25-4,30 (1H, м), 4,43 (1H, т, $J=9,3$ Гц), 4,55-4,60 (1H, м), 4,73 (1H, т, $J=8,8$ Гц), 5,09-5,13 (0,5H, м), 5,22-5,27 (0,5H, м), 5,69-5,73 (1H, м), 6,19 (1H, д, $J=15,4$ Гц), 6,60-6,72 (2H, м), 6,95 (2H, д, $J=2,2$ Гц), 8,37 (1H, с). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 506,1
20	24		$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6) δ : 1,31 (6H, т, $J=7,0$ Гц), 4,04 (4H, кв, $J=7,0$ Гц), 4,30 (1H, дд, $J=10,5, 5,4$ Гц), 4,41-4,48 (1H, м), 4,58 (1H, дд, $J=9,3, 5,4$ Гц), 4,71-4,78 (1H, м), 5,68-5,76 (2H, м), 6,16 (1H, дд, $J=17,0, 2,1$ Гц), 6,38 (1H, дд, $J=17,0, 10,4$ Гц), 6,57 (1H, т, $J=2,2$ Гц), 6,90 (2H, д, $J=2,2$ Гц), 8,26 (1H, с). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433,2
25	25		$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6) δ : 1,31 (6H, т, $J=7,1$ Гц), 2,14 (6H, с), 3,00-3,05 (2H, м), 4,04 (4H, кв, $J=7,1$ Гц), 4,27 (1H, дд, $J=10,4, 5,0$ Гц), 4,39-4,46 (1H, м), 4,55 (1H, дд, $J=9,3, 5,4$ Гц), 4,68-4,76 (1H, м), 5,66-5,75 (1H, м), 6,13-6,20 (1H, м), 6,54-6,69 (2H, м), 6,87-6,91 (2H, м), 8,25 (1H, с). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 490,2
30	26		$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6) δ : 1,57-1,92 (2H, м), 2,64-2,85 (1H, м), 3,10-3,65 (4H, м), 3,72 (6H, с), 4,28-4,35 (2H, м), 5,53-5,59 (1H, м), 5,95-6,06 (1H, м), 6,38-6,55 (2H, м), 6,83-6,86 (2H, м), 8,16-8,19 (1H, м). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433,1

5	27		^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 1,55-2,32 (4H, м), 2,87-4,71 (5H, м), 3,78 (6H, м), 5,50-5,75 (1H, м), 6,05-6,20 (1H, м), 6,61 (1H, т, J=2,2 Гц), 6,65-6,91 (1H, м), 6,91 (2H, д, J=2,2 Гц), 8,27 (1H, с). m/z [M+H] $^+$ 433,1
10	28		^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 2,48-2,50 (2H, м), 3,27-4,35 (11H, м), 4,89 (0,5H, т, J=5,7 Гц), 5,02 (0,5H, т, J=5,7 Гц), 5,28-5,37 (1H, м), 5,66-5,71 (1H, м), 6,13-6,20 (1H, м), 6,60 (1H, т, J=2,3 Гц), 6,93 (2H, д, J=2,3 Гц), 8,26 (1H, с). m/z [M+H] $^+$ 449,1
15	29		^1H ЯМР (CDCl $_3$) δ : 3,20-3,35 (1H, м), 3,81 (6H, с), 3,91-4,02 (1H, м), 4,14-4,38 (3H, м), 4,58-4,70 (2H, м), 5,66 (1H, д, J=10,5 Гц), 5,85-6,05 (2H, м), 6,16 (1H, дд, J=17,0, 10,4 Гц), 6,33 (1H, д, J=17,1 Гц), 6,54 (1H, с), 6,74 (2H, дд, J=3,3, 2,6 Гц), 8,35 (1H, с). m/z [M+H] $^+$ 419,1
20	30		m/z [M+H] $^+$ 419,2
25	31		^1H ЯМР (CDCl $_3$) δ : 2,08-2,10 (2H, м), 2,20-2,30 (4H, м), 2,81-2,98 (1H, м), 3,22-3,40 (1H, м), 3,82 (6H, с), 4,15-4,25 (1H, м), 4,80-4,88 (1H, м), 4,96-5,04 (1H, м), 5,72 (1H, дд, J=10,8, 2,0 Гц), 6,30 (1H, дд, J=16,8, 2,0 Гц), 6,54 (1H, т, J=2,0 Гц), 6,61 (1H, дд, J=17,2, 10,8 Гц), 6,73 (2H, д, J=2,4 Гц), 8,42 (1H, с). m/z [M+H] $^+$ 433,2
30	32		^1H ЯМР (CDCl $_3$) δ : 2,34-2,42 (1H, м), 2,80-3,10 (2H, м), 3,82 (6H, с), 4,05-4,20 (2H, м), 4,20-4,50 (1H, м), 4,70-4,95 (1H, м), 5,30-5,40 (1H, м), 5,75-5,80 (1H, м), 5,98 (2H, ушпир.с), 6,40-6,50 (1H, м), 6,54 (1H, с), 6,70-6,73 (2H, м), 8,38 (1H, м). m/z [M+H] $^+$ 443,1
35	33		m/z [M+H] $^+$ 447,2
40	34		^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 3,77 (6H, с), 5,50 (2H, с), 5,72 (1H, дд, J=10,2, 2,1 Гц), 6,22 (1H, дд, J=17,1, 2,1 Гц), 6,38 (1H, дд, J=17,1, 10,2 Гц), 6,59 (1H, т, J=2,3 Гц), 6,90 (2H, д, J=2,3 Гц), 7,00 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,29 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,45 (1H, с), 7,63-7,66 (1H, м), 8,28 (1H, с), 10,12 (1H, с). m/z [M+H] $^+$ 455,2

