

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 029842

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.05.31

(21) Номер заявки
201600337

(22) Дата подачи заявки
2014.11.10

(51) Int. Cl. C07D 473/16 (2006.01)
C07D 473/18 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) 2,6-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПУРИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 61/907,322

(32) 2013.11.21

(33) US

(43) 2016.10.31

(86) PCT/IB2014/065935

(87) WO 2015/075598 2015.05.28

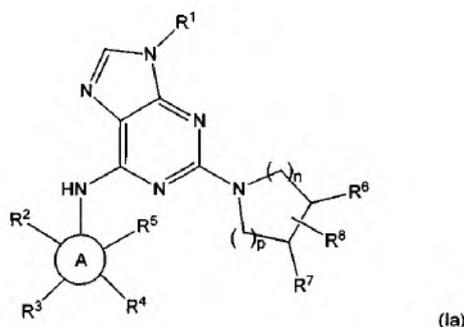
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(56) WO-A1-2013042006
WO-A1-2008107444

(72) Изобретатель:
Бехенна Дуглас Карт, Ченг Хенгмiao,
Чо-Шультц Суджин, Джонсон, м.л.,
Теодор Отто, Кат Джон Чарльз,
Нагата Асако, Наир Саджив
Кришнан, Планкен Саймон Пол (US)

(74) Представитель:
Вахнина Т.А. (RU)

(57) Представленное изобретение касается соединений формулы (Ia)



или их фармацевтически приемлемых солей, где Q, G, кольцо A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ и n, p являются определенными в данном документе. Новые пуриновые производные являются приемлемыми в лечении ненормального клеточного роста, такого как рак, у млекопитающих.

B1

029842

029842

B1

Область изобретения

Настоящее изобретение касается новых пуриновых производных, которые являются полезными в лечении ненормального клеточного роста, такого как рак, у млекопитающих. Настоящее изобретение также касается фармацевтических композиций, содержащих соединения, и способов применения соединений и композиций в лечении ненормального клеточного роста у млекопитающих.

Предпосылки создания изобретения

Рак легких является основной причиной смерти от рака во всем мире, по оценкам, 1,2 млн новых случаев диагностируется каждый год. При аденокарциноме легких, которая является наиболее распространенной формой рака легких, пациенты, которые несут мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFR), составляют 10-30% от общей численности населения. Это составляет именно тот сегмент пациентов, для которых ингибиторы EGFR, такие как эрлотиниб или гефитиниб, могут быть наиболее эффективными (Paez et al., Science 2004; Lynch et al., NEJM 2004; Pao et al., PNAS 2004). Наиболее распространенные мутации, связанные с хорошей реакцией на данные ингибиторы, представляют собой делеции в пределах экзона 19 (например, E740-A750) и точечные мутации в петле активации (экзон 21, в частности L858R). Дополнительные соматические мутации, идентифицированные на данный момент, но в меньшей степени, включают точечные мутации: G719S, G719C, G719A, L861I и небольшие вставки в экзон 20 (Shigematsu et al., JNCI 2005; Fukuoka et al., JCO 2003; Kris et al., JAMA 2003 and Shepherd et al., NEJM 2004).

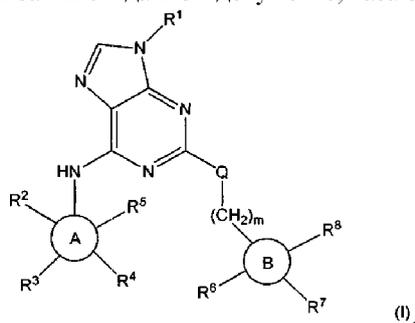
В то время как данные агенты могут быть эффективными в лечении для субпопуляции EGFR мутанта, у большинства пациентов, которые сначала реагируют, развивается резистентность. Основной механизм резистентности, который наблюдается примерно у 50% пациентов, возникает благодаря второй мутации (T790M), которая происходит на треониновом остатке-привратнике (Kosaka et al., CCR 2006; Balak et al., CCR 2006 and Engelman et al., Science 2007).

Таким образом, существует необходимость в соединениях, которые ингибируют EGFR T790M.

Сущность изобретения

Каждый из вариантов осуществления, описанных ниже, может быть скомбинирован с любым другим вариантом осуществления, описанным в данном документе, не являясь несовместимым с вариантом осуществления, с которым он является скомбинированным. Более того, каждый из вариантов осуществления, описанных в данном документе, предполагается в пределах объемов фармацевтически приемлемых солей соединений, описанных в данном документе. Соответственно, выражение "или его фармацевтически приемлемая соль" является предусмотренным в описании всех соединений, описанных в данном документе.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (I)



в котором

R^1 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил или 4-6-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил является необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C_1-C_3 алкокси, где дополнительно C_3-C_6 циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 4-6-членный гетероарил, каждый независимо, является необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси;

кольцо А представляет собой C_6-C_{10} арил или 5-12-членный гетероарил;

R^2 и R^5 , каждый независимо, или отсутствует, или представляет собой водород, галоген, циано, дифторметил, трифторметил, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, $-N(R^{10})(R^{11})$, C_3-C_5 циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил является необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_6 алкокси и $-N(R^{12})(R^{13})$;

R^3 отсутствует или представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_7 циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси, каждый, является необязательно замещенным одним, двумя или тремя R^{14} группами и где дополнительно C_3-C_7 циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил, каждый, является необязательно замещенным одним, двумя или тремя R^{15} группами;

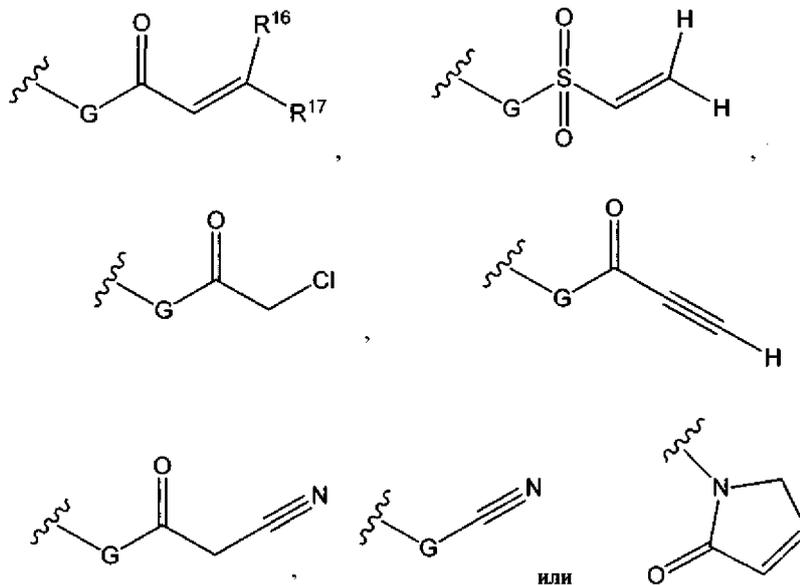
R^4 отсутствует или представляет собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 циклоалкил;
 R^2 и R^3 или R^3 и R^4 могут образовывать C_5 - C_7 циклоалкильное кольцо или 5-7-членное гетероцикло-
 алкильное кольцо, где дополнительно C_5 - C_7 циклоалкильное кольцо и 5-7-членное гетероциклоалкильное
 кольцо, каждое, независимо является необязательно замещенным одним, двумя или тремя R^{14} группами;

Q отсутствует или представляет собой O, S или NR^9 ;

кольцо В отсутствует или представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил,
 C_6 - C_{10} арил или 5-12-членный гетероарил;

R^6 и R^8 , каждый независимо, или отсутствует, или представляет собой водород, галоген, циано,
 гидроксид, диформетил, трифторметил, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 алкокси или C_3 - C_5 циклоалкил, где C_1 - C_3 ал-
 кил является необязательно замещенным гидроксидом, диформетилом, трифторметилом, C_1 - C_3 алкокси или
 C_3 - C_5 циклоалкилом;

R^7 представляет собой



G отсутствует, когда место присоединения R^7 в кольце В является атомом азота, и G представляет
 собой $-NR^{18}$ -, когда кольцо В отсутствует или когда место присоединения R^7 в кольце В является атомом
 углерода;

R^9 , R^{12} и R^{13} , каждый независимо, представляют собой водород или C_1 - C_3 алкил;

R^{10} и R^{11} , каждый независимо, представляют собой водород или C_1 - C_6 алкил; или R^{10} и R^{11} вместе с
 азотом, к которому они являются присоединенными, могут образовывать 4-7-членное гетероцикло-
 алкильное кольцо, когда R^{10} и R^{11} , каждый, представляют собой C_1 - C_3 алкил, где образованное 4-7-членное
 гетероциклоалкильное кольцо является необязательно замещенным одной, двумя, тремя или четырьмя
 R^{15} группами;

каждый R^{14} независимо представляет собой галоген, циано, C_1 - C_3 алкил, гидроксид, C_1 - C_6 алкокси,
 $-N(R^{19})(R^{20})$, $-CON(R^{21})(R^{22})$ или 3-7-членный гетероциклоалкил, где 3-7 членный гетероциклоалкил яв-
 ляется необязательно замещенным одной, двумя, тремя или четырьмя R^{15} группами;

каждый R^{15} независимо представляет собой галоген, C_1 - C_3 алкил, гидроксид, C_1 - C_6 алкокси, $-NH_2$,
 $-NHCH_3$ или $-N(CH_3)_2$;

R^{16} и R^{17} , каждый независимо, представляют собой водород или C_1 - C_6 алкил, где C_1 - C_6 алкил необя-
 зательно замещен $-N(R^{23})(R^{24})$, при условии, что R^{16} и R^{17} могут образовывать C_3 - C_5 циклоалкильное
 кольцо;

R^{18} представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил;

каждый R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} и R^{24} независимо представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил; и

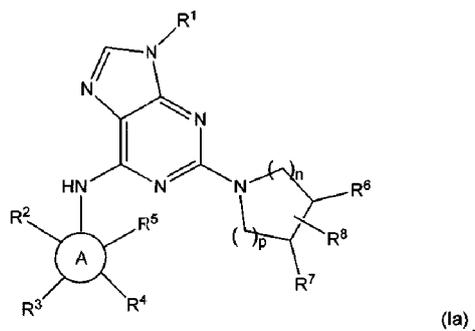
$m = 0, 1$ или 2 при условии, что когда кольцо В отсутствует, $m = 2$; или

его фармацевтически приемлемая соль.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (I) или его фармацевтически
 приемлемой соли, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 циклоалкил, где C_1 - C_6 алкил является
 необязательно замещенным гидроксидом, где дополнительно C_3 - C_6 циклоалкил является необязательно за-
 мещенным C_1 - C_3 алкилом.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (I) или его фармацевтически
 приемлемой соли, где R^1 представляет собой метил, этил, изопропил или трет-бутил.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (I) или его фармацевти-
 чески приемлемой соли, где R^1 представляет собой циклобутил, необязательно замещенный C_1 - C_3 алки-
 лом.



где $n = 0, 1$ или 2 и $p = 0, 1$ или 2 .

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, где $n = 0$.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, где $n = 1$.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, где $p = 1$.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, где $n = 1$ и $p = 1$.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 и R^8 , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 алкокси.

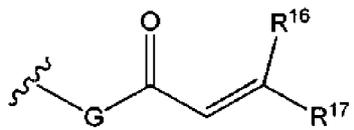
Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой водород, фтор, метил или метокси.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой фтор.

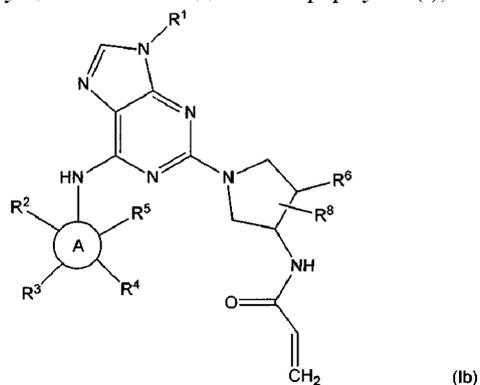
Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой водород, фтор или метил.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой метил.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^7 представляет собой



Некоторые варианты осуществления касаются соединения или фармацевтически приемлемой соли по какому-либо из вариантов осуществления соединений формулы (I), которое имеет формулу (Ib)



Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 и R^8 , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 алкокси.

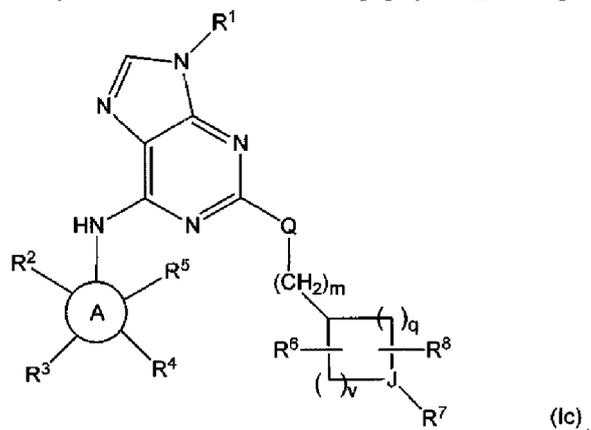
Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой водород, фтор, метил или метокси.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой фтор.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой водород, фтор или метил.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой метил.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения или фармацевтически приемлемой соли по какому-либо из вариантов осуществления соединений формулы (I), которое имеет формулу (Ic)



где J представляет собой C или N;

$q = 0, 1, 2$ или 3 ;

$v = 0, 1, 2$ или 3 ,

при условии, что q и v оба не могут быть 0 .

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемой соли, где J представляет собой C.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемой соли, где J представляет собой N.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 1$.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 2$.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 3$.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемой соли, где $v = 1$.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 1$ и $v = 1$.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 2$ и $v = 1$.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 3$ и $v = 1$.

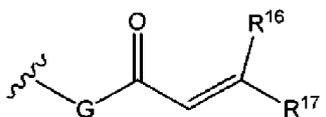
Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой водород, галоген или C_1 - C_3 алкокси.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой водород, фтор или метокси.

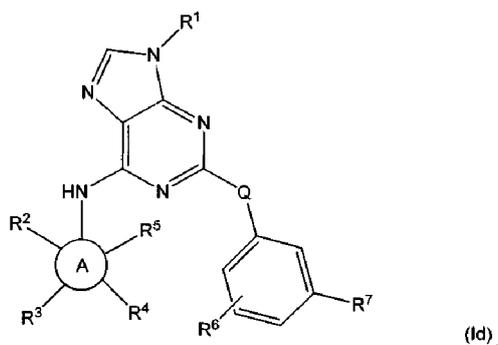
Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой водород или метил.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^7 представляет собой



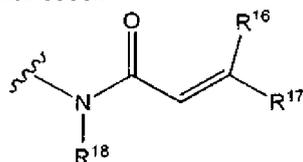
Некоторые варианты осуществления касаются соединения или фармацевтически приемлемой соли по какому-либо из вариантов осуществления соединений формулы (I), где $m = 0$, которое имеет формулу (Id)



где Q представляет собой O или NR⁹.

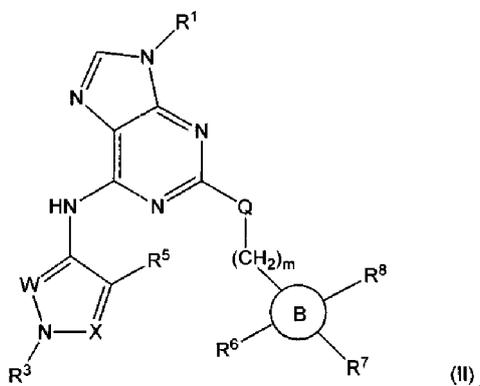
Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (Id) или его фармацевтически приемлемой соли, где R⁶ отсутствует.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (Id) или его фармацевтически приемлемой соли, где R⁷ представляет собой



Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (Id) или его фармацевтически приемлемой соли, где R¹⁶, R¹⁷ и R¹⁸ представляют собой водород.

Некоторые варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (II)



где X представляет собой CH или N;

W представляет собой CR² или N,

при условии, что один из X и W представляет собой N и X и W, оба, не могут быть N, кроме того, при условии, что когда W представляет собой CR², по меньшей мере один из R³ и R⁵ представляет собой водород;

R¹ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил или 4-6-членный гетероарил, где C₁-C₆ алкил является необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C₁-C₃ алкокси, где дополнительно C₃-C₆ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 4-6-членный гетероарил, каждый независимо является необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₃ алкила, гидрокси и C₁-C₃ алкокси;

R² и R⁵, каждый независимо, представляет собой водород, галоген, циано, диформетил, трифторметил, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, -N(R¹⁰)(R¹¹), C₃-C₅ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C₁-C₆ алкокси и -N(R¹²)(R¹³);

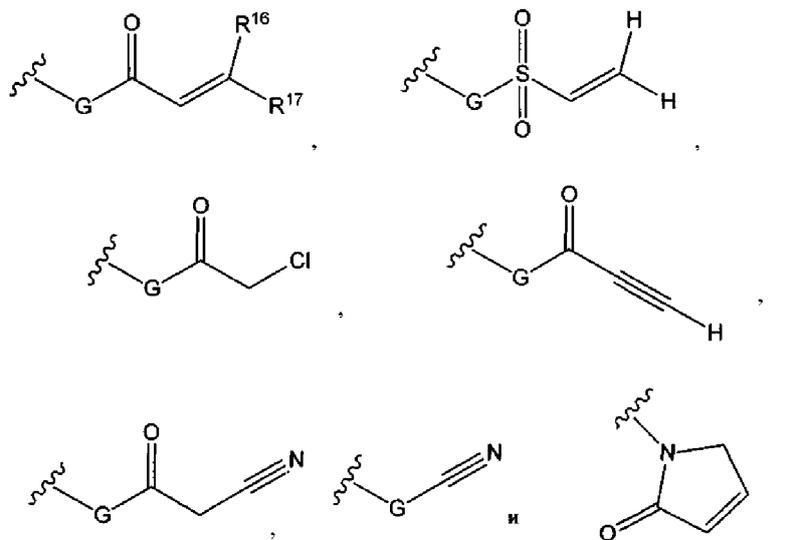
R³ отсутствует или представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₇ циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси, каждый, является необязательно замещенным одним, двумя или тремя R¹⁴ группами, и где дополнительно C₃-C₇ циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил, каждый, является необязательно замещенным одним, двумя или тремя R¹⁵ группами;

Q отсутствует или представляет собой O, S или NR⁹;

кольцо B отсутствует, либо представляет собой C₃-C₁₀ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-12-членный гетероарил;

R^6 и R^8 , каждый независимо, или отсутствует, или представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, дифторметил, трифторметил, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 алкокси или C_3 - C_5 циклоалкил, где C_1 - C_3 алкил является необязательно замещенным гидроксидом, дифторметилом, трифторметилом, C_1 - C_3 алкокси или C_3 - C_5 циклоалкилом;

R^7 представляет собой



G отсутствует, когда место присоединения R^7 в кольце В является атомом азота, и G представляет собой $-NR^{18}$, когда кольцо В отсутствует или когда место присоединения R^7 в кольце В является атомом углерода;

R^9 , R^{12} и R^{13} , каждый независимо, представляют собой водород или C_1 - C_3 алкил;

R^{10} и R^{11} , каждый независимо, представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; или R^{10} и R^{11} вместе с азотом, к которому они являются присоединенными, могут образовывать 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, когда R^{10} и R^{11} , каждый, представляет собой C_1 - C_3 алкил, где образованное 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо является необязательно замещенным одной, двумя, тремя или четырьмя R^{15} группами;

каждый R^{14} независимо представляет собой галоген, циано, C_1 - C_3 алкил, гидроксид, C_1 - C_6 алкокси, $-N(R^{19})(R^{20})$, $-CON(R^{21})(R^{22})$ или 3-7-членный гетероциклоалкил, где 3-7-членный гетероциклоалкил является необязательно замещенным одной, двумя, тремя или четырьмя R^{15} группами;

каждый R^{15} независимо представляет собой галоген, C_1 - C_3 алкил, гидроксид, C_1 - C_6 алкокси, $-NH_2$, $-NHCH_3$ или $-N(CH_3)_2$;

R^{16} и R^{17} , каждый независимо, представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, где C_1 - C_6 алкил является необязательно замещенным $-N(R^{23})(R^{24})$,

при условии, что R^{16} и R^{17} могут образовывать C_3 - C_5 циклоалкильное кольцо;

R^{18} представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил;

R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} и R^{24} независимо представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил;

$m = 0, 1$ или 2 при условии, что когда кольцо В отсутствует, $m = 2$; или

его фармацевтически приемлемая соль.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 циклоалкил, где C_1 - C_6 алкил является необязательно замещенным гидроксидом, где дополнительно C_3 - C_6 циклоалкил является необязательно замещенным C_1 - C_3 алкилом.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 представляет собой метил, этил, изопропил или трет-бутил.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 представляет собой циклобутил необязательно замещенный C_1 - C_3 алкилом.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^2 представляет собой водород, метил, дифторметил или метокси.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^2 представляет собой водород или метил.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^5 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^5 представляет собой водород, метил или метокси.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^2 и R^5 представляют собой водород.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, где C_1 - C_6 алкил является необязательно замещенным одной или двумя R^{14} группами, где дополнительно 3-7-членный гетероциклоалкил является необязательно замещенным C_1 - C_3 алкилом.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 представляет собой азетидин, пирролидин или пиперидин, где азетидин, пирролидин и пиперидин, каждый, является необязательно замещенным C_1 - C_3 алкилом.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 представляет собой метил.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, где 3-7-членный гетероциклоалкил является необязательно замещенным одним, двумя или тремя R^1 группами.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 представляет собой пиперидин, необязательно замещенный C_1 - C_3 алкилом.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где Q отсутствует.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где Q представляет собой O.

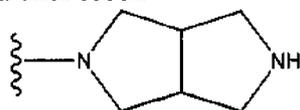
Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где Q представляет собой NR^9 .

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где $m = 0$.

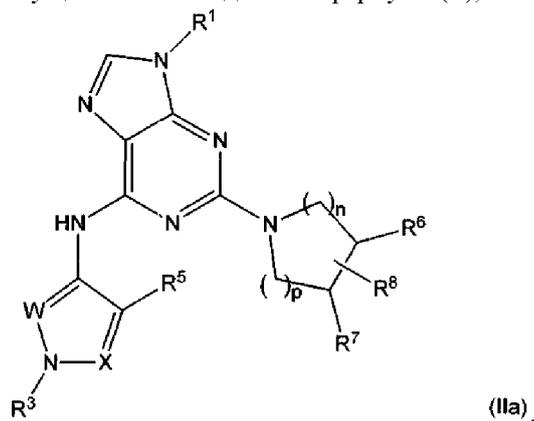
Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где $m = 1$.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо B представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо B представляет собой



Некоторые варианты осуществления касаются соединения или фармацевтически приемлемой соли по какому-либо из вариантов осуществления соединения формулы (II), которое имеет формулу (IIa)



где $n = 0, 1$ или 2 и

$p = 0, 1$ или 2 .

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли, где $n = 0$.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли, где $n = 1$.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли, где $p = 1$.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли, где $n = 1$ и $p = 1$.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 и R^8 , каждый независимо, представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 алкокси.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIa) или его фармацевтиче-

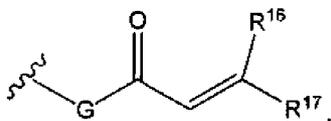
ски приемлемой соли, где R^6 представляет собой водород, фтор, метил или метокси.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой фтор.

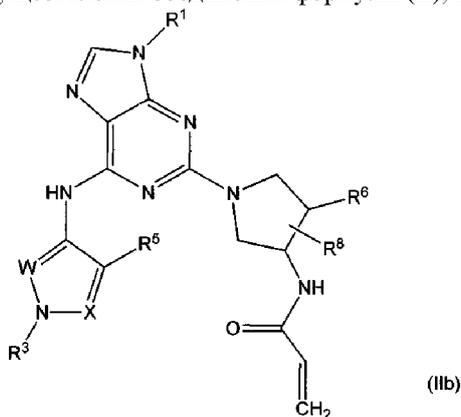
Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой водород, фтор или метил.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой метил.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^7 представляет собой



Некоторые варианты осуществления касаются соединения или фармацевтически приемлемой соли по какому-либо из вариантов осуществления соединений формулы (II), которое имеет формулу (IIb)



Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 и R^8 , каждый независимо, представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 алкокси.

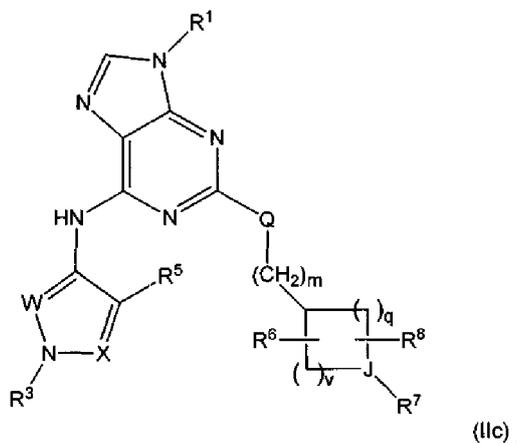
Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой водород, фтор, метил или метокси.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой фтор.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой водород, фтор или метил.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой метил.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения или фармацевтически приемлемой соли по какому-либо из вариантов осуществления соединений формулы (II), где $m = 0$, которое имеет формулу (IIc)



где J представляет собой C или N;

$q = 0, 1, 2$ или 3 и

$v = 0, 1, 2$ или 3

при условии, что q и v , оба, не могут быть 0 .

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где J представляет собой C.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где J представляет собой N.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 1$.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 2$.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (IIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 3$.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где $v = 1$.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 1$ и $v = 1$.

Какие-либо варианты осуществления касаются соединения формулы (IIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 2$ и $v = 1$.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (IIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 3$ и $v = 1$.

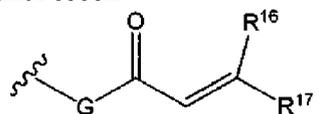
Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой водород, галоген или C_1 - C_3 алкокси.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой водород, фтор или метокси.

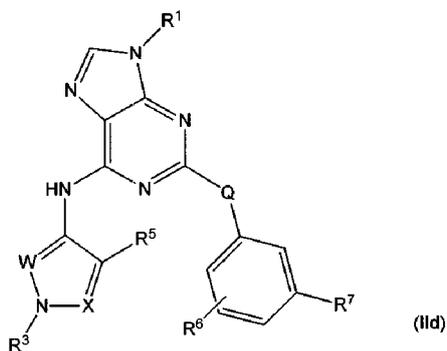
Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой водород или метил.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^7 представляет собой



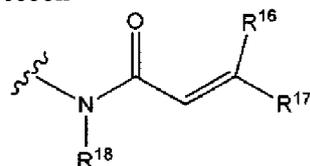
Некоторые варианты осуществления касаются соединения или фармацевтически приемлемой соли по какому-либо из вариантов осуществления соединений формулы (II), где $m = 0$, которое имеет формулу (IId)



где Q представляет собой O или NR^9 .

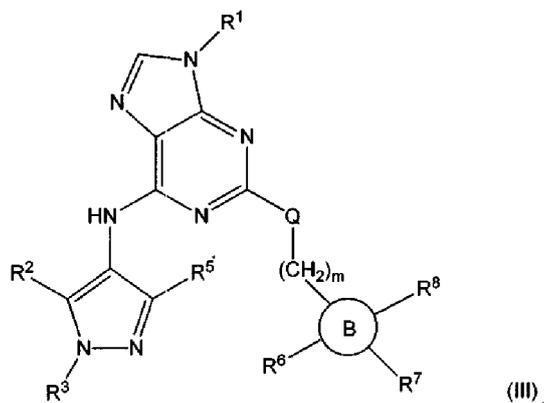
Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 отсутствует.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^7 представляет собой



Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIId) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{16} , R^{17} и R^{18} представляют собой водород.

Некоторые варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (III)



где R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, или 4-6-членный гетероарил, где C_1 - C_6 алкил является необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C_1 - C_3 алкокси, где дополнительно C_3 - C_6 циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 4-6-членный гетероарил, каждый независимо, является необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкил, гидрокси, и C_1 - C_3 алкокси;

R^2 и R^5 , каждый независимо, представляет собой водород, галоген, циано, дифторметил, трифторметил, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, $-N(R^{10})(R^{11})$, C_3 - C_5 циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где C_1 - C_6 алкил является необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_6 алкокси, и $-N(R^{12})(R^{13})$, при условии, что по меньшей мере один из R^2 или R^5 представляет собой водород;

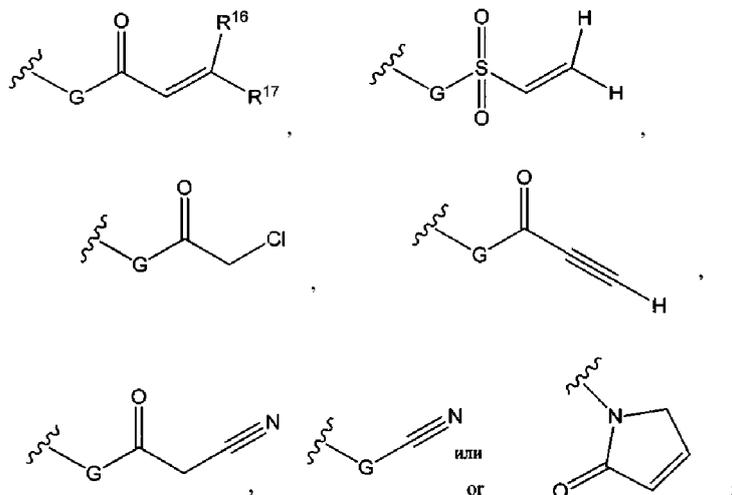
R^3 отсутствует или представляет собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_7 циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси, каждый, является необязательно замещенным одним, двумя или тремя R^{14} группами, и где дополнительно C_3 - C_7 циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил, каждый, является необязательно замещенным одним, двумя или тремя R^{15} группами;

Q отсутствует или представляет собой O, S или NR^9 ;

кольцо B отсутствует или представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-12-членный гетероарил;

R^6 и R^8 , каждый независимо, или отсутствует, или представляет собой водород, галоген, циано, гидрокси, дифторметил, трифторметил, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 алкокси или C_3 - C_5 циклоалкил, где C_1 - C_3 алкил является необязательно замещенным гидрокси, дифторметилом, трифторметилом, C_1 - C_3 алкокси или C_3 - C_5 циклоалкилом;

R^7 представляет собой



G отсутствует, когда место присоединения R^7 в кольце B является атомом азота, и G представляет собой $-NR^{18}$, когда кольцо B отсутствует или когда место присоединения R^7 в кольце B является атомом углерода;

R^9 , R^{12} и R^{13} , каждый независимо, представляют собой водород или C_1 - C_3 алкил;

R^{10} и R^{11} , каждый независимо, представляют собой водород или C_1 - C_6 алкил; или R^{10} и R^{11} вместе с азотом, к которому они являются присоединенными, могут образовывать 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, когда R^{10} и R^{11} , каждый, представляют собой C_1 - C_3 алкил, где образованное 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо является необязательно замещенным одной, двумя, тремя или четырьмя

R¹⁵ группами;

каждый R¹⁴ независимо представляет собой галоген, циано, C₁-C₃ алкил, гидроксильный, C₁-C₆ алкокси, -N(R¹⁹)(R²⁰), -CON(R²¹)(R²²) или 3-7-членный гетероциклоалкил, где 3-7-членный гетероциклоалкил является необязательно замещенным одной, двумя, тремя или четырьмя R¹⁵ группами;

каждый R¹⁵ независимо представляет собой галоген, C₁-C₃ алкил, гидроксильный, C₁-C₆ алкокси, -NH₂, -NHCH₃ или -N(CH₃)₂;

R¹⁶ и R¹⁷, каждый независимо, представляют собой водород или C₁-C₆ алкил, где C₁-C₆ алкил является необязательно замещенным -N(R²³)(R²⁴), при условии, что R¹⁶ и R¹⁷ могут образовывать C₃-C₅ циклоалкильное кольцо;

R¹⁸ представляет собой водород или C₁-C₃ алкил;

каждый R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³ и R²⁴ независимо представляет собой водород или C₁-C₃ алкил; и

m = 0, 1 или 2 при условии, что когда кольцо В отсутствует, m = 2; или

его фармацевтически приемлемой соли.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил или C₃-C₆ циклоалкил, где C₁-C₆ алкил является необязательно замещенным гидроксильным, где дополнительно C₃-C₆ циклоалкил является необязательно замещенным C₁-C₃ алкилом.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R¹ представляет собой метил, этил, изопропил или трет-бутил.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R¹ представляет собой циклобутил необязательно замещенный C₁-C₃ алкилом.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R² представляет собой водород, метил, диформетил или метокси.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R² представляет собой водород или метил.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R⁵ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₅ представляет собой водород, метил или метокси.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R² и R⁵ представляют собой водород.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R³ представляет собой C₁-C₆ алкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, где C₁-C₆ алкил является необязательно замещенным одной или двумя R¹⁴ группами, где дополнительно 3-7-членный гетероциклоалкил является необязательно замещенным C₁-C₃ алкилом.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R³ представляет собой азетидин, пирролидин или пиперидин, где азетидин, пирролидин и пиперидин, каждый, является необязательно замещенным C₁-C₃ алкилом.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R³ представляет собой метил.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R³ представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, где 3-7-членный гетероциклоалкил является необязательно замещенным одним, двумя или тремя R¹⁵ группами.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R³ представляет собой пиперидин, необязательно замещенный C₁-C₃ алкилом.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, где Q отсутствует.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, где Q представляет собой O.

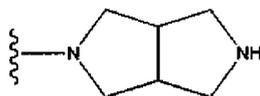
Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, где Q представляет собой NR⁹.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, где m = 0.

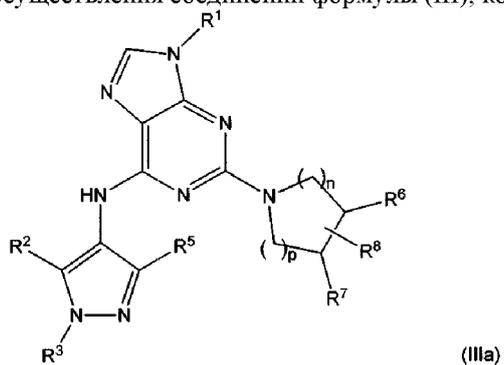
Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, где m = 1.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо В представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо В представляет собой



Некоторые варианты осуществления касаются соединения или фармацевтически приемлемой соли по какому-либо из вариантов осуществления соединений формулы (III), которая имеет формулу (IIIa)



где $n = 0, 1$ или 2 ;

$p = 0, 1$ или 2 .

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемой соли, где $n = 0$.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемой соли, где $n = 1$.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемой соли, где $p = 1$.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемой соли, где $n = 1$ и $p = 1$.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 и R^8 , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 алкокси.

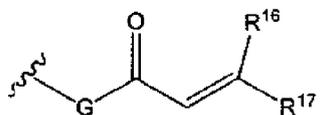
Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой водород, фтор, метил, или метокси.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой фтор.

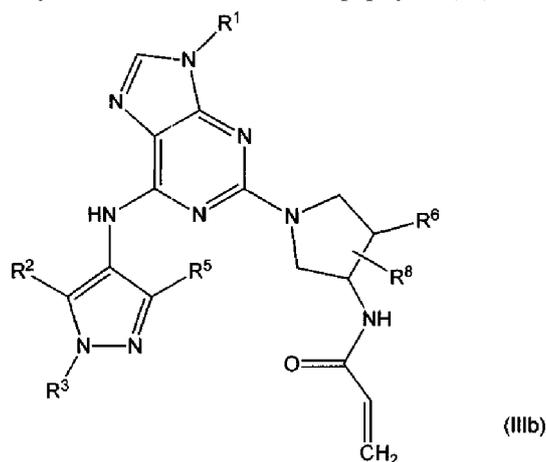
Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой водород, фтор или метил.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой метил.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^7 представляет собой



Некоторые варианты осуществления касаются соединения или фармацевтически приемлемой соли по какому-либо из вариантов осуществления соединений формулы (III), которое имеет формулу (IIIb)



Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 и R^8 , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 алкокси.

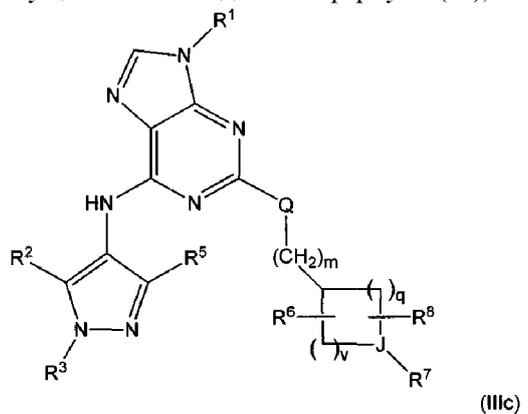
Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой водород, фтор, метил или метокси.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой фтор.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой водород, фтор или метил.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой метил.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения или фармацевтически приемлемой соли по какому-либо из вариантов осуществления соединений формулы (III), которое имеет формулу (IIIc)



где J представляет собой C или N;

$q = 0, 1, 2$ или 3 и

$v = 0, 1, 2$ или 3 ,

при условии, что q и v оба не могут быть 0 .

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где J представляет собой C.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где J представляет собой N.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 1$.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 2$.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 3$.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где $v = 1$.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 1$ и $v = 1$.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 2$ и $v = 1$.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 3$ и $v = 1$.

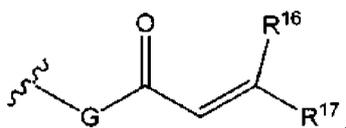
Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой водород, галоген или C_1 - C_3 алкокси.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой водород, фтор или метокси.