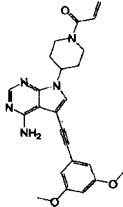
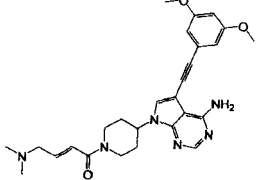
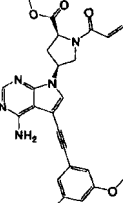
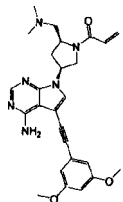
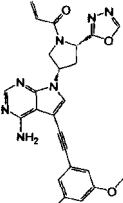
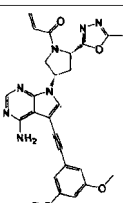
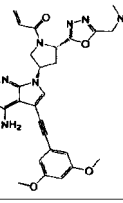
5	35		m/z [M+H] ⁺ 476,2
10	36		¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 2,09 (2H, д, J=10,7 Гц), 2,29 (8H, м), 2,80-2,98 (1H, м), 3,12 (2H, д, J=4,9 Гц), 3,19-3,40 (1H, м), 3,81 (6H, с), 4,12-4,32 (1H, м), 4,74-4,90 (1H, м), 4,94-4,96 (1H, м), 5,74-5,85 (2H, м), 6,43-6,55 (2H, м), 6,73 (2H, с), 6,80-6,80 (1H, м), 8,37 (1H, с). m/z [M+H] ⁺ 490,2
15	37		m/z [M+H] ⁺ 504,2
20	38		¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 2,13 (3H, с), 2,17 (3H, с), 2,29-2,49 (2H, м), 3,01 (1H, д, J=6,3 Гц), 3,06 (1H, д, J=6,3 Гц), 3,40-4,10 (4H, м), 3,76 (6H, м), 5,23-5,37 (1H, м), 6,36 (0,5H, д, J=15,0 Гц), 6,43 (0,5H, д, J=15,0 Гц), 6,54 (1H, т, J=2,2 Гц), 6,60-6,69 (1H, м), 6,74 (2H, д, J=2,2 Гц), 7,71 (0,5H, с), 7,76 (0,5H, с), 8,16 (1H, т, J=2,2 Гц). m/z [M+H] ⁺ 475,1
25	39		¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 2,30-2,50 (2H, м), 3,40-4,15 (4H, м), 3,77 (6H, м), 5,20-5,40 (1H, м), 5,60-5,80 (1H, м), 6,10-6,20 (1H, м), 6,54 (1H, с), 6,54-6,74 (1H, м), 6,74 (2H, с), 7,72 (0,5H, с), 7,76 (0,5H, с), 8,18 (1H, с). m/z [M+H] ⁺ 418,0
30	40		¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 1,62-1,72 (4H, м), 2,28-2,51 (6H, м), 3,17 (1H, д, J=5,9 Гц), 3,21 (1H, д, J=5,9 Гц), 3,52-3,90 (9,5H, м), 4,02-4,12 (0,5H, м), 5,20-5,35 (1H, м), 6,30-6,45 (1H, м), 6,53 (1H, т, J=2,4 Гц), 6,60-6,80 (3H, м), 7,71 (0,5H, с), 7,75 (0,5H, с), 8,17 (0,5H, с), 8,18 (0,5H, м). m/z [M+H] ⁺ 501,1
35	41		¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 2,15 (1,5H, с), 2,17 (1,5H, с), 2,18-2,42 (10H, м), 3,05 (1H, д, J=6,2 Гц), 3,10 (1H, д, J=6,2 Гц), 3,47-3,94 (9,5H, м), 4,02-4,10 (0,5H, м), 5,22-5,38 (1H, м), 6,32-6,45 (1H, м), 6,54 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,57-6,70 (1H, м), 6,74 (2H, д, J=1,5 Гц), 7,70 (0,5H, с), 7,75 (0,5H, с), 8,14-8,17 (1H, м). m/z [M+H] ⁺ 530,2
40	42		¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 1,32-1,42 (2H, м), 1,60-1,75 (2H, м), 1,95-2,06 (2H, м), 2,29-2,52 (2H, м), 2,60-2,70 (2H, м), 3,04 (1H, д, J=6,2 Гц), 3,08 (1H, д, J=6,2 Гц), 3,35-3,94 (10,5H, м), 4,05-4,10 (0,5H, м), 5,23-5,37 (1H, м), 6,34 (0,5H, д, J=15,4 Гц), 6,41 (0,5H, д, J=15,4 Гц), 6,53 (1H, т, J=2,4 Гц), 6,59-6,68 (1H, м), 6,74 (2H, д, J=1,5 Гц), 7,71 (0,5H, с), 7,75 (0,5H, с), 8,15-8,17 (1H, м). m/z [M+H] ⁺ 531,1