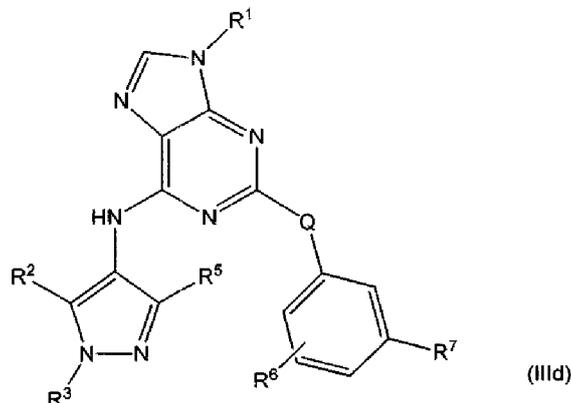
Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой водород или метил.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^7 представляет собой



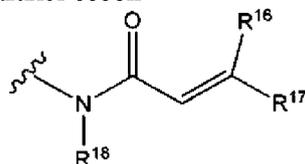
Некоторые варианты осуществления касаются соединения или фармацевтически приемлемой соли по какому-либо из вариантов осуществления соединений формулы (III), где $m = 0$, которое имеет формулу (III_d)



где Q представляет собой O или NR^9 .

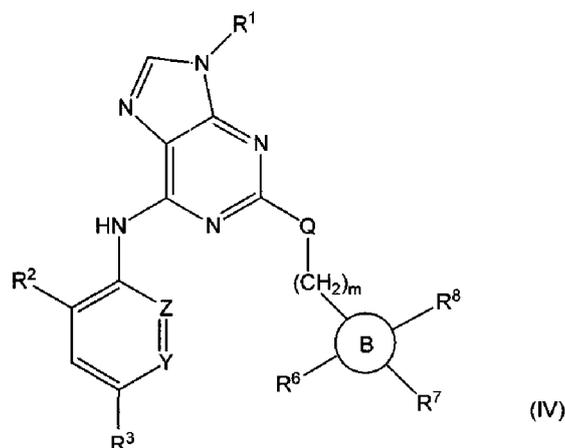
Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (III_d) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 отсутствует.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (III_d) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^7 представляет собой



Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (III_d) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{16} , R^{17} и R^{18} представляют собой водород.

Некоторые варианты осуществления, описанные в данном документе, касаются соединения формулы (IV)



где Y представляет собой CR^4 или N,

Z представляет собой CH или N,

при условии, что Y и Z, оба, не могут быть N;

R^1 представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил или 4-6-членный гетероарил, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил является необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси, где дополнительно $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, и 4-6-членный гетероарил, каждый независимо, является необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, гидрокси и $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси;

R^2 представляет собой водород, галоген, циано, дифторметил, трифторметил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$, $\text{C}_3\text{-C}_5$ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил,

где C_1-C_6 алкил является необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_6 алкокси и $-N(R^{12})(R^{13})$;

R^3 представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_7 циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси, каждый, является необязательно замещенным одним, двумя или тремя R^{14} группами, и где дополнительно C_3-C_7 циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил, каждый, является необязательно замещенным одним, двумя или тремя R^{15} группами;

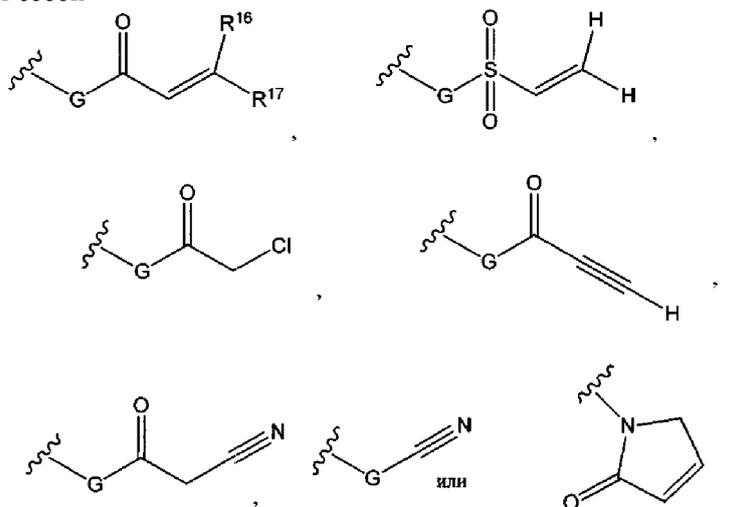
R^4 представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкил или C_3-C_6 циклоалкил, где R^3 и R^4 могут образовывать C_5-C_7 циклоалкильное кольцо или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, где дополнительно C_5-C_7 циклоалкильное кольцо и 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, каждый независимо, является необязательно замещенным одним, двумя или тремя R^{14} группами;

Q отсутствует или представляет собой O, S или NR^9 ;

кольцо В отсутствует либо представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-12-членный гетероарил;

R^6 и R^8 , каждый независимо, или отсутствует, или представляет собой водород, галоген, циано, гидрокси, дифторметил, трифторметил, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкокси или C_3-C_5 циклоалкил, где C_1-C_3 алкил является необязательно замещенным гидрокси, дифторметилом, трифторметилом, C_1-C_3 алкокси или C_3-C_5 циклоалкилом;

R^7 представляет собой



G отсутствует, когда место присоединения R^7 в кольцо В является атомом азота, и G представляет собой $-NR^{18}$, когда кольцо В отсутствует или когда место присоединения R^7 в кольцо В является атомом углерода;

R^9 , R^{12} и R^{13} , каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

R^{10} и R^{11} , каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_6 алкил; или R^{10} и R^{11} вместе с азотом, к которому они являются присоединенными, могут образовывать 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, где 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо является необязательно замещенным одной, двумя, тремя или четырьмя R^{15} группами;

каждый R^{14} независимо представляет собой галоген, циано, C_1-C_3 алкил, гидрокси, C_1-C_6 алкокси, $-N(R^{19})(R^{20})$, $-CON(R^{21})(R^{22})$ или 3-7-членный гетероциклоалкил, где 3-7-членный гетероциклоалкил является необязательно замещенным одной, двумя, тремя или четырьмя R^{15} группами;

каждый R^{15} независимо представляет собой галоген, C_1-C_3 алкил, гидрокси, C_1-C_6 алкокси, $-NH_2$, $-NHCH_3$, или $-N(CH_3)_2$;

R^{16} и R^{17} , каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_6 алкил, где C_1-C_6 алкил является необязательно замещенным $-N(R^{23})(R^{24})$, при условии, что R^{16} и R^{17} могут образовывать C_3-C_5 циклоалкильное кольцо;

R^{18} представляет собой водород или C_1-C_3 алкил;

каждый R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} и R^{24} независимо представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

$m = 0, 1$ или 2 при условии, что когда кольцо В отсутствует, $m = 2$;

или его фармацевтически приемлемой соли.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Y представляет собой CR^4 .

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z представляет собой CH.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Y представляет собой CR^4 и Z представляет собой CH.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Y представляет собой CR⁴ и Z представляет собой N.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Y представляет собой N и Z представляет собой CH.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил или C₃-C₆ циклоалкил, где C₁-C₆ алкил является необязательно замещенным гидроксигруппой, где дополнительно C₃-C₆ циклоалкил является необязательно замещенным C₁-C₃ алкилом.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R¹ представляет собой метил, этил, изопропил или трет-бутил.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R¹ представляет собой циклобутил, необязательно замещенный C₁-C₃ алкилом.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R³ представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, где 3-7-членный гетероциклоалкил является необязательно замещенным одним, двумя или тремя R¹⁵ группами.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R³ представляет собой пиперидин, необязательно замещенный C₁-C₃ алкилом.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R³ представляет собой пиперазин, необязательно замещенный C₁-C₃ алкилом.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R³ представляет собой пиперазин, необязательно замещенный метилом.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R³ представляет собой 4-метилпиперазин.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R² представляет собой водород, галоген, трифторметил, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R² представляет собой водород, фтор, трифторметил, метил или метокси.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R² представляет собой водород.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R⁴ представляет собой водород.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R⁴ представляет собой водород, галоген или C₁-C₃ алкил.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Q отсутствует.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Q представляет собой O.

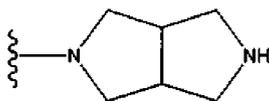
Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Q представляет собой NR⁹.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где m = 0.

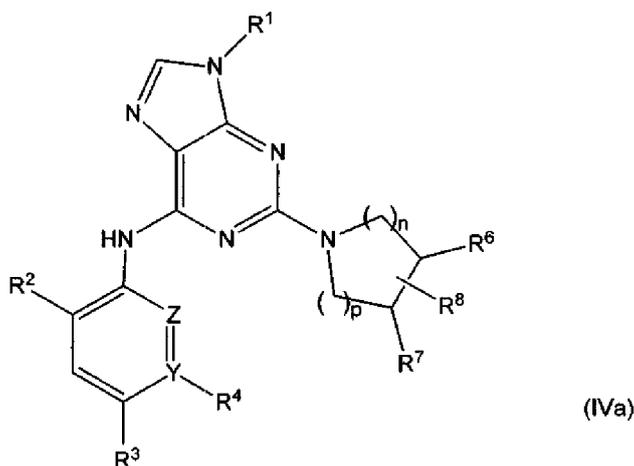
Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где m = 1.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо B представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо B представляет собой



Некоторые варианты осуществления касаются соединения или фармацевтически приемлемой соли по какому-либо из вариантов осуществления соединений формулы (IV), которое имеет формулу (IVa)



где $n = 0, 1$ или 2 и
 $p = 0, 1$ или 2 .

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, где $n = 0$.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, где $n = 1$.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, где $p = 1$.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, где $n = 1$ и $p = 1$.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 и R^8 , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 алкокси.

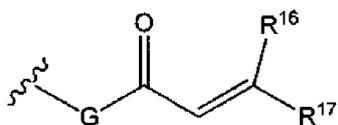
Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой водород, фтор, метил или метокси.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой фтор.

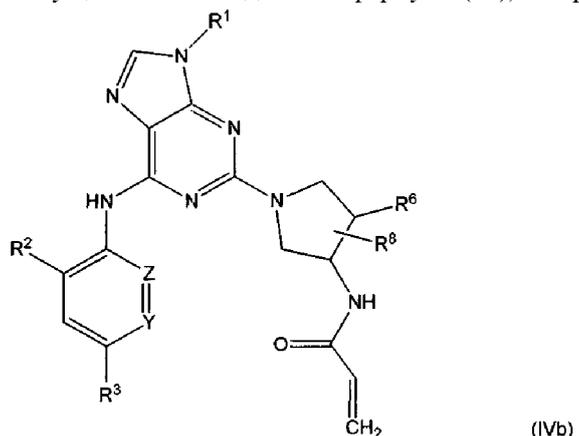
Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой водород, фтор или метил.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой метил.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^7 представляет собой



Некоторые варианты осуществления касаются соединения или фармацевтически приемлемой соли по какому-либо из вариантов осуществления соединений формулы (IV), которое имеет формулу (IVb)



Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 и R^8 , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 алкокси.

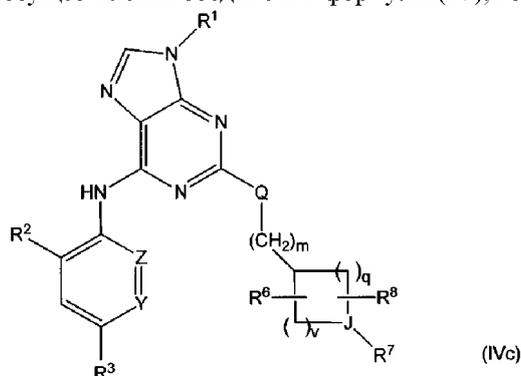
Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой водород, фтор, метил или метокси.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой фтор.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой водород, фтор или метил.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой метил.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения или фармацевтически приемлемой соли по какому-либо из вариантов осуществления соединений формулы (IV), которая имеет формулу (IVc)



где J представляет собой С или N;

$q = 0, 1, 2$ или 3 и

$v = 0, 1, 2$ или 3 ,

при условии, что q и v , оба, не могут быть 0 .

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемой соли, где J представляет собой С.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемой соли, где J представляет собой N.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 1$.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 2$.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 3$.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемой соли, где $v = 1$.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 1$ и $v = 1$.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 2$ и $v = 1$.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемой соли, где $q = 3$ и $v = 1$.

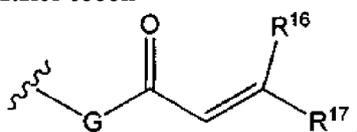
Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой водород, галоген или C_1-C_3 алкокси.

Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой водород, фтор или метокси.

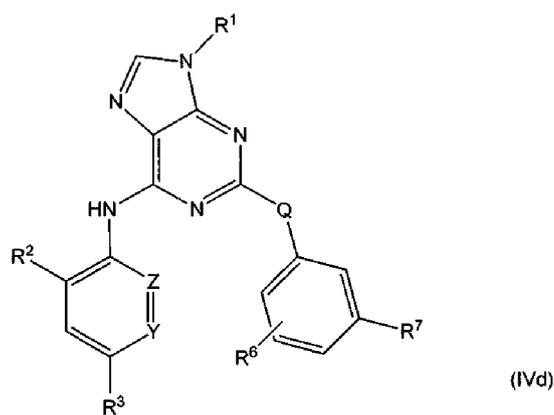
Более важные варианты осуществления касаются соединения формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой водород или C_1-C_3 алкил.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 представляет собой водород или метил.

Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (IVc) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^7 представляет собой



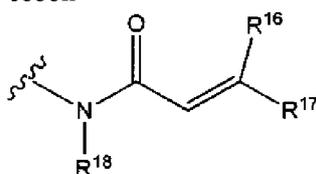
Некоторые варианты осуществления касаются соединения или фармацевтически приемлемой соли по какому-либо из вариантов осуществления соединений формулы (IV), где $m = 0$, которое имеет формулу (IVd)



где Q представляет собой O или NR⁹.

Дополнительные варианты осуществления касаются соединения формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемой соли, где R⁶ отсутствует.

Некоторые варианты осуществления касаются соединения формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемой соли, где R⁷ представляет собой



Следующие варианты осуществления касаются соединения формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемой соли, где R¹⁶, R¹⁷ и R¹⁸ представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления соединение выбирают из

(S)-N-(1-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;

N-(3-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)окси)фенил)акриламида-трифторацетат;

(S)-N-(1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-метил-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;

1-(3-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-метил-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;

N-(1-(9-(трет-бутил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-3-метилазетидин-3-ил)акриламида;

(S)-N-(1-(9-(трет-бутил)-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;

N-(1-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)акриламида;

(S)-N-(1-(9-изопропил-6-((3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;

N-(1-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)-3-метилазетидин-3-ил)акриламида;

N-(1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-3-метилазетидин-3-ил)акриламида;

N-((транс)-3-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)окси)циклобутил)акриламида;

(S)-N-(1-(9-циклобутил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;

1-((цис)-5-(9-этил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)проп-2-ен-1-она;

1-((цис)-5-(6-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-изопропил-9H-пурин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)проп-2-ен-1-она;

1-((цис)-5-(9-(трет-бутил)-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)проп-2-ен-1-она;
 1-((транс)-3-фтор-4-((9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)амино)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
 1-((транс)-3-фтор-4-((9-метил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)амино)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
 1-((цис)-5-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)проп-2-ен-1-она;
 N-(3-((9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)окси)фенил)акриламида;
 N-(1-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)азетидин-3-ил)акриламида;
 N-(1-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)азетидин-3-ил)-N-метилакриламида;
 1-((цис)-5-(9-изопропил-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-9Н-пурин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)проп-2-ен-1-она;
 (R)-1-(3-((9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
 (R)-1-(3-((9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)амино)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
 N-((транс)-3-((9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)амино)циклобутил)-N-метилакриламида;
 N-((транс)-3-((9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)окси)циклобутил)-N-метилакриламида;
 1-((транс)-3-фтор-4-((9-изопропил-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-9Н-пурин-2-ил)амино)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
 N-(1-(9-изопропил-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-9Н-пурин-2-ил)азетидин-3-ил)-N-метилакриламида;
 1-(3-((9-изопропил-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-9Н-пурин-2-ил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
 1-((цис)-5-(9-метил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)проп-2-ен-1-она;
 1-((цис)-5-(9-метил-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-9Н-пурин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)проп-2-ен-1-она;
 (S)-N-(1-(9-этил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;
 (S)-N-(1-(9-изопропил-6-((4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;
 (S)-N-(1-(6-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-9-изопропил-9Н-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;
 (S)-N-(1-(9-метил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;
 N-(1-(9-изопропил-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-9Н-пурин-2-ил)-3-метилазетидин-3-ил)акриламида;
 (S)-N-(1-(6-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9-изопропил-9Н-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;
 (S)-N-(1-(9-изопропил-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-9Н-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;
 N-(1-(6-((1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-9-изопропил-9Н-пурин-2-ил)-3-метилазетидин-3-ил)акриламида;
 (S)-N-(1-(6-((1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-9-изопропил-9Н-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;
 N-(1-(9-изопропил-6-((1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-9Н-пурин-2-ил)-3-метилазетидин-3-ил)акриламида;
 N-((3S)-1-(9-изопропил-6-((1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-9Н-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;
 (S)-N-(1-(9-(2-гидроксиэтил)-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;
 N-((транс)-1-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)-4-метокси-пирролидин-3-ил)акриламида;
 N-((3S)-1-(9-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;

N-((3R,4S)-1-(9-(трет-бутил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-4-фторпирро-
 лидин-3-ил)акриламида;
 N-((цис*)-1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-4-метоксипирро-
 лидин-3-ил)акриламида;
 N-((3S,4R)-1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-4-метилпирро-
 лидин-3-ил)акриламида;
 N-((3R,4R)-1-(9-(трет-бутил)-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)-4-фтор-
 пирролидин-3-ил)акриламида;
 N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-
 ил)пирролидин-3-ил)акриламида;
 N-((3R,4R)-1-(9-(трет-бутил)-6-((3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-4-
 фторпирролидин-3-ил)акриламида;
 N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)ами-
 но)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;
 N-(1-(9-этил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-3-метилазетидин-3-ил)акрил-
 амида;
 (R)-1-(3-((9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)окси)пиперидин-1-
 ил)проп-2-ен-1-она;
 1-((транс)-3-фтор-4-((9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)амино)пир-
 ролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
 (R)-1-(3-((9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)окси)пирролидин-1-
 ил)проп-2-ен-1-она;
 (S)-N-(1-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-(1-метилциклопропил)-9H-пурин-2-ил)пирроли-
 дин-3-ил)акриламида;
 N-((3R,4R)-1-(6-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-изопропил-9H-пурин-2-ил)-4-фторпирро-
 лидин-3-ил)акриламида;
 N-((3R,4R)-1-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)-4-метокси-
 пирролидин-3-ил)акриламида;
 N-((3R,4R)-1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-4-метоксипирро-
 лидин-3-ил)акриламида;
 1-((цис)-5-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)-3а-метокси-
 гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)проп-2-ен-1-она;
 N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)ами-
 но)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;
 1-((3R,4R)-3-((9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)окси)метил)-4-
 метоксипирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
 N-((3S,4S)-1-(6-((1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-изопропил-9H-пурин-2-ил)-
 4-фторпирролидин-3-ил)акриламида;
 N-((3R,4R)-1-(9-(трет-бутил)-6-((1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-
 ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламида;
 N-((S)-1-(9-изопропил-6-((1-((S)-1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-
 ил)пирролидин-3-ил)акриламида;
 N-((3R,4R)-1-(9-(трет-бутил)-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-
 ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламида;
 N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-
 пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;
 N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((3-метокси-1-((R)-1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-
 ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;
 1-(цис-3а-фтор-5-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)гексагидропир-
 роло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)проп-2-ен-1-она;
 (R)-N-(4,4-дифтор-1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирро-
 лидин-3-ил)акриламида;
 N-((3R,4R)-1-(9-этил-6-((3-метокси-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-
 пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламида;
 N-((3R,4R)-1-(6-((1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-этил-9H-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-
 3-ил)акриламида;
 N-((3R,4R)-1-(9-этил-6-((3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-4-фтор-
 пирролидин-3-ил)акриламида;
 N-((3R,4R)-1-(6-((3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-изопропил-9H-пурин-2-ил)-4-фтор-
 пирролидин-3-ил)акриламида;
 N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-
 метил-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;

N-((3R,4R)-1-(9-этил-6-((3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламида;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-метил-6-((3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;

N-((3R,4R)-1-(6-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-метил-9H-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламида;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((1-(2-гидроксипропил)-3-метокси-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-метил-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((1-(2-гидроксипропил)-3-метокси-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-изопропил-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((5-метил-1-((R)-1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;

N-((3R,4R)-1-(9-этил-6-((1-(2-гидроксипропил)-3-метокси-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламида;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((3-метокси-1-((S)-1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;

N-((3R,4R)-1-(6-((1-этил-3-метокси-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-метил-9H-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламида;

N-((3R,4R)-1-(6-((4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)амино)-9-изопропил-9H-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламида и

N-((3R,4R)-1-(6-((4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)-9-изопропил-9H-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламида

или его фармацевтически приемлемой соли.

В определенных вариантах осуществления соединения выбирают из

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-метил-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-метил-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;

N-((3R,4R)-1-(9-этил-6-((3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламида;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-метил-6-((3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;

N-((3R,4R)-1-(6-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-метил-9H-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламида;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((3-метокси-1-((S)-1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида;

N-((3R,4R)-1-(6-((1-этил-3-метокси-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-метил-9H-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламида;

N-((3R,4R)-1-(6-((4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)амино)-9-изопропил-9H-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламида и

N-((3R,4R)-1-(6-((4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)-9-изопропил-9H-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламида

или его фармацевтически приемлемой соли.

Некоторые варианты осуществления касаются фармацевтической композиции, содержащей соединение по какому-либо из вариантов осуществления соединений формулы (I), формулы (II), формулы (III) или формулы (IV) или их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Другие варианты осуществления касаются комбинации соединения по какому-либо из вариантов осуществления соединений формулы (I), формулы (II), формулы (III) или формулы (IV) или их фармацевтически приемлемых солей с противоопухолевым агентом для лечения рака.

Более важные варианты осуществления касаются способа лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих, который включает введение млекопитающему такого количества композиции по какому-либо из вариантов осуществления соединений формулы (I), формулы (II), формулы (III) или формулы (IV) или их фармацевтически приемлемой соли, которая является эффективной в лечении ненормального клеточного роста.

Следующие варианты осуществления касаются способа лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих, который включает введение млекопитающему такого количества соединения по какому-либо из вариантов осуществления соединений формулы (I), формулы (II), формулы (III) или формулы (IV) или их фармацевтически приемлемой соли, которая является эффективной в лечении ненормального клеточного роста.

Дополнительные варианты осуществления касаются способа лечения ненормального клеточного роста, где ненормальный клеточный рост представляет собой рак.

Следующие варианты осуществления касаются способа лечения рака, где рак выбран из группы, состоящей из базально-клеточного рака, медуллобластомного рака, рака печени, рабдомиосаркомы, рака легкого, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или внутриглазной меланомы, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака матки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, рака вульвы, болезни Ходжкина, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака парашитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака пениса, рака предстательной железы, хронического или острого лейкоза, лимфоцитарных лимфом, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, почечно-клеточной карциномы, карциномы почечной лоханки, неоплазмы центральной нервной системы, лимфомы основной центральной нервной системы, опухоли позвоночника, глиомы ствола мозга и аденомы гипофиза или комбинации одного или более из перечисленных выше видов рака.

Следующие варианты осуществления касаются способа лечения рака легкого, где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

Детальное описание изобретения

Следующие сокращения могут использоваться в данном документе: водн. (водный); Вос (трет-бутоксикарбонил); Вос₂O (ди-трет-бутилдикарбонат); пригл. (приблизительно); CBZ-Cl (карбобензилхлорид); DAST ((диэтиламино) трифторид серы); DBAD (добензилазодикарбоксилат); ДХМ (дихлорметан); ДЭА (диэтиламин); ДИЭА (диизопропилэтиламин); ДИПЭА (N,N-диизопропилэтиламин); ДМАП (4-диметиламинопиридин); ДМФ (циметилформамид); ДМСО (диметилсульфоксид); dppf (1,1'-бис(дифенилфосфонил)ферроцен); EDC (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид); э.и. (энантиомерный избыток) экв. (эквивалент); Et (этил); EtOH (этанол); EtOAc (этилацетат); FBS (фетальная бычья сыворотка); HOAc (уксусная кислота); HOBT (гидроксисбензотриазол); ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография); ч (час или часы); iPrOH (изопропиловый спирт); iPrOAc (изопропилацетат); ЛАН (лития алюмогидрат); ЖХ-МС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия); МС с низким разрешением (масс-спектрометрия с низким разрешением); mCPBA (метахлорпероксибензойная кислота); Me (метил); MeOH (метанол); мин (минута или минуты); МТБЭ (метил трет-бутиловый эфир); N (нормальный); Н/Д (недоступен); nBuLi (н-бутиллитий); nBuOH (н-бутиловый спирт); Н/О (не определяли); NMM (N-метилморфолин); ЯМР (ядерно-магнитный резонанс); Pd/C (палладий на угле); Ph (фенил); PRMI (Roswell Park Memorial Institute); к.т. (комнатная температура); нас. (насыщенный); SFC (хроматография с сверхкритической подвижной фазой); ТЭА (триэтиламин); трет-РентОН (трет-пентиловый спирт); ТФО (трифторацетат); ТГФ (тетрагидрофуран); ТСХ (тонкослойная хроматография); TsOH (тозилвая кислота) и УЭЖХ (ультраэффективная жидкостная хроматография).

Термин "галоген", как используется в данном документе, касается атома фтора, хлора, брома или йода или фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, термин "галоген" касается F, Cl, Br или I. Имеется в виду, что термины фтор, флуор и F, например, являются эквивалентными в данном документе.

Термин "алкил", как используется в данном документе, касается насыщенного моновалентного углеводородного радикала, который содержит, в определенных вариантах осуществления, от одного до шести или от одного до трех атомов углерода, который имеет линейные или разветвленные фрагменты. Термин "C₁-C₆ алкил" касается алкильного радикала, который содержит от одного до шести атомов углерода, который имеет линейные или разветвленные фрагменты. Термин "C₁-C₆ алкил" включает в пределах своего определения термины "C₁-C₃ алкил" и "C₁-C₄ алкил". Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, 3-пентил, изопентил, неопентил, (R)-2-метилбутил, (S)-2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,3-диметилпропил, 2,3-диметилбутил, гексил и тому подобное.

Термин "алкенил", как используется в данном документе, касается насыщенного моновалентного углеводородного радикала, который содержит, в определенных вариантах осуществления, от двух до шести атомов углерода, который имеет по меньшей мере одну углерод-углерод двойную связь. Алкенильные радикалы включают как линейные, так и разветвленные фрагменты. Термин "C₂-C₆ алкенил" касается алкенильного радикала, который содержит от двух до шести атомов углерода, который имеет линейные или разветвленные фрагменты. Двойная связь может или не может быть точкой присоединения к другой группе. Алкенильные группы включают, но не ограничиваются этим, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, бутенил, пентенил, 3-гексенил и тому подобное.

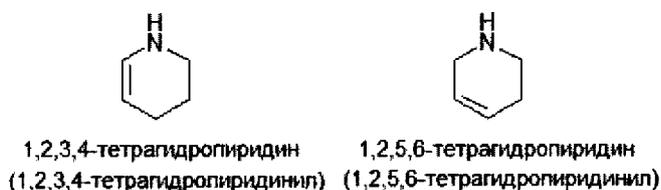
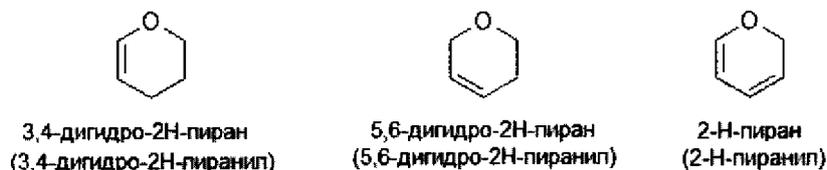
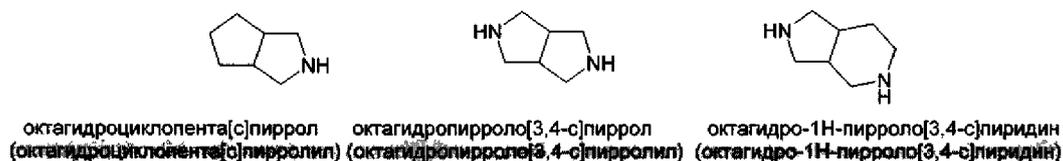
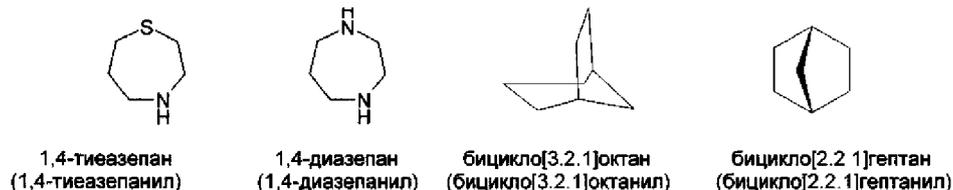
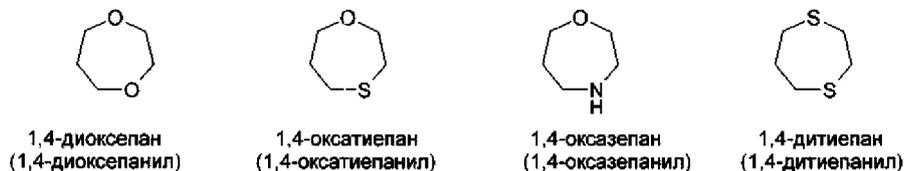
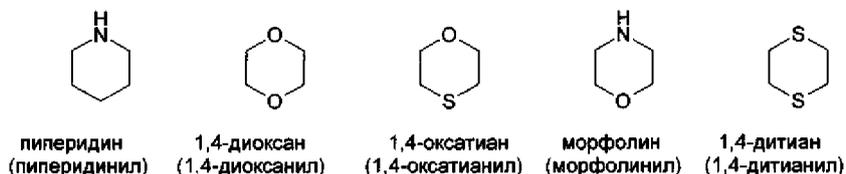
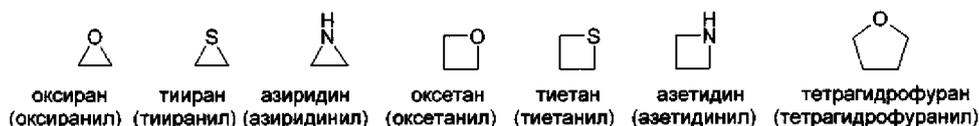
Термин "алкинил", как используется в данном документе, касается насыщенного моновалентного углеводородного радикала, который содержит, в определенных вариантах осуществления, от двух до шести атомов углерода, который имеет по меньшей мере одну углерод-углерод тройную связь. Алкинильные радикалы включают как линейные, так и разветвленные фрагменты. Термин "C₂-C₆ алкинил" касается алкинильного радикала, который содержит от двух до шести атомов углерода, который имеет линейные или разветвленные фрагменты. Тройная связь может или не может быть точкой присоединения к другой

группе. Алкильные группы включают, но не ограничиваются этим, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 2-метил-2-пропинил, бутинил, пентинил, 3-гексинил и тому подобное.

Термин "алкокси", как используется в данном документе, касается алкильного радикала, который является соединенным простой связью с атомом кислорода. Точка присоединения алкокси-радикала к молекуле является через атом кислорода. Алкокси-радикал может изображаться как алкил-О-. Термин "C₁-C₆ алкокси" касается алкокси-радикала, который содержит от одного до шести атомов углерода, который имеет линейные или разветвленные фрагменты. Термин "C₁-C₆ алкокси" включает, в пределах своего определения, термин "C₁-C₃ алкокси". Алкоксигруппы, включают, но не ограничиваются этим, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, гексилокси и тому подобное.

Термин "циклоалкил", как используется в данном документе, касается неароматической, моноциклической, анелированной или мостиковой бициклической или трициклической карбоциклической кольцевой группы, которая содержит, в определенных вариантах, от трех до десяти атомов углерода. Как используется в данном документе, циклоалкильная группа может необязательно содержать одну или две двойные связи. Термин "циклоалкил" также включает спироциклоалкильные группы, включая многокольцевые системы, соединенные одним атомом. Термины "C₂-C₁₀ циклоалкил", "C₃-C₇ циклоалкил", "C₃-C₆ циклоалкил", "C₃-C₅ циклоалкил", "C₃-C₄ циклоалкил" и "C₅-C₇ циклоалкил" содержат от трех до десяти, от трех до семи, от трех до шести, от трех до пяти, от трех до четырех и от пяти до семи атомов углерода соответственно. Циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, октагидропенталенил, октагидро-1H-инденил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.2.1]октанил, бицикло[5.2.0]нонанил, адамантил и тому подобное.

Термин "гетероциклоалкил", как используется в данном документе, касается неароматической, моноциклической, анелированной или мостиковой бициклической или трициклической или спироциклической кольцевой группы, которая содержит, в определенных вариантах осуществления, в общем от трех до десяти кольцевых атомов, в которой от одного до четырех кольцевых атомов является гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, и, где атом серы необязательно может быть окисленным одним или двумя атомами кислорода, где последние кольцевые атомы являются углеродом, при условии, что такие кольцевые системы не могут содержать два соседних атома кислорода или два соседних атома серы. Гетероциклоалкильное кольцо, кроме того, может быть замещенным оксо (=O) группой на каком-либо доступном атоме углерода. Кольца, кроме того, могут иметь одну или более двойных связей. Более того, такие группы могут быть связанными с остатком соединений по вариантам осуществления, раскрытыми в данном документе, через или атом углерода, или через гетероатом, если возможно. Термины "3-10-членный гетероциклоалкил", "3-7-членный гетероциклоалкил" и "4-6-членный гетероциклоалкил" содержат от трех до десяти, от трех до семи и от трех до шести атомов углерода соответственно. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничиваются этим



Термин "арил", как используется в данном документе, касается группы, производной ароматического углеводорода, который содержит в определенных вариантах от шести до десяти атомов углерода. Термин "C₆-C₁₀ арил" содержит от шести до десяти атомов углерода. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются этим, фенил и нафтил. Термин "арил", кроме того, включает анелированные поли-

циклические ароматические кольцевые системы, в которых ароматическое кольцо является анелированным с одним или более кольцами. Примеры включают, но не ограничиваются этим, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил и 2-антрацил. Кроме того, включенными в пределы объема термина "арил", как используется в данном документе, является группа, в которой ароматическое кольцо является анелированным с одним или более неароматическими кольцами, такими как в инданили, фенантридинили или тетрагидронафтили, где радикал или точка присоединения находится на ароматическом кольце.

Термин "гетероарил", как используется в данном документе, касается ароматической моноциклической или бициклической гетероциклической группы, которая всего имеет от 5 до 12 атомов в своем кольце, и который содержит от 2 до 9 атомов углерода и от одного до четырех гетероатомов, где каждый является независимо выбранным из азота, кислорода и серы, при условии, что кольцо указанной группы не содержит два соседних атома кислорода или два соседних атома серы. Термины "5-12-членный гетероарил", "4-6-членный гетероарил" и "3-5-членный гетероарил" включает от пяти до двенадцати, от четырех до шести кольцевых атомов и от трех до пяти кольцевых атомов соответственно. Гетероарильные группы включают бензоанелированные кольцевые системы. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются этим, пирролил, фурил, тиенил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, триазазол, оксадиазолил, фуразанил, тиадиазолил, тиазолил, тетразолил, пиридинил, пирозинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, индолил, изоиндолил, индолизинил, бензофуранил, бензотиофенил, индазолил, бензимидазолил, бензохазолил, фуро[3,2-b]пиридинил, бензотиазолил, бензофуразанил, пуридил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, цинолинил, фталазинил, пиридо[3,4-d]пиридинил, птеридинил и тому подобное.

Кроме того, включенными в пределы объема термина "5-12-членный гетероарил", как используется в данном документе, являются бензоанелированные ненасыщенные азотсодержащие гетероциклы, касающиеся гетероциклической группы, в которой гетероатомное кольцо является анелированным с одним или более ароматическими кольцами. Примеры включают, но не ограничиваются этим, индолинил, изоиндолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и тому подобное.

Термин "лечение", как используется в данном документе, если не указано иное, означает содействие положительной динамике, облегчение, подавление развития или предотвращение расстройства или состояния, к которому этот термин применяется, или одного или нескольких симптомов такого расстройства или состояния. Термин "лечение", как используется в данном документе, если не указано иное, касается акта лечения, как "лечение", который определяется непосредственно выше.

Как используется в данном документе, "эффективное" количество касается количества вещества, агента, соединения или композиции, которое есть в достаточном количестве, чтобы в результате привести к уменьшению выраженности симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания, или предупреждение ухудшения или инвалидности вследствие болезненного повреждения или в виде единичной дозы или в соответствии с многодозированной схемой приема, самостоятельно или в комбинации с другими агентами или веществами. Квалифицированный специалист в данной области будет способен определить такие количества, основываясь на таких факторах, как размер субъекта, выраженность симптомов заболевания у субъекта, и конкретную композицию или выбранный путь введения. Субъект может быть человеком или млекопитающим не человеком (например, кролик, крыса, мышь, обезьяна или другой низшего порядка примат).