5	43		$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) δ : 1,60-1,90 (4H, м), 2,20-2,50 (6H, м), 3,07 (1H, д, $J=6,1$ Гц), 3,12 (1H, д, $J=6,1$ Гц), 3,52-3,89 (9,5H, м), 4,03-4,10 (0,5H, м), 4,55-4,80 (1H, м), 5,20-5,40 (1H, м), 6,35-6,46 (1H, м), 6,53 (1H, т, $J=2,2$ Гц), 6,55-6,70 (1H, м), 6,74 (2H, д, $J=2,2$ Гц), 7,71 (0,5H, с), 7,76 (0,5H, с), 8,17 (0,5H, с), 8,18 (0,5H, м). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 533,1
10	44		$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) δ : 2,18-2,54 (2H, м), 2,66-2,93 (4H, м), 3,18-3,24 (2H, м), 3,65-3,93 (9,5H, м), 4,04-4,10 (0,5H, м), 5,24-5,38 (1H, м), 6,35-6,50 (1H, м), 6,53 (3H, т, $J=2,2$ Гц), 6,59-6,69 (1H, м), 6,74 (2H, д, $J=2,2$ Гц), 7,71 (0,5H, с), 7,76 (0,5H, с), 8,17 (0,5H, с), 8,18 (0,5H, м). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 537,1
15	45		$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) δ : 1,88-2,02 (4H, м), 2,42-2,54 (6H, м), 3,15 (1H, д, $J=6,1$ Гц), 3,20 (1H, д, $J=6,1$ Гц), 3,49-3,92 (9,5H, м), 4,05-4,10 (0,5H, м), 5,22-5,38 (1H, м), 6,38-6,48 (1H, м), 6,54 (1H, т, $J=2,4$ Гц), 6,60-6,70 (1H, м), 6,74 (2H, д, $J=2,4$ Гц), 7,71 (0,5H, с), 7,76 (0,5H, с), 8,17 (0,5H, с), 8,18 (0,5H, м). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 551,1
20	46		$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) δ : 1,97 (1,5H, с), 2,04 (1,5H, с), 2,37-2,43 (2H, м), 2,97-3,89 (9,5H, м), 4,05-4,12 (0,5H, м), 5,25-5,35 (1H, м), 6,54 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 6,74 (2H, д, $J=2,4$ Гц), 7,74 (0,5H, с), 7,76 (0,5H, с), 8,16 (0,5H, с), 8,17 (0,5H, с). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430,1
30	47		$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) δ : 1,30 (3H, с), 1,37 (3H, с), 2,30-2,50 (2H, с), 3,06-4,10 (4H, м), 3,70 (6H, с), 5,20-5,35 (1H, м), 5,56 (0,5H, с), 5,64 (0,5H, с), 6,47 (1H, с), 6,68 (2H, д, $J=2,2$ Гц), 7,70 (0,5H, с), 7,73 (0,5H, с), 8,10 (0,5H, с), 8,11 (0,5H, м). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474,4
35	48		$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) δ : 1,76-2,85 (8H, м), 3,16-4,08 (12H, м), 5,05-5,38 (2H, м), 6,35-6,48 (1H, м), 6,53 (1H, т, $J=2,3$ Гц), 6,62-6,72 (1H, м), 6,74 (2H, д, $J=2,3$ Гц), 7,71 (0,5H, с), 7,76 (0,5H, с), 8,17 (0,5H, с), 8,18 (0,5H, м). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 519,1
40	49		$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) δ : 1,76-2,85 (8H, м), 3,16-4,08 (12H, м), 5,05-5,38 (2H, м), 6,35-6,48 (1H, м), 6,53 (1H, т, $J=2,3$ Гц), 6,62-6,72 (1H, м), 6,74 (2H, д, $J=2,3$ Гц), 7,71 (0,5H, с), 7,76 (0,5H, с), 8,17 (0,5H, с), 8,18 (0,5H, м). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 519,1

45

5	50		$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) δ : 1,20-1,50 (6H, м), 2,19-2,43 (6H, м), 2,96 (1H, д, J=6,2 Гц), 3,00 (1H, д, J=5,5 Гц), 3,31-4,02 (4H, м), 3,73 (6H, с), 5,15-5,30 (1H, м), 6,31 (1H, дд, J=28,7, 15,0 Гц), 6,47 (1H, д, J=2,1 Гц), 6,50-6,65 (1H, м), 6,66 (2H, д, J=2,1 Гц), 7,63 (0,5H, с), 7,68 (0,5H, с), 8,10 (1H, с). m/z [M+H] $^+$ 515,1
10	51		$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) δ : 3,76 (6H, с), 4,20-4,27 (1H, м), 4,30-4,39 (1H, м), 4,50-4,60 (1H, м), 4,62-4,68 (1H, м), 5,50-5,60 (1H, м), 5,64 (1H, дд, J=10,3, 2,3 Гц), 6,08 (1H, дд, J=16,9, 2,3 Гц), 6,29 (1H, дд, J=16,9, 10,3 Гц), 6,47 (1H, т, J=2,1 Гц), 6,67 (2H, д, J=2,1 Гц), 7,98 (1H, с), 8,09 (1, с). m/z [M+H] $^+$ 404,0
15	52		$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) δ : 2,72 (6H, с), 3,76 (6H, с), 3,84 (2H, д, J=6,8 Гц), 4,30-4,35 (1H, м), 4,44 (1H, т, J=9,5 Гц), 4,60-4,75 (2H, м), 5,50-5,60 (1H, м), 6,42 (1H, д, J=15,4 Гц), 6,54 (1H, т, J=2,4 Гц), 6,59-6,67 (1H, м), 6,73 (2H, д, J=2,4 Гц), 8,03 (1H, с), 8,15 (1H, с). m/z [M+H] $^+$ 461,1
20	53		$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) δ : 1,69 (4H, ушир.с), 2,35-2,55 (4H, м), 3,22 (2H, ушир.с), 3,76 (6H, с), 4,25-4,45 (2H, м), 4,55-4,75 (2H, м), 5,49-5,59 (1H, т, м), 6,15 (1H, д, J=15,5 Гц), 6,54 (1H, т, J=2,3 Гц), 6,66 (1H, дт, J=15,5, 6,0 Гц), 6,74 (2H, д, J=2,3 Гц), 8,05 (1H, с), 8,15 (1H, с). m/z [M+H] $^+$ 487,1
25	54		$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) δ : 2,01 (3H, с), 3,77 (6H, с), 4,25-4,41 (1H, м), 4,38 (1H, т, J=9,3 Гц), 4,52-4,63 (2H, м), 5,52-5,57 (1H, м), 6,54 (1H, т, J=2,2 Гц), 6,74 (2H, д, J=2,2 Гц), 8,03 (1H, с), 8,16 (1H, с). m/z [M+H] $^+$ 416,4
30	55		$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) δ : 1,94-2,00 (2H, м), 3,11-3,15 (6H, т, J=7,0 Гц), 3,77 (6H, с), 4,25-4,28 (1H, м), 4,39 (1H, т, J=9,3 Гц), 4,58-4,75 (2H, м), 5,50-5,58 (1H, м), 6,07 (1H, д, J=15,4 Гц), 6,50-6,58 (2H, м), 6,74 (2H, д, J=2,6 Гц), 8,05 (1H, с), 8,15 (1H, с). m/z [M+H] $^+$ 473,1
35	56		$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) δ : 0,98 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,13 (3H, с), 2,35 (2H, кв, J=7,2 Гц), 3,10 (2H, д, J=6,2 Гц), 3,77 (6H, с), 4,24-4,29 (1H, м), 4,40 (1H, т, J=9,5 Гц), 4,65-4,75 (2H, м), 5,53-5,57 (1H, м), 6,15 (1H, д, J=15,4 Гц), 6,54 (1H, т, J=2,5 Гц), 6,64 (1H, дт, J=15,4, 6,1 Гц), 6,74 (2H, д, J=2,5 Гц), 8,05 (1H, с), 8,15 (1H, с). m/z [M+H] $^+$ 475,1
40			
45			

5	57		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 0,95 (3H, д, J=6,6 Гц), 1,14 (3H, д, J=6,6 Гц), 3,05-3,15 (1H, м), 3,64 (2H, д, J=5,9 Гц), 3,77 (6H, с), 4,22-4,70 (4H, м), 5,50-5,60 (1H, м), 6,25-6,36 (1H, м), 6,52-6,57 (1H, м), 6,63-6,70 (1H, м), 6,73-6,79 (2H, м), 8,02 (0,5H, с), 8,04 (0,5H, с), 8,16 (1H, с). m/z [M+H] ⁺ 475,1
10	58		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 0,94 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,09 (3H, с), 2,74-2,80 (1H, м), 3,13 (2H, д, J=5,1 Гц), 3,77 (6H, с), 4,24-4,29 (1H, м), 4,40 (1H, т, J=9,2 Гц), 4,63-4,72 (1H, м), 5,53-5,57 (1H, м), 6,15 (1H, д, J=15,3 Гц), 6,54 (1H, т, J=2,2 Гц), 6,62 (2H, дт, J=15,3, 6,0 Гц), 6,74 (2H, д, J=2,2 Гц), 8,05 (1H, с), 8,15 (1H, с). m/z [M+H] ⁺ 489,2
15	59		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 0,95 (6H, т, J=7,1 Гц), 2,45 (4H, кв, J=7,1 Гц), 3,18 (2H, д, J=5,9 Гц), 3,76 (6H, с), 4,25-4,29 (1H, м), 4,40 (1H, т, J=9,5 Гц), 4,57-4,59 (1H, м), 4,68 (1H, т, J=8,8 Гц), 5,52-5,70 (1H, м), 6,17 (1H, д, J=15,0 Гц), 6,53-6,56 (1H, м), 6,66 (1H, дт, J=15,0, 6,1 Гц), 6,74-6,75 (2H, м), 8,06 (1H, с), 8,15 (1H, с). m/z [M+H] ⁺ 489,2
20	60		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 2,18 (3H, с), 3,15 (2H, д, J=5,5 Гц), 3,22 (3H, с), 3,77 (6H, с), 4,25-4,30 (1H, м), 4,40 (1H, т, J=9,7 Гц), 4,55-4,75 (2H, м), 5,51-5,59 (1H, м), 6,17 (1H, д, J=15,4 Гц), 6,54 (1H, т, J=2,4 Гц), 6,63 (1H, дт, J=15,4, 6,0 Гц), 6,74 (2H, д, J=2,4 Гц), 8,05 (1H, с), 8,15 (1H, с). m/z [M+H] ⁺ 505,1
25	61		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 1,30-1,42 (2H, м), 1,65-1,75 (2H, м), 2,03 (2H, т, J=10,3 Гц), 2,62-2,70 (2H, м), 3,06 (2H, д, J=5,1 Гц), 3,77 (6H, с), 4,22-4,30 (1H, м), 4,40 (1H, т, J=9,2 Гц), 4,55-4,72 (2H, м), 5,52-5,58 (1H, м), 6,13 (1H, д, J=15,0 Гц), 6,54 (1H, т, J=2,3 Гц), 6,58-6,65 (1H, м), 6,74 (2H, д, J=2,3 Гц), 8,06 (1H, с), 8,15 (1H, с). m/z [M+H] ⁺ 517,1
35	62		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 1,48-1,58 (1H, м), 1,92-2,00 (1H, м), 2,31-2,71 (4H, м), 3,19 (2H, ушир.с), 3,77 (6H, с), 4,15-4,30 (2H, м), 4,35-4,44 (1H, м), 4,55-4,72 (2H, м), 5,50-5,60 (1H, м), 6,15 (1H, д, J=15,4 Гц), 6,54 (1H, т, J=2,2 Гц), 6,60-6,70 (1H, м), 6,75 (2H, д, J=2,2 Гц), 8,05 (1H, с), 8,15 (1H, д, J=1,8 Гц). m/z [M+H] ⁺ 503,1
40	63		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 1,48-1,58 (1H, м), 1,92-2,00 (1H, м), 2,31-2,71 (4H, м), 3,19 (2H, ушир.с), 3,77 (6H, с), 4,15-4,30 (2H, м), 4,35-4,44 (1H, м), 4,55-4,72 (2H, м), 5,50-5,60 (1H, м), 6,15 (1H, д, J=15,4 Гц), 6,54 (1H, т, J=2,2 Гц), 6,60-6,70 (1H, м), 6,75 (2H, д, J=2,2 Гц), 8,05 (1H, с), 8,15 (1H, д, J=1,8 Гц). m/z [M+H] ⁺ 503,1