Варианты осуществления, раскрытые в данном документе, включают меченные изотопами соединения, которые идентичны тем, которые описываются формулой (I), формулой (II), формулой (III) или формулой (IV), но за исключением того, что один или более атомов являются замещенными на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, что, как правило, встречается в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения из вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как, но не ограничиваются этим, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно. Соединения, описанные в данном документе, и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений, которые содержат указанные выше изотопы и/или изотопы других атомов, находятся в пределах объема представленных вариантов осуществления. Некоторые меченные изотопами соединения из вариантов осуществления, раскрытые в данном документе, например те, в которых радиоактивные изотопы, такие как H и C, включены, являются полезными в лекарственном средстве и/или в анализах распределения субстрата в тканях. Тритий, то есть ^3H , и углерод-14, то есть ^{14}C , изотопы являются особенно предпочтительными вследствие простоты их получения и способности к обнаружению. Кроме того, замещение на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, то есть ^2H , может предоставить некоторые терапевтические преимущества в результате более высокой метаболической стабильности, например повышенный *in vivo* период полувывода или сниженные необидные дозирования и, вследствие этого, может быть преобладающим в некоторых обстоятельствах. Меченные изотопами соединения из вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, как правило, могут быть получены путем осуществления процедур, раскрытых в схемах и/или в примерах и получении ниже, путем замещения легкодоступными мечеными изотопами реагента на не меченный изотопами реагент.

Некоторые варианты осуществления касаются фармацевтически приемлемых солей соединений, описанных в данном документе. Фармацевтически приемлемые соли соединений, описанные в данном документе, включают их кислотно-аддитивные и основно-аддитивные соли.

Некоторые варианты осуществления также касаются фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей соединений, описанных в данном документе. Приемлемые кислотно-аддитивные соли образуются из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Не ограничивая примеры приемлемых кислотно-аддитивных солей, то есть солей, содержащих фармакологически приемлемые анионы, включают, но не ограничиваются этим, ацетатные, кислые цитратные, адипатные, аспартатные, бензоатные, бензилатные, бикарбонат/карбонатные, бисульфат/сульфатные, битартратные, боратные, камзилатные, цитратные, цикламатные, эдисилатные, эсилатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глюкуроонатные, гексафторфосфатные, гибензатные, гидрохлорид/хлоридные, гидробромид/бромидные, гидройодид/йодидные, изетионатные, лактатные, малатные, малеатные, малонатные, мезилатные, метансульфонатные, метилсульфатные, нафтиллатные, 2-напсилатные, никотинатные, нитратные, оротатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, фосфат/фосфат/дигидрофосфатные, пироглутаматные, сахаратные, стеаратные, сукцинатные, танатные, тартратные, п-толуолсульфонатные, тозилатные, трифторацетатные и ксинафоатные соли.

Дополнительные варианты осуществления касаются основно-аддитивных солей соединений, описанных в данном документе. Приемлемые основно-аддитивные соли образуются из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Не ограничивая примеры приемлемых основных солей включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамин и цинка.

Соединения, описанные в данном документе, которые являются основными по своей природе, способны образовывать большое разнообразие солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые могут использоваться для получения фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей таких основных соединений, описанных в данном документе, являются теми, которые образуют нетоксичные кислотно-аддитивные соли, например соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как гидрохлоридные, гидробромидные, гидройодидные, нитратные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, кислые фосфатные, изоникотинатные, ацетатные, лактатные, салицилатные, цитратные, кислые цитратные, тартратные, пантотенатные, битартратные, аскорбатные, сукцинатные, малеатные, гентизинатные, фумаратные, глюконатные, глюкуроонатные, сахаратные, формиатные, бензоатные, глутаматные, метансульфонатные, этансульфонатные, бензолсульфонатные, п-толуолсульфонатные и памоатные [то есть 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоатные)] соли. Соединения, описанные в данном документе, которые включают основной фрагмент, такой как аминокислота, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами, в дополнение к кислотам, указанным выше.

Химические основы, которые могут использоваться в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей данных соединений, описанных в данном документе, которые являются кислотными по своей природе являются такими, что образуют нетоксичные основные соли с такими соединениями. Такие нетоксичные основные соли включают, но не ограничиваются этим, соли, полученные из таких фармакологически приемлемых катионов, таких как катионы щелочных металлов (например, калия и натрия) и катионы щелочно-земельных металлов (например, кальция и магния), аддитивные соли аммония или растворимых в воде аминов, таких как N-метилглюкамин-(меглумин), и низшего алканоламония и другие основные соли фармацевтически приемлемых органических аминов.

Соединения из вариантов осуществления, описанных в данном документе, включают все стереоизомеры (например, цис- и транс-изомеры) и все оптические изомеры соединений, описанных в данном документе (например, R- и S-энантиомеры), а также рацемические, диастереомерные и другие смеси таких изомеров. В то время как все стереоизомеры являются включенными в объем нашей формулы изобретения, квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что конкретные стереоизомеры могут быть предпочтительными.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, могут существовать в нескольких таутомерных формах, в том числе энольной и иминной форме, и кето и энаминовой форме, и геометрических изомерах и их смеси. Все такие таутомерные формы являются включенными в пределы объема представленных вариантов осуществления. Таутомеры существуют в виде смесей таутомерного набора в растворе. В твердой форме, как правило, один таутомер превалирует. Даже если один таутомер может быть описанным, представленные варианты осуществления включают все таутомеры представленных соединений.

Представленные варианты осуществления также включают атропоизомеры соединений, описанные в данном документе. Атропоизомеры относятся к соединениям, которые могут быть разделены на ротационно ограниченные изомеры.

Кроме того, могут образовываться полусоли кислот и оснований, например гемисульфатные и гемикальциевые соли.

Для осмотра приемлемых солей см. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use

by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Способы получения фармацевтически приемлемых солей соединений, описанных в данном документе, являются известными квалифицированному специалисту в данной области.

Термин "сольват" используется в данном документе для того, чтобы описать молекулярный комплекс, содержащий соединение, описанное в данном документе, и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например этанола.

Соединения, описанные в данном документе, могут также существовать в несольватированных и сольватированных формах. Соответственно, некоторые варианты осуществления касаются гидратов и сольватов соединений, описанных в данном документе.

Соединения, описанные в данном документе, содержащие один или несколько асимметрических атомов углерода, могут существовать в виде двух или более стереоизомеров. Когда соединение, описанное в данном документе, содержит алкенильную или алкениленовую группу, возможными являются геометрические цис/транс (или Z/E) изомеры. Когда структурные изомеры являются взаимопреобразовательными из-за низкого энергетического барьера, может происходить таутомерная изомерия ("таутомерия"). Это может принимать форму протонной таутомерии в соединениях, описанных в данном документе, содержащих, например, имино, кето или оксимную группу, или так называемой валентной таутомерии в соединениях, которые содержат ароматический фрагмент. Одно соединение может демонстрировать более чем один тип изомерии.

Включенными в пределы объема представленных вариантов осуществления являются все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомерные формы соединений, описанных в данном документе, в том числе соединения, которые демонстрируют более чем один тип изомерии, и смеси одного или более из них. Кроме того, включенными являются кислотно-аддитивные или основные соли, в которых противоион является оптически активным, например d-лактат или l-лизин, или рацемическим, например dl-тартрат или dl-аргинин.

Цис/транс-изомеры могут быть разделены, применяя обычные способы, хорошо известные квалифицированным специалистам в данной области техники, например хроматографию и фракционную кристаллизацию.

Традиционные способы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из соответствующего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производной) с использованием, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) могут подвергать взаимодействию с соответствующим оптически активным соединением, например спиртом или, в случае, когда соединение, описанное в данном документе, содержит кислотный или основной фрагмент, основу или кислоту, такую как l-фенилэтиламин или винную кислоту. Полученная в результате смесь диастереомеров может быть разделена с использованием хроматографии и/или фракционной кристаллизации и один или оба диастереомера могут быть преобразованы в соответствующий чистый энантиомер(ы) по способам, хорошо известными квалифицированному специалисту в данной области.

"Ненормальный клеточный рост", как используется в данном документе, если не указано иное, касается клеточного роста, не зависящего от нормальных регуляторных механизмов (например, потеря контактного ингибирования). Это включает ненормальный рост: (1) опухолевых клеток (опухолей), которые пролиферируют за счет экспрессии мутантной тирозинкиназы или сверхэкспрессии рецепторной тирозинкиназы; (2) доброкачественных и злокачественных клеток других пролиферативных заболеваний, при которых происходит активация aberrантной тирозинкиназы; (3) каких-либо опухолей, которые пролиферируют за счет рецепторных тирозинкиназ; (4) каких-либо опухолей, которые пролиферируют за счет активации aberrантной серин/треонинкиназы; и (5) доброкачественных и злокачественных клеток других пролиферативных заболеваний, при которых происходит активация серин/треонинкиназы.

Следующие варианты осуществления касаются способов лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих. Дополнительные варианты осуществления касаются способа лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих, который включает введение млекопитающему такого количества соединения, описанного в данном документе, которое является эффективным в лечении ненормального клеточного роста.

В других вариантах осуществления ненормальный клеточный рост представляет собой рак.

В некоторых вариантах осуществления рак выбирают из группы, состоящей из рака легких, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или внутриглазной меланомы, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака матки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы вульвы, болезни Ходжкина, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака парашитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака пениса, рака предстательной железы, хронического или острого лейкоза, лимфоцитарной лимфомы, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, почечно-клеточной карциномы, карциномы почечной лоханки, неоплазмы центральной

нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухоли позвоночника, глиомы ствола мозга, аденомы гипофиза или сочетание двух или более из указанных выше видов рака.

Дополнительные варианты осуществления касаются способов лечения солидных раковых опухолей у млекопитающих. Некоторые варианты осуществления касаются лечения солидных раковых опухолей у млекопитающих, включающего введение млекопитающему такого количества соединения, описанного в данном документе, которое является эффективным в лечении указанной солидной раковой опухоли.

В других вариантах осуществления солидная раковая опухоль является раком молочной железы, легкого, толстой кишки, мозга, предстательной железы, желудка, поджелудочной железы, яичников, кожи (меланома), эндокринной системы, матки, семенников или мочевого пузыря.

Другие варианты осуществления касаются способа лечения рака легкого. Следующие варианты осуществления касаются способа лечения немелкоклеточного рака легкого. Еще следующие варианты осуществления касаются способа лечения немелкоклеточного рака легкого, который является резистентным к лечению гефитинибом или эрлотинибом.

Следующие варианты осуществления касаются способов лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих, которые включают введение указанному млекопитающему такого количества соединения, описанного в данном документе, которое является эффективным в лечении ненормального клеточного роста в сочетании с противоопухолевым агентом. Противоопухолевый агент может быть выбран из группы, состоящей из ингибиторов митоза, алкилирующих агентов, антимаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов факторов роста, облучения, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антител, цитотоксических агентов, антигормонов и антиандрогенов.

Другие варианты осуществления касаются комбинации соединения формулы (I), формулы (II), формулы (III) или формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли с противоопухолевым агентом для лечения рака. Противоопухолевый агент может быть выбран из группы, состоящей из ингибиторов митоза, алкилирующих агентов, антимаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов факторов роста, облучения, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антител, цитотоксических агентов, антигормонов и антиандрогенов.

Более важные варианты осуществления касаются фармацевтических композиций для лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих, которые содержат такое количество соединения, описанного в данном документе, которое является эффективным в лечении ненормального клеточного роста, и фармацевтически приемлемый носитель.

Дополнительные варианты осуществления касаются способа лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих, включая человека, который включает введение указанному млекопитающему такого количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства, которое является эффективным в лечении ненормального клеточного роста. В одном варианте осуществления данного способа ненормальный клеточный рост представляет собой рак, включая, но не ограничиваясь этим, рак легких, рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак пениса, рак предстательной железы, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарной лимфомой, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карциному, карциному почечной лоханки, неоплазму центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоль позвоночника, глиомы ствола мозга, аденому гипофиза или сочетание двух или более из указанных выше видов рака. В одном варианте осуществления способ включает введение млекопитающему такого количества соединения, описанного в данном документе, которое является эффективным в лечении указанной солидной раковой опухоли. В одном предпочтительном варианте солидная опухоль является раком молочной железы, легкого, толстой кишки, мозга, предстательной железы, желудка, поджелудочной железы, яичников, кожи (меланома), эндокринной системы, матки, семенников или мочевого пузыря. В другом варианте осуществления указанного способа указанный ненормальный клеточный рост является доброкачественным пролиферативным заболеванием, включая, но не ограничиваясь этим, псориаз, доброкачественную гипертрофию предстательной железы или ретенноз.

Некоторые варианты осуществления касаются способа лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих, который включает введение указанному млекопитающему такого количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства, которое является эффективным в лечении ненормального клеточного роста в сочетании с противоопухолевым агентом. Противоопухолевый агент может быть выбран из группы, состоящей из ингибиторов митоза, алкилирующих агентов, антимаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов факторов роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, моди-

факторов биологического ответа, антител, цитотоксических агентов, антигормонов и антиандрогенов.

Дополнительные варианты осуществления касаются фармацевтических композиций для лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих, включая человека, содержащих такое количество соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства, которое является эффективным в лечении ненормального клеточного роста, и фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления указанной композиции, указанный ненормальный клеточный рост представляет собой рак, включая, но не ограничиваясь этим, рак легкого, рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паразитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак пениса, рак предстательной железы, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарной лимфомой, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно клеточную карциному, карциному почечной лоханки, неоплазий центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли позвоночника, глиомы ствола мозга, аденому гипофиза или сочетание двух или более из указанных выше видов рака. В другом варианте осуществления указанной фармацевтической композиции указанный ненормальный клеточный рост является доброкачественным пролиферативным заболеванием, включая, но не ограничиваясь этим, псориаз, доброкачественную гипертрофию предстательной железы или ретенноз.

Следующие варианты осуществления касаются способа лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих, который включает введение указанному млекопитающему такого количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, который является эффективным в лечении ненормального клеточного роста в сочетании с противоопухолевым агентом. Противоопухолевый агент может быть выбран из группы, состоящей из ингибиторов митоза, алкилирующих агентов, антимаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов факторов роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антител, цитотоксических агентов, антигормонов и антиандрогенов. Некоторые варианты осуществления рассматривают фармацевтическую композицию для лечения ненормального клеточного роста, где композиция включает соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, которое является эффективным в лечении ненормального клеточного роста, и другой противоопухолевый агент. Противоопухолевый агент может быть выбран из группы, состоящей из ингибиторов митоза, алкилирующих агентов, антимаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов факторов роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антител, цитотоксических агентов, антигормонов и антиандрогенов.

Однако более важные варианты осуществления касаются способа лечения расстройства, связанного с ангиогенезом у млекопитающих, включая человека, который включает введение указанному млекопитающему такого количества соединения, описанного в данном документе, как определено выше, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства, которое является эффективным в лечении указанного расстройства в сочетании с одним или более противоопухолевыми агентами, приведенными выше. Такие расстройства включают раковые опухоли, такие как меланома; глазные расстройства, такие как возрастная дегенерация желтого пятна, синдром предполагаемого глазного гистоплазмоза и неоваскуляризации сетчатки из-за пролиферативной диабетической ретинопатии; ревматоидный артрит расстройства потери костной ткани, такие как остеопороз, болезнь Педжета, гуморальная гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях, гиперкальциемия из-за метастазы опухолей в кости и остеопороз, индуцированный лечением глюкокортикоидами; коронарный ретенноз; и некоторые микробные инфекции, включая те, которые связаны с микробными патогенами, выбранными из аденовируса, хантавируса, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia* spp., *Bordetella pertussis* и *Streptococcus* группы А.

Некоторые варианты осуществления касаются способа (и фармацевтической композиции для) лечения ненормального клеточного роста у млекопитающих, который включает введение такого количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в сочетании с таким количеством одного или нескольких веществ, выбранных из антиангиогенезных агентов, ингибиторов сигнальной трансдукции (например, способы ингибирования, по которым регуляторные молекулы, которые регулируют основные процессы клеточного роста, дифференцирования и выживания, что происходит внутри клетки) и антипролиферативных агентов, количество которых вместе является эффективным в лечении указанного ненормального клеточного роста.

Противангиогенезные агенты, такие как ингибиторы MMP-2 (матриксной металлопротеиназы 2), ингибиторы MMP-9 (матриксной металлопротеиназы 9) и ингибиторы COX-II (циклооксигеназы II), могут использоваться в сочетании с соединением, описанным в данном документе, в способах и фармацевтических композициях, описанных в данном документе. Примеры приемлемых ингибиторов COX-II включают CELEBREX (целекоксиб), Vextra (вальдекоксиб), паракоксиб, Vioxx (рофекоксиб) и Arcoxia (этори-

коксиб). Примеры приемлемых ингибиторов матриксной металлопротеиназы являются раскрытыми в WO 96/33172 (опубликованной 24 октября 1996), WO 96/27583 (опубликованной 7 марта 1996), европейской заявке на патент № 97304971.1 (представленной 8 июля 1997), европейской заявке на патент № 99308617.2 (представленной 29 октября 1999), WO 98/07697 (опубликованной 26 февраля 1998), WO 98/03516 (опубликованной 29 января 1998), WO 98/34918 (опубликованной 13 августа 1998), WO 98/34915 (опубликованной 13 августа 1998), WO 98/33768 (опубликованной 6 августа 1998), WO 98/30566 (опубликованной 16 июля 1998), европейской патентной публикации 606,046 (опубликованной 13 июля 1994), европейской патентной публикации 931,788 (опубликованной 28 июля 1999), WO 90/05719 (опубликованной 31 мая 1990), WO 99/52910 (опубликованной 21 октября 1999), WO 99/52889 (опубликованной 21 октября 1999), WO 99/29667 (опубликованной 17 июня 1999), международной заявке PCT № PCT/IB 98/01113 (поданной 21 июля 1998), европейской заявке на патент № 99302232.1 (представленной 25 марта 1999), заявке на патент Великобритании по номеру 9912961.1 (поданной 3 июня 1999), предварительной заявке США № 60/148,464 (поданной 12 августа 1999), патенте США 5863949 (выданного 26 января 1999), патенте США 5861510 (выданного 19 января 1999) и европейской патентной публикации 780386 (опубликованной 25 июня 1997), все из которых включены в данный документ в виде ссылки во всей своей полноте. Предпочтительные ингибиторы MMP-2 и MMP-9 являются такими, что имеют незначительную или не имеют активности ангибирирования MMP-1. Более предпочтительными являются те, которые селективно ингибируют MMP-2 и/или MMP-9 по сравнению с другими матриксными металлопротеиназами (то есть MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 и MMP-13).