5	64		^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,67-2,22 (4H, м), 2,71-2,95 (1H, м), 3,19-3,35 (1H, м), 3,81 (6H, с), 4,09-4,25 (1H, м), 4,83-4,95 (2H, м), 5,61-5,78 (3H, м), 6,28-6,68 (5H, м), 7,24 (1H, с), 8,31 (1H, с). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432,2
10	65		^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,65-2,00 (4H, м), 2,29 (6H, с), 2,77-2,92 (1H, м), 3,12 (2H, д, $J=5,9$ Гц), 3,22-3,38 (1H, м), 3,81 (6H, с), 4,14-4,30 (1H, м), 4,85-4,97 (2H, м), 5,66 (2H, ушир.с), 6,44-6,55 (2H, м), 6,65 (2H, д, $J=2,2$ Гц), 6,84-6,95 (1H, м), 7,24 (1H, с), 8,31 (1H, с). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489,2
15	66		^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 2,37-2,48 (1H, м), 2,82-2,93 (1H, м), 3,41-3,52 (1H, м), 3,82 (9H, с), 3,86-3,95 (1H, м), 4,25-4,38 (1H, м), 4,69 (1H, т, $J=8,3$ Гц), 5,43-5,56 (1H, м), 5,65-5,83 (2H, м), 6,36-6,50 (3H, м), 6,65 (2H, д, $J=2,0$ Гц), 7,37 (1H, с), 8,30 (1H, с). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476,2
20	67		m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475,2
25	68		^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 2,75-2,95 (1H, м), 2,99-3,15 (1H, м), 3,82 (6H, с), 4,00 (1H, т, $J=9,8$ Гц), 4,32-4,50 (1H, м), 5,44-5,85 (5H, м), 6,44 (2H, д, $J=5,9$ Гц), 6,49 (1H, т, $J=2,2$ Гц), 6,66 (2H, д, $J=2,2$ Гц), 7,44 (1H, ушир.с), 8,30 (1H, с), 8,40 (1H, с). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486,1
30	69		m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 500,2
35	70		^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 2,36 (6H, ушир.с), 2,69-2,90 (1H, м), 2,94-3,10 (1H, м), 3,69-3,80 (2H, м), 3,82 (6H, с), 3,92-4,05 (1H, м), 4,32-4,47 (1H, м), 5,39-5,83 (5H, м), 6,35-6,47 (2H, м), 6,49 (1H, т, $J=2,1$ Гц), 6,65 (2H, д, $J=2,2$ Гц), 7,44 (1H, ушир.с), 8,30 (1H, с). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 543,2
40			

45

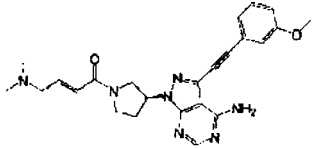
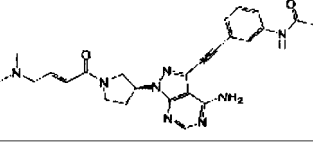
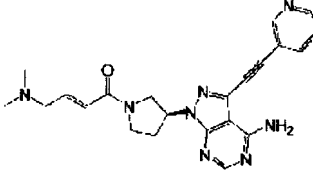
5	71		¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 2,30 (6H, д, J=7,6 Гц), 2,35-2,68 (3H, м), 2,77-2,92 (1H, м), 3,14 (3H, д, J=79,5 Гц), 3,31-3,47 (1H, м), 3,69-3,81 (1H, м), 3,82 (6H, с), 3,95 (2H, кв, J=9,9 Гц), 4,35 (1H, т, J=8,9 Гц), 5,08 (1H, т, J=7,3 Гц), 5,50-5,79 (4H, м), 6,37-6,52 (3H, м), 6,65 (2H, т, J=2,2 Гц), 7,59 (1H, д, J=28,0 Гц), 8,30 (1H, с). m/z [M+H] ⁺ 546,3
10	72		m/z [M+H] ⁺ 503,3
15	73		¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 2,21-2,44 (2H, м), 3,34-3,87 (9,5H, м), 4,00-4,10 (0,5H, м), 5,02-5,18 (1H, м), 5,58-5,68 (1H, м), 5,88 (2H, ушир.с), 6,05-6,18 (1H, м), 6,45-6,65 (4H, м), 6,82-6,88 (1H, м), 7,60-7,63 (2H, м). m/z [M+H] ⁺ 417,5

25

Таблица 2

Соед. ссыльного примера	Структурная формула	Физические свойства
1		m/z [M+H] ⁺ 441,2
2		m/z [M+H] ⁺ 289,1
3		m/z [M+H] ⁺ 421,2
4		m/z [M+H] ⁺ 500,3

45

5		m/z [M+H] ⁺ 446,2
6		m/z [M+H] ⁺ 473,2
7		m/z [M+H] ⁺ 417,2

15 Пример испытаний 1

Измерение ингибиторного эффекта на активность киназы FGFR2

При установлении условий для измерения ингибиторного эффекта на активность киназы FGFR2 в качестве субстрата использовали FL-пептид 22 (Caliper Life Sciences, Inc.). Очищенный рекомбинантный белок FGFR2 человека, используемый в испытании, был приобретен у Carna Biosciences, Inc. При измерении ингибиторного эффекта соединений, сначала испытываемое соединение постепенно разбавляли диметилсульфоксидом (ДМСО) до концентрации в 20 раз выше конечной концентрации. Кроме того, в реакционный буфер добавляли очищенный человеческий белок FGFR2, FL-пептид 22 (конечная концентрация: 1,5 мкМ), хлорид магния (конечная концентрация: 5 мМ), АТФ (конечная концентрация: 75 мкМ) и испытываемое соединение в растворе ДМСО (конечная концентрация ДМСО: 5%) (15 мМ Трис-НСl рН 7,5, 0,01% Tween-20, 2 мМ DTT) и смесь инкубировали при 25°C в течение 120 минут для осуществления киназной реакции. EDTA (конечная концентрация: 30 мМ), разбавленный буфером для разделения (Caliper Life Sciences, Inc.), добавляли к этой смеси для прекращения киназной реакции. В конце, с использованием LabChip (зарегистрированная торговая марка) системы 3000 (Caliper Life Sciences, Inc.; длина волны возбуждения: 488 нм, длина волны детекции: 530 нм), фосфорилированные пептиды и нефосфорилированные пептиды разделяли и измеряли количество каждого пептида. Уровень фосфорилирования определяли по количественному соотношению. Концентрация соединения, при которой фосфорилирование ингибируется на 50%, была определена как значение IC₅₀ (нМ).

Таблица 3 представляет результаты.

Результаты показали, что все соединения по настоящему изобретению, представленные испытываемыми соединениями, которые содержали диалкоксибензолэтильную группу и частичную структуру α,β-ненасыщенного амида, обнаружили высокий эффект ингибирования FGFR2. Наоборот, соединения ссылочных примеров, которые не содержат диалкоксибензолэтильную группу или частичную структуру α,β-ненасыщенного амида, показали удивительно низкий эффект ингибирования FGFR2.

Испытываемое соединение	Значение IC ₅₀ (нМ)
Соединение примера 1	2,4
Соединение примера 2	1,1
Соединение примера 5	1,1

	Соединение примера 8	6,9
	Соединение примера 9	1,1
	Соединение примера 10	1,2
	Соединение примера 12	2,2
5	Соединение примера 14	3,8
	Соединение примера 15	3,0
	Соединение примера 16	3,8
	Соединение примера 17	4,1
	Соединение примера 18	4,3
	Соединение примера 19	2,7
10	Соединение примера 20	3,3
	Соединение примера 22	5,6
	Соединение примера 23	6,8
	Соединение примера 24	7,2
	Соединение примера 28	3,7
	Соединение примера 29	9,3
15	Соединение примера 32	0,4
	Соединение примера 38	4,7
	Соединение примера 39	0,4
	Соединение примера 40	3,2
	Соединение примера 42	6,6
	Соединение примера 46	4,3
20	Соединение примера 47	2,0
	Соединение примера 48	6,8
	Соединение примера 49	7,0
	Соединение примера 50	5,8
	Соединение примера 51	<0,3
	Соединение примера 52	1,0
	Соединение примера 53	0,6
25	Соединение примера 55	2,5
	Соединение примера 56	1,5
	Соединение примера 57	1,5
	Соединение примера 59	1,2
	Соединение примера 60	1,5
30	Соединение примера 61	2,3
	Соединение примера 63	1,0
	Соединение примера 64	7,9
	Соединение примера 65	7,0
	Соединение примера 66	<0,3
	Соединение примера 68	1,2
	Соединение примера 69	8,8
35	Соединение примера 73	4,9
	Соединение ссылочного примера 1	280
	Соединение ссылочного примера 2	270
	Соединение ссылочного примера 3	190
	Соединение ссылочного примера 4	>10000
	Соединение ссылочного примера 5	190
40	Соединение ссылочного примера 6	110
	Соединение ссылочного примера 7	1600

Пример испытаний 2

Эффект ингибирования клеточного роста на клеточную линию гастрального рака человека с высокой экспрессией FGFR

45 Клетки OCUM-2MD3 гастрального рака человека, сверхэкспрессирующие FGFR2, субкультивировали ежедневно в минимальной эссенциальной среде Игла, модифицированной по способу Дульбекко (DMEM), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS), при плотности клеток не более чем 80%. Для того чтобы иницировать

испытание соединений для определения эффекта ингибирования клеточного роста, клетки OCUM-2MD3 суспендировали в вышеуказанной среде DMEM и высевали в 96-луночный плоскодонный планшет так, чтобы каждая лунка содержала 3000 клеток. Затем клетки культивировали в питательной среде в инкубаторе, содержащем 5% газообразный диоксид углерода, при 37°C в течение одного дня. На следующий день испытываемое соединение постепенно разбавляли при помощи ДМСО до концентрации в 100 раз выше, чем конечная концентрация. Раствор испытываемого соединения в ДМСО разбавляли средой, используемой для культивирования, и разбавленный раствор добавляли в каждую лунку планшета с клеточной культурой, так чтобы конечная концентрация ДМСО составляла 0,5%. Затем клетки культивировали в питательной среде в инкубаторе, содержащем 5% газообразный диоксид углерода, при 37°C в течение 72 часов. Количество клеток измеряли в момент добавления испытываемого соединения и 72 часа спустя после культивирования в питательной среде с использованием набора Cell Counting Kit-8 (изготовитель Dojindo Laboratories) в соответствии с протоколом, рекомендованным Dojindo Laboratories. Реагент из набора добавляли в каждый планшет и цветную реакцию осуществляли в инкубаторе, содержащем 5% газообразный диоксид углерода, при 37°C в течение заданного времени. После завершения реакции коэффициент поглощения при длине волны 450 нм измеряли при помощи устройства для считывания микропланшетов. Степень ингибирования клеточного роста рассчитывали по следующей формуле и определяли концентрацию испытываемого соединения, при которой получали 50% ингибирование роста клеток (GI₅₀ (нМ)). Таблица 4 представляет результаты.

Результаты показали, что все соединения по настоящему изобретению, представленные испытываемыми соединениями, показали высокий эффект ингибирования роста человеческой клеточной линии гастрального рака OCUM-2MD3.

$$\text{Степень ингибирования роста (\%)} = (C - T) / (C - C_0) \times 100$$

T: коэффициент поглощения в лунке, в которую добавляли испытываемое соединение

C: коэффициент поглощения в лунке, в которую не добавляли испытываемое соединение

C₀: коэффициент поглощения в лунке, измеренный перед добавлением соединения

Испытываемое соединение	GI ₅₀ (нМ)
Соединение примера 2	<4,6
Соединение примера 4	17
Соединение примера 8	5
Соединение примера 12	<4,6
Соединение примера 15	<4,6
Соединение примера 17	4,6
Соединение примера 19	<4,6
Соединение примера 24	13
Соединение примера 25	13
Соединение примера 28	5
Соединение примера 29	20
Соединение примера 32	<4,6
Соединение примера 39	<4,6
Соединение примера 40	7
Соединение примера 64	12
Соединение примера 65	13
Соединение примера 66	<4,6
Соединение примера 68	8
Соединение примера 73	7