Некоторые конкретные примеры ингибиторов MMP, приемлемые в комбинации с соединениями, описанными в данном документе, являются AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, и следующие соединения:

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфонил]-(1-гидроксикарбамоилциклопентил)амино]пропионовую кислоту;

гидроксиамид 3-экзо-3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфониламино]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

гидроксиамид (2R,3R)-1-[4-(2-хлор-4-фторбензилокси)бензолсульфонил]-3-гидрокси-3-метилпиперидин-2-карбоновой кислоты;

гидроксиамид 4-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфониламино]тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты;

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфонил]-(1-гидроксикарбамоилциклобутил)амино]пропионовую кислоту;

гидроксиамид 4-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфониламино]тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты;

гидроксиамид 3-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфониламино]тетрагидропиран-3-карбоновой кислоты;

гидроксиамид (2R,3R)-1-[4-(4-фтор-2-метилбензилокси)бензолсульфонил]-3-гидрокси-3-метилпиперидин-2-карбоновой кислоты;

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфонил]-(1-гидроксикарбамоил-1-метилэтил)амино]пропионовую кислоту;

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфонил]-(4-гидроксикарбамоилтетрагидропиран-4-ил)амино]пропионовую кислоту;

гидроксиамид 3-экзо-3-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфониламино]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

гидроксиамид 3-эндо-3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфониламино]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты и

гидроксиамид 3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфониламино]тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты;

и фармацевтически приемлемые соли и сольваты указанных соединений.

Ингибиторы VEGF, например сунтент и акситиниб, могут также объединять с соединениями, описанными в данном документе. Ингибиторы VEGF являются описанными, например, в заявке WO 99/24440 (опубликованной 20 мая 1999), международной заявке PCT PCT/IB 99/00797 (поданной 3 мая 1999), в заявке WO 95/21613 (опубликованной 17 августа 1995), WO 99/61422 (опубликованной 2 декабря 1999), патенте США 5834504 (выданного 10 ноября 1998), WO 98/50356 (опубликованной 12 ноября 1998), патенте США 5883113 (выданного 16 марта 1999), патенте США 5886020 (выданного 23 марта 1999), патенте США 5792783 (выданного 11 августа 1998), патенте США № US 6653308 (выданного 25 ноября 2003), WO 99/10349 (опубликованной 4 марта 1999), WO 97/32856 (опубликованной 12 сентября 1997), WO 97/22596 (опубликованной 26 июня 1997), WO 98/54093 (опубликованной 3 декабря 1998), WO 98/02438 (опубликованной 22 января 1998), WO 99/16755 (опубликованной 8 апреля 1999) и WO 98/02437 (опубликованной 22 января 1998), все из которых включены в данный документ в виде ссылки во всей своей полноте. Другими примерами некоторых специфических ингибиторов VEGF являются IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); авастин, анти-VEGF моноклональное антитело Genep-

tech, Inc. of South San Francisco, California; и ангиозим, синтетический рибозим от Ribozyme (Boulder, Colorado) и Chiron (Emeryville, California).

Ингибиторы рецепторов ErbB2, такие как GW-282974 (Glaxo Wellcome plc) и моноклональные антитела AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas, USA) и 2B-1 (Chiron), могут вводиться в комбинации с соединением, описанным в данном документе. Такие ингибиторы erbB2 включают Herceptin, 2C4 и пертузумаб. Такие ингибиторы erbB2 включают те, которые описаны в WO 98/02434 (опубликованной 22 января 1998), WO 99/35146 (опубликованной 15 июля 1999), WO 99/35132 (опубликованной 15 июля 1999), WO 98/02437 (опубликованной 22 января 1998), WO 97/13760 (опубликованной 17 апреля 1997), WO 95/19970 (опубликованной 27 июля 1995), патенте США 5587458 (выданного 24 декабря 1996) и патенте США 5877305 (выданного 2 марта 1999), каждый из которых включен в данный документ в виде ссылки во всей своей полноте. Ингибиторы рецепторов erbB2, приемлемые в варианте, описанном в данном документе, также описаны в предварительной заявке США № 60/117341, поданной 27 января 1999, и в предварительной заявке США № 60/117346, поданной 27 января 1999, обе из которых включены в данный документ в виде ссылки во всей своей полноте. Другие ингибиторы рецепторов erbB2 включают TAK-165 (Takeda) и GW-572016 (Glaxo-Wellcome).

Другие различные соединения, такие как производные стирола, так же как было показано, обладают способностью ингибировать тирозинкиназы, и некоторые ингибиторы тирозинкиназы были идентифицированы как ингибиторы рецептора erbB2. Совсем недавно было пять европейских патентных публикаций, а именно EP 0566226 A1 (опубликованной 20 октября 1993), EP 0602851 A1 (опубликованной 22 июня 1994), EP 0635507 A1 (опубликованной 25 января 1995), EP 0635498 A1 (опубликованной 25 января 1995), и EP 0520722 A1 (опубликованной 30 декабря 1992), касающихся некоторых бициклических производных, в частности производных хиназолина, которые обладают противораковыми свойствами, которые являются результатом их ингибирующих свойств относительно тирозинкиназы. Кроме того, международная заявка на патент WO 92/20642 (опубликована 26 ноября 1992) касается некоторых бис-моно и бициклических арильных и гетероарильных соединений как ингибиторов тирозинкиназы, которые являются полезными в подавлении ненормальной клеточной пролиферации. Международные патентные заявки WO 96/16960 (опубликована 6 июня 1996), WO 96/09294 (опубликована 6 марта 1996), WO 97/30034 (опубликована 21 августа 1997), WO 98/02434 (опубликована 22 января 1998), WO 98/02437 (опубликована 22 января 1998) и WO 98/02438 (опубликована 22 января 1998) также касаются замещенных бициклических гетероароматических производных, таких как ингибиторы тирозинкиназы, которые являются приемлемыми для той же цели. Другие патентные заявки, касающиеся противораковых соединений, представляют собой международные патентные заявки WO 00/44728 (опубликована 3 августа 2000), EP 1029853 A1 (опубликована 23 августа 2000) и WO 01/98277 (опубликованной 12 декабря 2001), все из которых включены в данный документ в виде ссылки во всей своей полноте.

Ингибиторы рецептора элидермального фактора роста (EGFR) могут вводиться в комбинации с соединением по представленному изобретению. Такие ингибиторы EGFR включают gefitinib, эрлотиниб, икотиниб, афатиниб и дакомитиниб. Ингибиторы моноклонального антитела EGFR, такие как цетуксимаб, также могут комбинироваться с соединением по представленному изобретению.

Ингибиторы c-Met могут вводиться в комбинации с соединением по представленному изобретению. Такие ингибиторы c-Met включают кризотиниб и ARQ-197. Ингибиторы моноклонального антитела c-Met, такие как METMab, также могут комбинироваться с соединением по представленному изобретению.

Ингибиторы, программируемые гибель клеток 1 (PD-1), могут вводиться в комбинации с соединением по представленному изобретению. Такие анти PD-1 иммуно-онкологические агенты включают анти-PD-1 моноклональные антитела, ниволумаб и пембролизумаб.

Другие антипролиферативные агенты, которые могут использоваться совместно с соединениями, описанными в данном описании, включают ингибиторы фермента фарнезилпротеинтрансферазы и ингибиторы рецепторной тирозинкиназы PDGFR, включая соединения, раскрытые и заявленные в следующих заявках на патент США: 09/221946 (поданной 28 декабря 1998), 09/454058 (поданной 2 декабря 1999), 09/501163 (поданной 9 февраля 2000), 09/539930 (поданной 31 марта 2000), 09/202796 (поданной 22 мая 1997), 09/384339 (поданной 26 августа 1999) и 09/383755 (поданной 26 августа 1999), и соединения, раскрытые и заявленные в следующих предварительных заявках на патент США: 60/168207 (поданной 30 ноября 1999), 60/170119 (поданной 10 декабря 1999), 60/177718 (поданной 21 января 2000), 60/168217 (поданной 30 ноября 1999) и 60/200834 (поданной 1 мая 2000). Каждая из указанных выше заявок на патент и предварительных заявок на патент включены в данный документ в виде ссылки во всей своей полноте.

Соединение, описанное в данном документе, также может использоваться с другими агентами, применяемыми в лечении ненормального клеточного роста или рака, включая, но не ограничиваясь этим, агенты, способные усиливать противоопухолевые иммунные ответы, такие как антитела CTLA4 (цитотоксический лимфоцитарный антиген 4), и другие агенты, способные блокировать CTLA4; и антипролиферативные агенты, такие как другие ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы, например ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы, описанные в ссылках, приведенных выше в разделе "Предпосылки создания изобретения". Специфические антитела CTLA4, которые могут быть использованы в представлен-

ных вариантах, включают те, которые описаны в предварительной заявке США 60/113647 (поданной 23 декабря 1998), которая является включенной в данный документ в виде ссылки во всей своей полноте.

Соединение, описанное в данном документе, можно применять в виде самостоятельного способа терапии или включать одну или более других противоопухолевых веществ, например тех, которые выбраны, например, из ингибиторов митоза, например винбластин; алкилирующих агентов, например цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина и циклофосфида; антиметаболитов, например 5-фторурацила, капецитабина, цитозинарабинозида и гидроксимочевины, или, например, одного из предпочтительных антиметаболитов, раскрытых в европейской заявке на патент № 239362, такого как N-(5-[N-(3,4-дигидро-2-метил-4-оксохиназолин-6-илметил)-N-метиламино]-2-теноил)-L-глутаминовая кислота; ингибиторов факторов роста; ингибиторов клеточного цикла; интеркалирующих антибиотиков, например адриамицина и блеомицина; ферментов, например интерферона; и антигормонов, например антиэстрогенов, таких как Nolvadex (тамоксифен) или, например, антиандрогенов, таких как Casodex (4-циано-3-(4-фторфенилсульфонил)-2-гидрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропионанилида).

Соединения, описанные в данном документе, могут использоваться самостоятельно или в комбинации с одним или более из разнообразия противоопухолевых агентов или вспомогательных средств для ухода. Например, соединения, описанные в данном документе, могут использоваться с цитотоксическими агентами, например одним или более элементами, выбранными из группы, состоящей из камптотецина, иринотекана HCl (Камптозар), эдотекарина, CY-11248, эпирубицина (Ellence), доцетаксела (Таксотер), паклитаксела, ритуксимаба (Ритуксан), бевацизумаба (Авастина), мезилата иматиниба (Gleevec), эрбитукса, гифитиниба (Iressa), а также их комбинации. Некоторые варианты осуществления также рассматривают использование соединений, описанных в данном документе, вместе с гормональной терапией, например экземестаном, (Aromasin), лупроном, анастрозолом (Аримидекс), тамоксифена цитратом (Nolvadex), Trelstar и их комбинацией. Кроме того, некоторые варианты осуществления предусматривают соединение, описанное в данном документе, самостоятельно или в комбинации с одним или более вспомогательных средств для ухода, например, продукта, выбранного из группы, состоящей из филграстима (Neupogen), ондансетрона (Зофран), фрагмина, Procrit, Aloxi, Emend или их комбинации. Такое комбинированное лечение может быть достигнуто путем одновременного, последовательного или раздельного введения индивидуальных компонентов лечения.

Соединения, описанные в данном документе, могут использоваться с противоопухолевыми агентами, алкилирующими агентами, антиметаболитами, антибиотиками, растительных производных противоопухолевых агентов, производных камптотецина, ингибиторов тирозинкиназы, антител, интерферонов и/или модификаторов биологического ответа. В связи с этим, следующим является не ограничивающий перечень примеров вторичных агентов, которые могут использоваться с соединениями, описанными в данном документе.

Алкилирующие агенты включают, но не ограничиваются этим, мустарген N-оксид, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, бусульфан, митобронитол, карбоквон, тиотепа, ранимустин, нимустин, темозоломид, AMD-473, альтретамин, AP-5280, апазихон, бросталицин, бендамустин, кармустин, эстрамустин, фотемустин, глфофосфамид, ифосфамид, KW-2170, мафосфамид и митолактол; координационные платиновые алкилирующие соединения включают, но не ограничиваются этим, цисплатин, карбоплатин, эптаплатин, лобаплатин, недаплатин, оксалиплатин или сатрплатин.

Антиметаболиты включают, но не ограничиваются этим, метотрексат, 6-меркаптопурина рибозид, меркаптопурин, 5-фторурацил (5-ФУ) самостоятельно или в комбинации с лейковорином, тегафуром, UFT, доксифуридином, кармофуром, цитарабином, окфосфатом цитарабина, эноцитабином, S-1, гемцитабином, флударабином, 5-азацитидином, капецитабином, кладрибином, клофарабином, децитабином, эфлорнитинном, этинилцитидином, цитозина рабинозидом, гидроксимочевинной, TS-1, мелфаланом, неларабином, нолатрекседом, окфосфатом, натрия преметрекседом, пентостатином, пелитрексоллом, ралтитрекседом, триапином, триметрексатом, видарабином, винкристином, винорелбином; или например, одним из предпочтительных антиметаболитов, описанных в европейской заявке на патент № 239362, таким как N-(5-[N-(3,4-дигидро-2-метил-4-оксохиназолин-6-илметил)-N-метиламино]-2-теноил)-L-глутаминовая кислота.

Антибиотики включают, но не ограничиваются этим, акларубицин, актиномицин D, амрубицин, аннамицин, блеомицин, даунорубицин, доксорубицин, элсамитруцин, эпирубицин, галарубицин, идарубицин, митомицин C, неморубицин, неокарцинонстатин, пепломицин, пирарубицин, ребеккамицин, стималамер, стрептозоцин, вальрубицин или зинонстатин.

Агенты гормональной терапии, например экземестан (Aromasin), лупрон, анастрозол (Аримидекс), доксеркальциферол, фазрозол, форместан, антиэстрогены, такие как тамоксифена цитрат (Nolvadex) и фулвестрант, трелстар, торемифен, ралоксифен, лазофоксифен, летрозол (Фемара), или антиандрогены, такие как бикалутамид, флутамид, мифепристон, нилутамид, Casodex® (4'-циано-3-(4-фторфенилсульфонил)-2-гидрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропионанилид) и их комбинации.

Противоопухолевые вещества растительного происхождения включают, например, те, которые выбраны из ингибиторов митоза, например винбластин, доцетаксела (Таксотер) и паклитаксела.

Ингибирующие агенты цитотоксической топоизомеразы включают один или более агентов, вы-

бранных из группы, состоящей из акларубицина, амонафида, белотекана, камптотецина, 10-гидроксикамптотецина, 9-аминокамптотецина, дифломотекана, иринотекана HCl (Камптозар), эдотекарина, эпирубицина (Elience), этопозида, эксатекана, гиматекана, лутротекана, митоксантрона, пирарубицина, пиксатрона, рубитекана, собузоксана, SN-38, тафлупозида и топотекана и их комбинаций.

Иммунологические агенты включают интерфероны и многие другие усиливающие иммунитет агенты. Интерфероны включают интерферон альфа, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон бета, интерферон гамма-1а или интерферон гамма-n1. Другие агенты включают PF3512676, филграстим, лентинан, сизофиан, TheraCys, убенимекс, WF-10 алдеслейкин, алемтузумаб, ВAM-002, дакарбазин, даклизумаб, денилейкин, гемтузумабу озогамин, ибритумомаб, имиквимод, ленограстим, лентинан, вакцину против меланомы (Cotixa), молграмостим, ОпсоVAX-CL, сарграмостим, тасонермин, теклейкин, тималазин, тозитумомаб, вирулизин, Z-100, эпратузумаб, митумомаб, ореговомаб, пемтумомаб, провенге.

Модификаторы биологического ответа представляют собой агенты, которые модифицируют защитные механизмы живых организмов или биологические ответы, такие как выживание, рост или дифференцирование клеток ткани, чтобы направить их таким образом, чтобы обладать противоопухолевой активностью. Такие агенты включают крестин, лентинан, сизофиан, пицибанил или убенимекс.

Другие противоопухолевые агенты включают алитретиноин, амплиген, атрасентан, бексаротен, бортезомиб, бозентан, кальцитриол, эксисулинд, финастерид, фотемустин, ибандроновую кислоту, милтефозин, митоксантрон, L-аспарагиназа, прокарбазин, дакарбазин, гидроксикарбамид, легаспаргаза, пентостатин, тазаротен, TLK-286, велкад, тарцева или третиноин.

Другие антиангиогенные соединения включают ацитретин, фенретинид, талидомид, золедроновую кислоту, ангиостатин, аплидин, цилегтид, комбретагастатин А-4, эндостатин, галофугинон, ребимастат, ремоваб, ревлимид, скваламин, украин и витаксин.

Координационные соединения платины включают, но не ограничиваются этим, цисплатин, карбоплатин, недаплатин или оксалиплатин.

Производные камптотецина включают, но не ограничиваются этим, камптотecin, 10-гидроксикамптотecin, 9-аминокамптотecin, иринотекан, SN-38, эдотекарин и топотекан.

Ингибиторы тирозинкиназы включают, например, Iressa и SU5416.

Антитела включают, например, герцептин, эрбитукс, авастин и ритуксимаб.

Интерфероны включают, например, интерферон альфа, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон бета, интерферон гамма-1а и интерферон гамма-n1.

Модификаторы биологического ответа включают агенты, которые модифицируют защитные механизмы живых организмов или биологические ответы, такие как выживание, рост или дифференцирование клеток ткани, чтобы направить их таким образом, чтобы обладать противоопухолевой активностью. Такие агенты включают крестин, лентинан, сизофиан, пицибанил или убенимекс.

Другие противоопухолевые агенты включают, например, митоксантрон, L-аспарагиназа, прокарбазин, дакарбазин, гидроксикарбамид, пентостатин и третиноин. Кроме того, ингибиторы PI3K и RAS-ориентированные способы лечения рака, могут быть совмещенными с соединениями, описанными в данном документе.

Некоторые варианты осуществления, кроме того, касаются фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), формулы (II), формулы (III) или формулы (IV) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как определено в данном документе ранее, в сочетании с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

Следующие варианты осуществления касаются фармацевтической композиции, содержащей смесь соединения формулы (I), формулы (II), формулы (III) или формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, как определено в данном документе ранее, с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

Для указанных выше терапевтических применений доза, вводимая, будет, конечно, варьировать в зависимости от используемого соединения, способа введения, необходимого лечения и указанного расстройств. Суточная доза соединения формулы (I), формулы (II), формулы (III) или формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли может находиться в диапазоне от 1 мг до 1 г, предпочтительно от 1 до 250 мг, более предпочтительно от 10 до 100 мг.

Представленные варианты осуществления также включают композиции с пролонгированным высвобождением.

Введение соединений, описанных в данном документе (далее "активное(ые) соединение(я)") может быть осуществлено каким-либо способом, который обеспечивает доставку соединений к месту действия. Данные способы включают пероральные способы, интрадуоденальные способы, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую инъекцию или инфузию), местное и ректальное введение.

Активное соединение могут применять в виде самостоятельной терапии или могут включать одно или более других противоопухолевых веществ, например те, которые выбраны, например, из ингибиторов митоза, например винбластин; алкилирующих агентов, например цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина и циклофосфамида; антиметаболитов, например 5-фторурацила, цитозинарабинозида и гидро-

ксимочевины, или, например, одного из предпочтительных антиметаболитов, раскрытых в европейской заявке на патент № 239362, такого как N-(5-[N-(3,4-дигидро-2-метил-4-оксохиназолин-6-илметил)-N-метиламино]-2-теноил)-L-глутаминовая кислота ингибиторов факторов роста; ингибиторов клеточного цикла; интеркалирующих антибиотиков, например адриамицина и блеомицина; ферментов, например интерферона; и антигормонов, например антиэстрогенов, таких как Nolvadex (тамоксифен) или, например, антиандрогенов, таких как Casodex (4'-циано-3-(4-фторфенилсульфонил)-2-гидрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропионанилида). Такие комбинированные лечения могут быть достигнуты путем одновременного, последовательного или раздельного введения индивидуальных компонентов лечения.

Фармацевтическая композиция может, например, быть в форме, приемлемой для перорального введения в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, препаратов с замедленным высвобождением, раствора, суспензии, для парентерального введения в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного применения в виде мази или крема, или для ректального введения в виде суппозитория. Фармацевтическая композиция может быть в стандартных лекарственных формах, пригодных для однократного введения точных доз. Фармацевтическая композиция будет включать общепринятый фармацевтический носитель или эксципиент и соединение, описанное в данном документе, в виде активного ингредиента. Кроме того, она может включать другие медицинские или фармацевтические агенты, носители, адьюванты и тому подобное.

Иллюстративные формы для парентерального введения включают растворы или суспензии активных соединений в стерильных водных растворах, например водных растворах пропиленгликоля или глюкозы. Такие лекарственные формы могут быть приемлемыми буферными, при необходимости.

Соответствующие фармацевтические носители включают инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители. Фармацевтические композиции могут, при необходимости, содержать дополнительные ингредиенты, такие как ароматизаторы, связующие вещества, эксципиенты и тому подобное. Таким образом, для перорального введения таблетки, содержащие различные эксципиенты, такие как лимонная кислота, могут использоваться вместе с различными розрыхлителями, такими как крахмал, альгиновая кислота и некоторые комплексные силикаты, и со связующими агентами, такими как сахароза, желатин и аравийская камедь. Кроме того, смазочные агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк, часто являются необходимыми в целях таблетирования. Твердые композиции подобного типа могут также использоваться в мягких и твердых наполненных желатиновых капсулах. Предпочтительные материалы для этого включают лактозу или молочный сахар и полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой. Когда водные суспензии или эликсиры являются необходимыми для перорального введения, активное соединение в них может быть совмещено с различными подсластителями или ароматизирующими агентами, окрашивающими веществами или красителями и, при необходимости, эмульгирующими агентами или суспендирующими агентами, вместе с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин или их комбинациями.

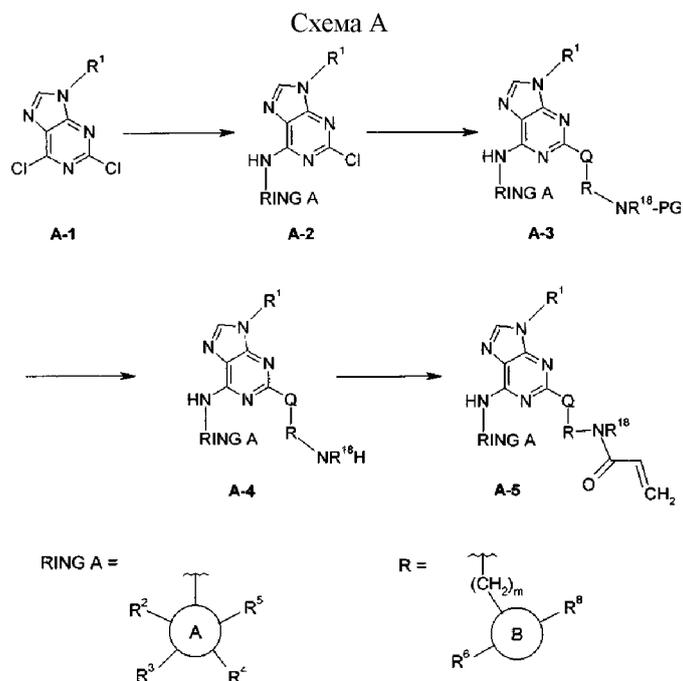
Примеры и получения, представленные ниже, дополнительно иллюстрируют и служат примерами соединений, описанных в данном документе, и способов получения таких соединений. Объем вариантов осуществления, описанных в данном документе, не ограничиваются каким-либо образом следующими примерами и получениями. В следующих примерах молекулы с одним хиральным центром, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси. Молекулы с двумя или более хиральными центрами, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси диастереомеров.

Отдельные энантимеры/диастереомеры могут быть получены по способам, известным квалифицированным специалистам в данной области из уровня техники.

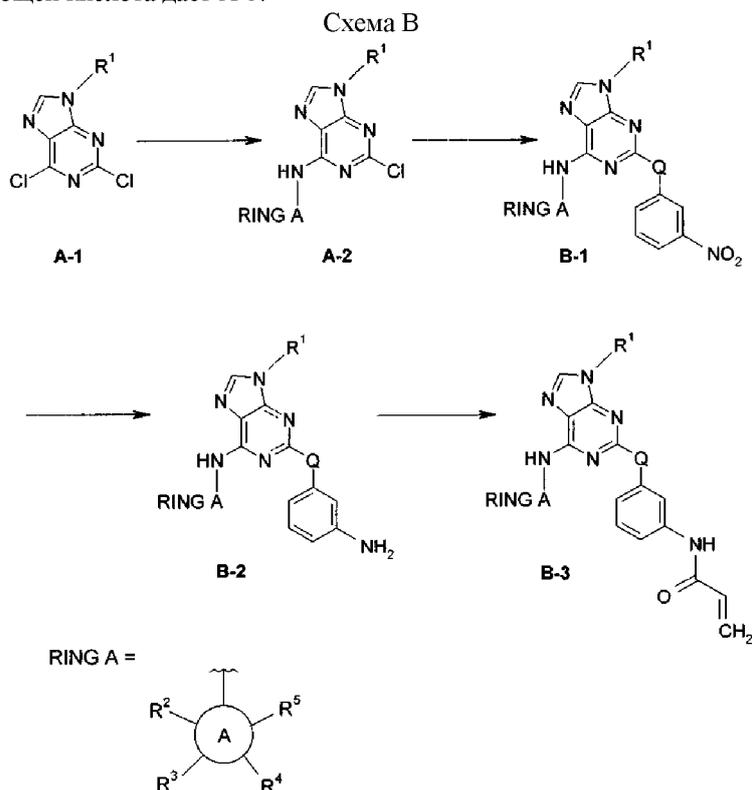
В приведенных примерах солевые формы при необходимости выделяли как следствие добавления подвижной фазы во время ВЭЖХ при хроматографической очистке. В этих случаях соли, такие как формиат, трифтороацетат и ацетат, выделяли и исследовали без дальнейшей обработки. Следует принимать во внимание, что квалифицированный специалист в данной области сможет получить свободное основание используя стандартную методологию (например, с использованием ионообменных колонок, или выполняя простые основные экстракции с использованием мягкой водной основы).

В целом, соединения, описанные в данном документе могут получать по способам, известным в химической области, в частности в свете данного описания, который содержится в данном документе. Некоторые способы производства соединений, описанных в данном документе, являются предусмотренными как дополнительные признаки вариантов осуществления и проиллюстрированы в схемах реакций, приведенных ниже, и в экспериментальной части.

Если не указано иначе, переменные в схемах A-F имеют те же значения, как определено в данном описании.



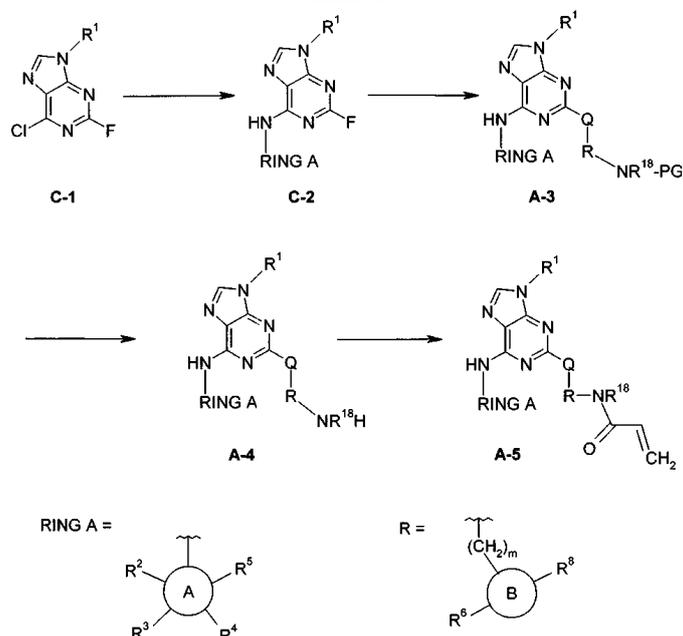
Как проиллюстрировано на схеме А, 2,6-дихлор-9Н-пуриновую производную А-1 подвергают нуклеофильному ароматическому замещению, которое является определенным как замещение реакционно-способного ароматического галогенида на нуклеофил, и, как правило, в данном документе называют как S_NAr реакции. S_NAr реакции являются или опосредованными кислотой, такие как обработка соответствующим аминогетероциклом в присутствии приемлемой кислоты, такой как ТФО или HCl, солью аминогетероцикла, в приемлемом растворителе, таком как *i*PrOH, или опосредованными основой, такие как обработка соответствующим аминогетероциклом в присутствии приемлемого основания, такого как ДИПЭА, в приемлемом растворителе, таком как *n*BuOH, получая 2-хлорпурин А-2. Следующее замещение хлора, применяя палладий-опосредованную методику, или обработка в S_NAr условиях дает замещенный пурин А-3. Снятие защиты (удаление защитной группы) в стандартных условиях, известных в данной области из уровня техники, дает А-4. Ацилирование или ацилхлоридом или способ амидного соединения с соответствующей кислота дает А-5.



Как проиллюстрировано на схеме В, 2,6-дихлор-9Н-пуриновую производную А-1 подвергают S_NAr

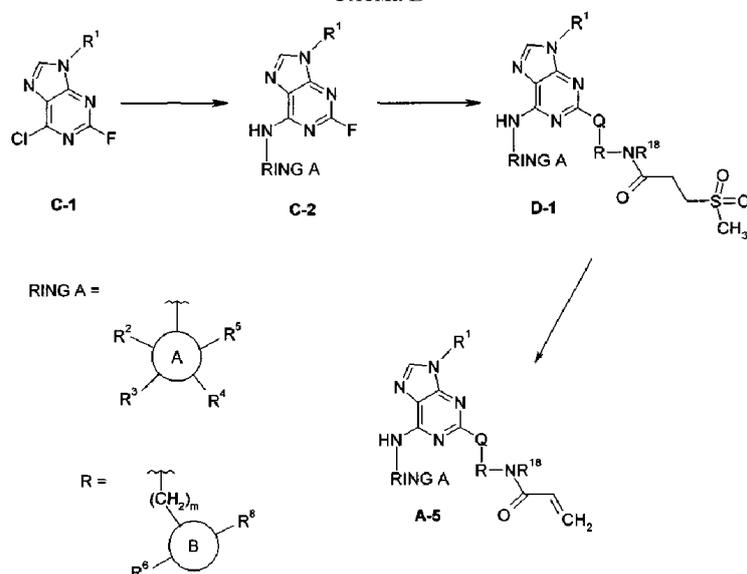
реакциям. S_NAr реакции являются или опосредованными кислотой, такие как обработка соответствующим аминогетероциклом в присутствии приемлемой кислоты, такой как ТФО или HCl, солью аминогетероцикла, в приемлемом растворителе, таком как iPrOH, или опосредованными основой, такие как обработка соответствующим аминогетероциклом в присутствии приемлемого основания, такого как ДИПЭА, в приемлемом растворителе, таком как nBuOH, получая 2-хлорпуриин А-2. Следующее замещение хлора анилином, применяя палладий-опосредованную методику, или феноксид (образуется с использованием приемлемого основания, такого как гидрид натрия в ТГФ) дает замещенный пуриин В-1. Нитровосстановление в стандартных условиях, известных в данной области из уровня техники, дает В-2. Ацилирование или ацилхлоридов или по способу амидного соединения с соответствующей кислотой дает В-3.

Схема С



Как проиллюстрировано на схеме С, 2-фтор-6-хлор-9Н-пуриновую производную С-1 подвергают S_NAr реакции. S_NAr реакции являются или опосредованными кислотой, такие как обработка соответствующим аминогетероциклом в присутствии приемлемой кислоты, такой как ТФО или HCl, солью аминогетероцикла, в приемлемом растворителе, таком как iPrOH, или опосредованными основой, такие как обработка соответствующим аминогетероциклом в присутствии приемлемого основания, такого как ДИПЭА, в приемлемом растворителе, таком как nBuOH, дает 2-фторпуриин С-2. Последующая обработка в S_NAr условиях дает замещенный пуриин А-3. Снятие защиты (удаление защитной группы) в стандартных условиях, известных в данной области из уровня техники, дает А-4. Ацилирование или ацилхлоридов или способ амидного соединения с соответствующей кислотой дает А-5.

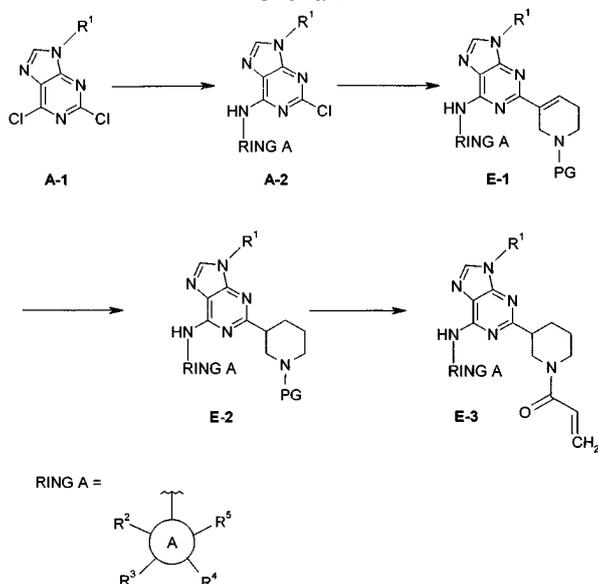
Схема D



Как проиллюстрировано на схеме D, 2-фтор-6-хлор-9Н-пуриновую производную С-1 подвергают S_NAr реакции. S_NAr реакции являются или опосредованными кислотой, такие как обработка соответ-

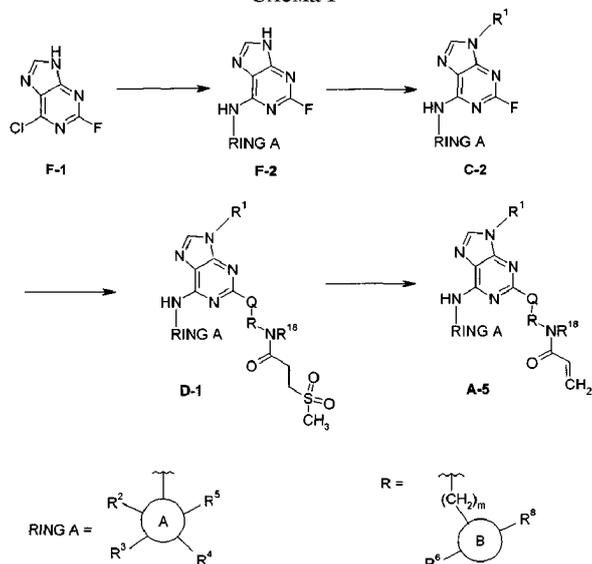
вующим аминокетероциклом в присутствии приемлемой кислоты, такой как ТФО или HCl, солью аминокетероцикла, в приемлемом растворителе, таком как iPrOH, или опосредованными основой, такие как ДИПЭА, в приемлемом растворителе, таком как nBuOH, получая 2-фторпурин C-2. Дальнейшее S_nAr с защищенным акриламидом в виде сульфона дает замещенный пурин D-1. Альтернативно, кольцо A с C-2 содержит защищенный амин или спирт, с которых снимают защиту в стандартных условиях, известных в данной области из уровня техники, и, в некоторых случаях, могут быть модифицированы путем алкилирования или восстановительного аминирования перед второй стадией S_nAr. Обработка приемлемой основой, такой как калия трет-бутоксид, в результате приводит к удалению сульфона, что дает A-5.

Схема E



Как проиллюстрировано на схеме E, 2,6-дихлор-9H-пуриновую производную A-1 подвергают S_nAr реакциям. S_nAr реакции являются или опосредованными кислотой, такие как обработка соответствующим аминокетероциклом в присутствии приемлемой кислоты, такой как ТФО или HCl, солью аминокетероцикла, в приемлемом растворителе, таком как iPrOH, или опосредованными основой, такие как обработка соответствующим аминокетероциклом в присутствии приемлемого основания, такого как ДИПЭА, в приемлемом растворителе, таком как nBuOH, получая 2-фторпурин A-2. Следующее замещение хлора, применяя палладий-опосредованную методику, такую как взаимодействие с соответствующим бороновым сложным эфиром или кислотой, дает замещенный пурин E-1. Восстановление промежуточного соединения, применяя стандартные условия, известные в данной области из уровня техники, дает карбоцикл E-2, с последующим снятием защиты (удаление защитной группы) в стандартных условиях, известных в данной области из уровня техники, и алкилирование или ацилирование или по способу амидного соединения с соответствующей кислотой, получая E-3.

Схема F

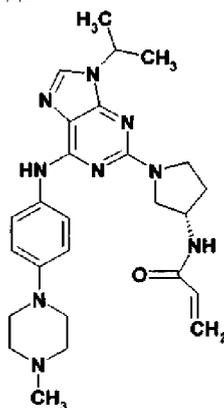


Как проиллюстрировано на схеме F, 6-хлор-2-фтор-9H-пуриновую производную F-1 подвергают S_nAr реакциям. S_nAr

реакции являются или опосредованными кислотой, такие как обработка соответствующим аминогетероциклом в присутствии приемлемой кислоты, такой как ТФО или HCl, солью аминогетероцикла, в приемлемом растворителе, таком как iPrOH, или опосредованными основой, такие как обработка соответствующим аминогетероциклом в присутствии приемлемого основания, такого как ДИПЭА, в приемлемом растворителе, таком как nBuOH, получая 2-фторпуриновую производную F-2. Алкилирование пуринового ядра или алкилгалогенидом или диалкилсульфатом дает C-2. Дальнейшее S_NAr с защищенным акриламидом в виде сульфата дает замещенный пурин D-1. Альтернативно, кольцо А с C-2 содержит защищенный амин или спирт, с которых снимают защиту в стандартных условиях, известных в данной области из уровня техники, и, в некоторых случаях, могут быть модифицированными путем алкилирования или восстановительного аминирования перед второй стадией S_NAr . Обработка приемлемой основой, такой как калия трет-бутоксид, в результате приводит к удалению сульфата, что дает А-5.