Пример испытаний 3

Измерение ингибиторного эффекта на активность киназы FGFR1

При определении условий для измерения эффекта ингибирования активности киназы FGFR1, биотинилированный пептид (биотин-EEPLYWSFPAKKK) синтезировали для использования в качестве субстрата с использованием аминокислотной последовательности FL-пептид 22 (Caliper Life Sciences, Inc) с биотином. Очищенный рекомбинантный человеческий белок FGFR1, используемый в испытании, был приобретен у Carna Biosciences, Inc. При измерении ингибиторного эффекта соединений сначала испытываемое соединение постепенно разбавляли диметилсульфоксидом (ДМСО) до концентрации в 20 раз выше конечной концентрации. Далее очищенный человеческий белок FGFR1, пептидный субстрат (конечная концентрация: 250 нМ), хлорид магния (конечная концентрация: 5 мМ), АТФ (конечная концентрация: 190 мкМ) и раствор испытываемого соединения в ДМСО (конечная концентрация ДМСО: 5%) добавляли в реакционный буфер (15 мМ Трис-НСl рН 7,5, 0,01% Tween-20, 2 мМ DTT) и смесь инкубировали при 25°C в течение 120 минут для осуществления киназной реакции. К этой смеси добавляли EDTA до конечной концентрации 40 мМ для остановки реакции. Затем добавляли раствор для детекции, содержащий Eu-меченное анти-фосфорилированный тирозин антитело PT66 (Perkin Elmer) и SureLight APC-SA (Perkin Elmer), и полученную смесь оставляли выстаиваться при комнатной температуре в течение 2 часов или более. И, наконец, интенсивность флуоресценции при излучении возбуждающего света с длиной волны 337 нм измеряли при помощи PHERAstar FS (BMG LABTECH) при двух длинах волн 620 нм и 665 нм. Количество фосфорилирования определяли из соотношения интенсивности флуоресценции двух длин волн. Концентрацию соединения, при которой получали 50% ингибирование фосфорилирования, определяли как значение IC₅₀ (нМ). Таблица 5 представляет результаты.

Пример испытаний 4

Измерение ингибиторного эффекта на активность киназы FGFR3

Ингибиторный эффект соединений на активность киназы FGFR3 измеряли в соответствии со способом примера испытаний 3. Очищенный рекомбинантный человеческий белок FGFR3 был приобретен у Carna Biosciences, Inc. Конечная концентрация АТФ составляла 50 мкМ. Таблица 5 представляет результаты.

Пример испытаний 5

Измерение ингибиторного эффекта на активность киназы FGFR4

Ингибиторный эффект соединений на активность киназы FGFR4 измеряли в соответствии со способом примера испытаний 3. Очищенный рекомбинантный человеческий белок FGFR4 был приобретен у Carna Biosciences, Inc. Конечная концентрация АТФ составляла 200 мкМ. Таблица 5 представляет результаты.

Результаты примеров испытаний 3-5 показали, что все соединения по настоящему изобретению, представленные испытываемыми соединениями, демонстрируют высокое ингибирующее действие на FGFR1, FGFR3 и FGFR4 и служат в качестве ингибиторов pan-FGFR.

Таблица 5

Испытываемое соединение	Значение IC ₅₀ (нМ)		
	Пример испытаний 3	Пример испытаний 4	Пример испытаний 5
Соединение примера 2	3,6	0,5	3,4
Соединение примера 5	1,4	0,2	0,5
Соединение примера 9	3,2	0,3	4,9

Соединение примера 47	20	0,5	11
Соединение примера 51	1,2	0,1	1,7
Соединение примера 52	2,8	0,7	21
Соединение примера 62	3,1	0,7	19

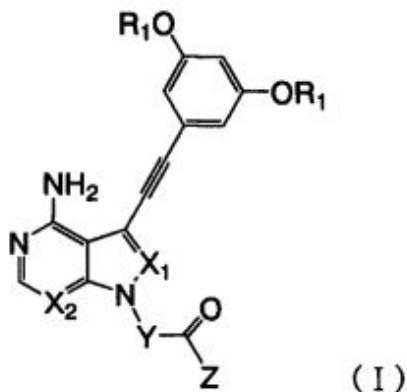
5

Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой (I)

10

15

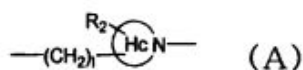


20

или его соль, где R₁ являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой C₁-C₆алкил;

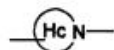
X₁ и X₂ независимо представляют собой N или CH;

Y представляет собой группу, представленную формулой (A)



25

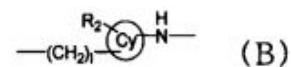
где двухвалентный фрагмент, представленный формулой



30

представляет собой C₃-C₁₀ двухвалентную гетероциклоалкиленовую группу, содержащую по меньшей мере один атом азота в кольце и дополнительно содержащую от 0 до 2 одинаковых или отличных друг от друга гетероатомов, выбранных из атомов кислорода и серы, в кольце,

группу, представленную формулой (B)



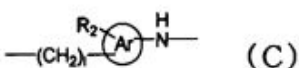
35

где двухвалентный фрагмент, представленный формулой



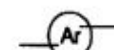
40

представляет собой C₃-C₁₀циклоалкиленовую группу, или группу, представленную формулой (C)



45

где двухвалентный фрагмент, представленный формулой



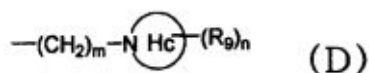
представляет собой C₆-C₁₂ариленовую группу;

R_2 представляет собой водород, C_2 - C_6 алкинил, $-C(=O)OR_x$, $-C(=O)N(R_x)(R_y)$, гидрокси- C_1 - C_6 алкил, ди(C_1 - C_6 алкил)амино- C_1 - C_6 алкил или моноциклическую или бициклическую C_2 - C_9 гетероарильную группу, содержащую от 1 до 3 одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы, необязательно содержащую R_3 ; и

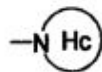
R_3 представляет собой C_1 - C_6 алкил или ди(C_1 - C_6 алкил)амино- C_1 - C_6 алкил;

Z представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ или $-C\equiv C-R_7$;

R_4 , R_5 и R_6 являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, необязательно содержащий R_8 , или группу, представленную формулой (D)



где одновалентный фрагмент, представленный формулой



представляет собой C_3 - C_{10} гетероциклоалкильную группу, содержащую по меньшей мере один атом азота в кольце и дополнительно содержащую от 0 до 2 одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из атомов кислорода и серы, в кольце,

R_7 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или гидрокси- C_1 - C_6 алкил;

R_8 представляет собой $-OR_x$ или $-N(R_x)(R_y)$;

R_9 представляет собой C_1 - C_6 алкил, галоген или $-OR_x$;

R_x и R_y являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, ди(C_1 - C_6 алкил)амино- C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси- C_1 - C_6 алкил;

l представляет собой целое число от 0 до 3;

m представляет собой целое число от 1 до 3; и

n представляет собой целое число от 0 до 2.

2. Соединение или его соль по п. 1, где в формуле (I) (1), когда X_2 представляет собой N, X_1 представляет собой N или CH, и (2), когда X_2 представляет собой CH, X_1 представляет собой CH.

3. Соединение или его соль по п. 1, где в формуле (I) 1 имеет значение 0 или 1.

4. Соединение или его соль по п. 1, где в формуле (I) (1), когда Y представляет собой группу, представленную формулой (A), группа, представленная формулой



представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил, и (2), когда Y представляет собой группу, представленную формулой (B), группа, представленная формулой



представляет собой циклопропил или циклобутил, и (3), когда Y представляет собой группу, представленную формулой (C), группа, представленная формулой



представляет собой фенилен.

5 5. Соединение или его соль по п. 1, где в формуле (I) (1), когда Y представляет собой группу, представленную формулой (A), Z представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ или $C\equiv C-R_7$, и (2), когда Y представляет собой группу, представленную формулой (B) или (C), Z представляет собой $C(R_4)=C(R_5)(R_6)$.

10 6. Соединение или его соль по п. 1, где в формуле (I) R_1 представляет собой метил или этил.

7. Соединение или его соль по п. 1, где в формуле (I) R_2 представляет собой C_2-C_6 алкинил, $-C(=O)OR_x$, гидроксид- C_1-C_4 алкил или моноциклическую или бициклическую C_2-C_9 гетероарильную группу, содержащую от 1 до 3 одинаковых или
15 разных гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы, необязательно содержащую R_3 .

8. Соединение или его соль по п. 1, где соединение выбирают из следующей группы соединений:

20 (1) (S)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он,

(2) (S)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ин-1-он,

(3) (S)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диэтоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он,

25 (4) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он,

(5) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-гидроксид-2-ин-1-он,

30 (6) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он,

(7) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(циклопропиламино)бут-2-ен-1-он,

(8) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(изопропиламино)бут-2-ен-1-он,

35 (9) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(этил(метил)амино)бут-2-ен-1-он,

(10) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(циклобутиламино)бут-2-ен-1-он,

(11) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(диэтиламино)бут-2-ен-1-он,

40 (12) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(трет-бутил амино)бут-2-ен-1-он,

(13) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(изопропил(метил)амино)бут-2-ен-1-он,

45 (14) 1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-он,

(15) (S)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он,

- (16) (R)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)-4-(3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он,
- (17) 1-((2S,4S)-4-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он,
- 5 (18) 1-(2S,4S)-4-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-этинилпирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он,
- (19) (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он,
- (20) (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-10 7-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он,
- (21) (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он,
- (22) (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-он,
- 15 (23) (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он,
- (24) (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-гидрокси-4-метилпент-2-ин-1-он,
- (25) 1-((S)-3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-20 7-ил)пирролидин-1-ил)-4-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он,
- (26) (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-ил)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-он,
- (27) 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он,
- 25 (28) 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он,
- (29) 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он,
- (30) 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(азетидин-1-ил)бут-2-ен-1-он,
- 30 (31) 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(этил(метил)амино)бут-2-ен-1-он,
- (32) 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(изопропиламино)бут-2-ен-1-он,
- 35 (33) 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(диэтиламино)бут-2-ен-1-он,
- (34) 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)бут-2-ен-1-он,
- (35) 1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-он,
- 40 (36) (S)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он,
- (37) (R)-1-(3-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-ил)-4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он,
- 45 (38) (2S,4S)-метил 1-акрилоил-4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-карбоксилат,
- (39) 1-((2S,4S)-4-(4-амино-5-((3,5-диметоксифенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он и

(40) (S)-1-(3-(4-амино-3-((3,5-диметоксифенил)этинил)-1H-пирроло[3,2-е]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

9. Ингибитор FGFR, содержащий соединение или его соль по любому из пп. 1-8 в качестве активного ингредиента.

5 10. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении FGFR киназы, содержащая эффективное количество соединения или его соли по любому из пп. 1-8 и фармакологически приемлемый носитель.

10 11. Противоопухолевое средство, обладающее активностью ингибирования FGFR киназы, содержащее соединение или его соль по любому из пп. 1-8 в качестве активного ингредиента.

12. Способ лечения опухоли, опосредованной активностью FGFR киназы, включающий введение эффективного количества соединения или его соли по любому из пп. 1-8 пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

15 13. Соединение или его соль по любому из пп. 1-8 для применения в лечении опухоли, опосредованной активностью FGFR киназы.

14. Применение соединения или его соли по любому из пп. 1-8 для лечения опухоли, опосредованной активностью FGFR киназы.

15 15. Применение соединения или его соли по любому из пп. 1-8 для получения противоопухолевого средства, обладающего активностью ингибирования FGFR киназы.

20

25

30

35

40

45