Примеры

Пример 1 (схема А). Получение (S)-N-(1-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида



Стадия 1. Получение 2,6-дихлор-9-изопропил-9Н-пурина

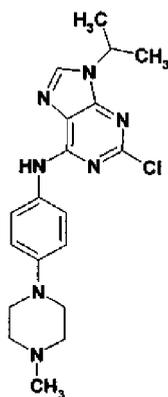


В 500 мл круглодонную колбу загружали 2,6-дихлор-9Н-пурин (1,89 г, 10 ммоль), изопропанол (3,1 мл, 40 ммоль, 4 мл экв.), ТГФ (150 мл) и трифенилфосфин (полистирол-связанный, ~3 ммоль/г, 6,7 г или примерно 20 ммоль загружают) и полученную в результате смесь перемешивали и охлаждали на водяной бане в атмосфере азота. Раствор DBAD (4,85 г, 20 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли по каплям с помощью капельной воронки в течение 30 мин. Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Смолу удаляли фильтрованием и хорошо промывали этилацетатом. Объединенные фильтраты выпаривали, получая светло-желтое твердое вещество, которое чистили, применяя флэш-колоночную хроматографию (загружали сухой, применяя систему диоксид кремния/ДХМ) с градиентом 0-50% этилацетата в гептанах, получая

1) названный продукт: 2,6-дихлор-9-изопропил-9Н-пурин (2,81 г, содержащий DBAD сопродукт, 0,9 мл экв. как определено по 1H ЯМР). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 8,86 (с, 1 H), 4,71 - 4,94 (м, 1 H), 1,55 (д, J = 6,85 Гц, 6 H), с 1,39 (с, 16 H для DBAD сопродукта). m/z (APCI+) для $C_8H_8Cl_2N_4$ 231,1 (M+H) $^+$ с Cl изотопным типом;

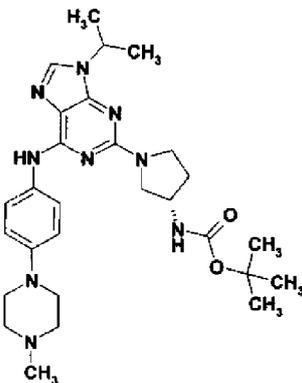
2) другой основной региоизомер: 2,6-дихлор-7-изопропил-7Н-пурин (229 мг, 10% выход). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 9,06 (с, 1 H), 5,13 (дт, J = 13,36, 6,71 Гц, 1 H), 1,59 (д, J = 6,72 Гц, 6 H). m/z (APCI+) для $C_8H_8Cl_2N_4$ 231,1 (M+H) $^+$ с Cl изотопным типом.

Стадия 2. Получение 2-хлор-9-изопропил-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-9Н-пурин-6-амин



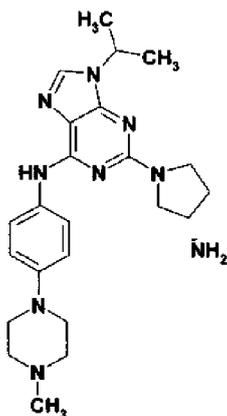
К реакционной емкости добавляли 2,6-дихлор-9-изопропил-9Н-пурин (содержащий 6,3 ммоль), 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин (1,2 г, 6,3 ммоль), изопропанол (32 мл, 0,2 М), и ТФО (1 мл, 13 ммоль). Реакционную емкость закрывали, перемешивали и нагревали при 78°C (температура блока) в течение 20 ч. Летучие вещества удаляли, получая темный остаток. Добавляли нас. водн. раствор NaHCO₃ (40 мл). Темное смолистое твердое вещество выпадало в осадок. Этилацетат (2 × 120 мл) и ДХМ (2 × 80 мл) использовали, чтобы экстрагировать продукт. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали, получая темный остаток, который чистили на диоксиде кремния с градиентом от 100% этилацетата до 10% аммиака (7 N в метаноле) - 90% этилацетата, получая названный продукт в виде светло-желтого твердого вещества (2,1 г, 86% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 10,04 (с, 1 Н), 8,38 (с, 1 Н), 7,61 (д, J = 8,56 Гц, 2 Н), 6,93 (д, J = 8,93 Гц, 2 Н), 4,71 (дт, J = 13,39, 6,63 Гц, 1 Н), 3,10 (ш с, 4 Н), 2,45 (м, J = 4,16 Гц, 4 Н), 2,22 (с, 3 Н), 1,52 (д, J = 6,72 Гц, 6 Н). m/z (APCI+) для C₁₉H₂₄ClN₇ 386,2 (M+H)⁺ с Cl изотопным типом. Региохимия продукта также была подтверждена низкомолекулярной рентгеновской кристаллографией.

Стадия 3. Получение (S)-трет-бутил (1-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата



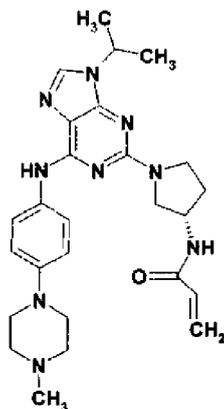
Смесь 2-хлор-9-изопропил-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-9Н-пурин-6-амин (2,32 г, 6 ммоль), трет-бутилового эфира (S)-пирролидин-3-ил-карбаминової кислоты (1,45 г, 7,8 ммоль, 1,3 мл экв.), и Cs₂CO₃ (7,82 г, 24 ммоль, 4 мл экв.) в трет-пентиловом спирте (60 мл, 0,1 М) дегазировали, применяя азот. Добавляли хлор-(ди-2-норборнилфосфино)(2-диметиламинометилфероцен-1-ил)палладия(II) (CAS # 614753-51-4, 375 мг, 0,6 ммоль, 0,1 мл экв.) и смесь дегазировали в течение 1 дополнительной минуты. Емкость закрывали, перемешивали и нагревали при 100°C (температура блока) в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (25 мл) и этилацетатом (150 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали дополнительным этилацетатом (50 мл) и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали, получая остаток, который чистили, применяя флеш-хроматографию на диоксиде кремния с градиентом от 50% гептан-50% этилацетат до 100% этилацетата и затем до 10% аммиака (7 N в метаноле) - 90% этилацетата, получая названный продукт в виде светло-желтого твердого вещества (3,20 г, 99% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО d₆) δ м.ч. 9,14 (с, 1 Н), 7,90 (с, 1 Н), 7,85 (д, J = 9,05 Гц, 2 Н), 7,14 (д, J = 5,01 Гц, 1Н), 6,87 (д, J = 9,17 Гц, 2 Н), 4,61 (Куин, J = 6,72 Гц, 1 Н), 4,05 - 4,27 (м, 2 Н), 3,60 - 3,80 (м, 2 Н), 3,50 (дт, J = 10,55, 7,08 Гц, 1 Н), 3,35 (дц, J = 10,82, 4,83 Гц, 1 Н), 3,02 - 3,11 (м, 4 Н), 2,40 - 2,48 (м, 4 Н), 2,22 (с, 3 Н), 1,79 - 1,92 (м, 1 Н), 1,50 (д, J = 6,85 Гц, 6 Н), 1,40 (с 9 Н). m/z (APCI+) для C₂₈H₄₁N₉O₂ 536,4 (M+H)⁺.

Стадия 4. Получение (S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-9-изопропил-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-9Н-пурин-6-амин



К раствору (S)-трет-бутил-(1-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (1,40 г, 2,61 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФО (2,11 мл, 21 ммоль). Реакционную емкость закрывали и перемешивали в течение 3 ч. Летучие вещества затем удаляли и добавляли метанол (50 мл) и водный LiOH (2 М, 20 мл) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли, получая белый твердый остаток. Добавляли воду (30 мл) и смесь подвергали воздействию ультразвука, получая белую суспензию. Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили, получая названный продукт в виде белого твердого вещества (1,26 г, 111% выход, ~90% чистота). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 9,10 (ш с, 1 Н), 7,76 - 7,94 (м, 3 Н), 6,87 (д, J = 8,80 Гц, 2 Н), 4,60 (дт, J = 13,33, 6,66 Гц, 1 Н), 3,58 - 3,72 (м, 2 Н), 3,51 (дд, J = 10,64, 5,99 Гц, 2 Н), 3,06 (ш с, 4 Н), 2,45 (ш с, 4 Н), 2,22 (с, 3 Н), 1,95 - 2,10 (м, 2 Н), 1,58 - 1,73 (м, 3 Н), 1,50 (д, J = 6,72 Гц, 6 Н). m/z (APCI+) для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_9$ 436,4 (M+H) $^+$.

Стадия 5. Получение (S)-N-(1-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида



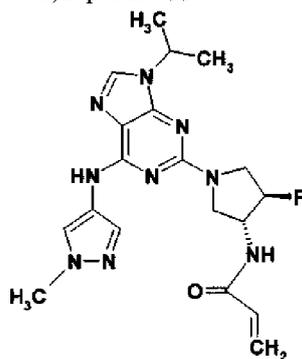
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-9-изопропил-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-9Н-пурин-6-амин (315 мг, 0,7 ммоль) растворяли в ДХМ: трет-пентиловом спирте (15 мл: 1,5 мл) и добавляли нас. вода, раствор NaHCO_3 (6 мл) одной порцией. Двухфазную смесь интенсивно перемешивали и одной порцией добавляли акрилоилхлорид (90 мкл, 1,1 ммоль, 1,5 мл экв.), полученную в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (30 мл) и органический слой отделяли, продукт экстрагировали дополнительным ДХМ: трет-пентиловый спирт (9:1, 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали, получая остаток, который чистили, применяя флеш-хроматографию на диоксиде кремния с градиентом от 100% этилацетата до 100% этанола, получая сырой продукт чистотой ~90%. Данный сырой продукт растирали со смесью этилацетат:гептан (4:1, 15 мл). Полученное в результате белое твердое вещество собирали фильтрованием, промывали смесью этилацетат:гептан (4:1, 10 мл) и сушили, получая названный продукт в виде белого твердого вещества (118 мг, 33% выход, ~95% чистота). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 9,16 (с, 1 Н), 8,36 (д, J = 6,72 Гц, 1 Н), 7,91 (с, 1 Н), 7,85 (д, J = 8,80 Гц, 2 Н), 6,87 (д, J = 8,93 Гц, 2 Н), 6,18 - 6,34 (м, 1 Н), 6,03 - 6,15 (м, 1 Н), 5,59 (дд, J = 9,96, 2,02 Гц, 1 Н), 4,62 (дт, J = 13,33, 6,54 Гц, 1 Н), 4,43 (д, J = 5,14 Гц, 1 Н), 3,71 - 3,87 (м, 1 Н), 3,63 (дт, J = 12,62, 6,46 Гц, 2 Н), 3,43 (дд, J = 11,25, 3,30 Гц, 1 Н), 3,07 (м, J = 4,65 Гц, 4 Н), 2,45 (м, J = 4,40 Гц, 4 Н), 2,22 (с, 4 Н), 1,89 (дд, J = 11,37, 5,87 Гц, 1 Н), 1,51 (д, J = 6,72 Гц, 6 Н). m/z (APCI+) для $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_9\text{O}$ 490,2 (M+H) $^+$.

Альтернативное получение (S)-N-(1-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида.

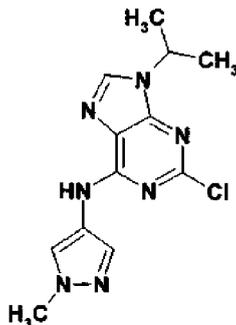
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-9-изопропил-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-9Н-пурин-6-амин (436 мг, 1 ммоль) суспендировали в ДМФ (3,3 мл). Добавляли ДИПЭА (0,53 мл, 3 ммоль, 3 мл экв.)

и акриловую кислоту (73 мкл, 1,05 ммоль, 1,05 мл экв.), получая суспензию. Пропилфосфоновый ангидрид (CAS 68957-94-8, 50% в ДМФ, 0,7 мл, 1,2 ммоль, 1,2 мл экв.) добавляли одной порцией. Реакционную смесь немного нагревали, получая раствор. Через 15 мин добавляли водный раствор Na_2CO_3 (1 М, 2 мл, 2 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли воду (10 мл) и этилацетат (50 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (3×10 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали, получая светло-желтое пенообразное твердое вещество, которое чистили, применяя SFC (колонка ZymorSpher HADP $150 \times 21,2$ мм внутренний диаметр, 5 мкм частицы. Модификатор этанол. Градиент 21% (удержание 2 мин) до 24% (удержание 1 мин) при 1,5% в мин. Скорость потока (58 мл/мин), получая названный продукт (167 мг, 34% выход, >95% чистота). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 9,17 (с, 1 Н), 8,36 (д, $J = 6,85$ Гц, 1 Н), 7,91 (с, 1 Н), 7,85 (д, $J = 9,05$ Гц, 2 Н), 6,87 (д, $J = 9,05$ Гц, 2 Н), 6,19 - 6,32 (м, 1 Н), 6,05 - 6,16 (м, 1 Н), 5,59 (дд, $J = 10,09, 2,38$ Гц, 1 Н), 4,62 (квин, $J = 6,72$ Гц, 1 Н), 4,34 - 4,48 (м, 1 Н), 3,76 (дд, $J = 11,31, 6,30$ Гц, 1 Н), 3,54 - 3,70 (м, 2 Н), 3,43 (дд, $J = 11,19, 3,85$ Гц, 1 Н), 2,93 - 3,14 (м, 4 Н), 2,39 - 2,47 (м, 4 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,12 - 2,20 (м, 1 Н), 1,83 - 1,95 (м, 1 Н), 1,51 (д, $J = 6,72$ Гц, 6 Н). m/z (APCI+) для $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_9\text{O}$ 490,4 (M+H)⁺.

Пример 2 (схема А). Получение N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-9Н-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида

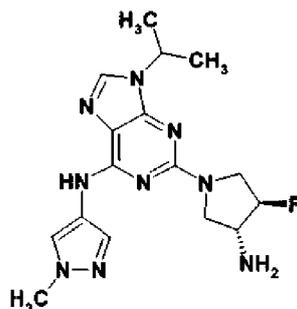


Стадия 1. Получение 2-хлор-9-изопропил-N-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пурин-6-амин



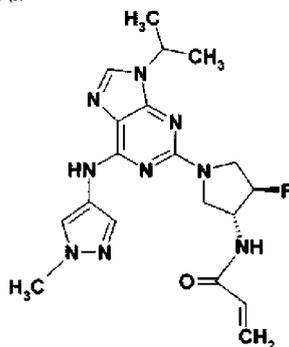
2,6-Дихлор-9-изопропил-9Н-пурин (1,16 г, 5 ммоль), что получали на стадии 1 из примера 1, смешивали с 4-амино-1-метилпиразолом (1,02 г, 10 ммоль) и ДИПЭА (1,74 мл, 10 ммоль) в $n\text{BuOH}$ (33 мл) и перемешивали, нагревали при 100°C (температура блока) в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали и летучие вещества удаляли в вакууме, получая темный остаток. Добавляли этилацетат (120 мл) и смесь промывали нас. водн. раствором NaHCO_3 (3×30 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали, получая темный остаток. Данный остаток растворяли в этилацетате, пропускали через тонкий слой силикагеля и элюировали смесью 90% этилацетат-10% аммиак (7 N в метаноле). Элюент выпаривали, получая названное соединение в виде темного твердого вещества (1,43 г, 98% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 10,41 (ш с, 1 Н), 8,38 (с, 1 Н), 8,00 (с, 1 Н), 7,68 (с, 1 Н), 4,71 (квин, $J = 6,72$ Гц, 1 Н), 3,84 (с, 3 Н), 1,52 (д, $J = 6,72$ Гц, 6 Н). m/z (APCI+) для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_7$ 292,1 с Cl изотопным типом (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение 2-((транс)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил)-9-изопропил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пурин-6-амин



К раствору 2-хлор-9-изопропил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9H-пурин-6-амин (292 мг, 1,00 ммоль) и бензила [(3,4-транс)-4-фторпирролидин-3-ил]карбамата (357 мг, 1,5 ммоль) в трет-пентаноле (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,32 г, 4 ммоль). Реакционную смесь дегазировали, применяя азот в течение 2 мин, и затем добавляли катализатор хлор-(ди-2-норборнилфосфино)(2-диметиламинометилфероцен-1-ил)палладия(II) (CAS # 614753-51-4, 60 мг, 0,1 ммоль). Реакционную емкость закрывали, перемешивали и нагревали при 100°C (температура блока) в течение 20 ч. Этанол (40 мл) добавляли к реакционной смеси и какие-либо нерастворимые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат затем подвергали гидрогенированию, применяя 10% Pd/C (120 мг) и водород из баллона в течение 20 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали, получая темный остаток, который чистили применяя флеш-хроматографию (с градиентом от 50% этилацетат-50% гептан до 100% этилацетат, затем до 10% аммиак (7 N) в метаноле-90% этилацетат). Фракции, содержащие названный продукт, выпаривали, получая сырой остаток, который использовали на следующей стадии.

Стадия 3. Получение N-(3R,4R)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида



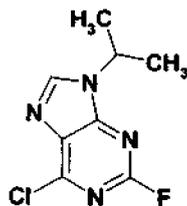
Сырой 2-((транс)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил)-9-изопропил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9H-пурин-6-амин (условно 1 ммоль прил.) распределяли между ДХМ (30 мл) и нас. водн. раствором NaHCO₃ (10 мл) и интенсивно перемешивали. Акрилоилхлорид (121 мкл, 1,5 ммоль) добавляли одной порцией и смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь затем разбавляли ДХМ (50 мл), органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали, получая темный остаток, который подвергали хиральной SFC очистке, чтобы разделить два транс-энантиомера (Chiralpak AD-H 21,2 × 250 мм 5 мкм колонка, элюировали 30% EtOH (200 крепость спирта) в CO₂ поддерживая 38°C при 100 бар, ~60,0 мл/мин, УФ-детектирования на λ = 260 нм. Пик 1(-) элюируется на 3,99-4,68 мин. Пик 2(+) элюируется 5,80-6,38 мин. Получили

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид; (абсолютную стереохимию последнего определяли, используя низкомолекулярную кристаллографию ключевых интермедиатов), 30,26 мг, 7% выход (за 3 стадии), ~99% э.и., 90% чистота. Оптическое вращение: [α]_{D22} = +28,9° (с 0,09, EtOH). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-17 мм) δ м.ч. 9,65 (ш с, 1 H), 8,50 (д, J = 6,97 Гц, 1 H), 8,00 (с, 1 H), 7,92 (с, 1 H), 7,69 (с, 1 H), 6,20 - 6,29 (м, 1 H), 6,08 - 6,18 (м, 1 H), 5,63 (д, J = 10,82 Гц, 1 H), 5,03 - 5,25 (м, 1 H), 4,43 - 4,70 (м, 2 H), 3,88 (ш с, 2 H), 3,82 (с, 3 H), 3,70 (д, J = 10,45 Гц, 2 H), 1,50 (д, J = 6,42 Гц, 6 H). m/z (APCI+) для C₁₉H₂₄FN₉O 414,1 (M + H)⁺.

N-((3S,4S)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида, 36,7 мг, 9% выход (за 3 стадии), >99% э.и., 95% чистота. Оптическое вращение: [α]_{D22} = -19,06° (с 0,08, EtOH). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-17мм) δ м.ч. 9,65 (ш с, 1 H), 8,50 (д, J = 6,42 Гц, 1 H), 8,00 (с, 1 H), 7,92 (с, 1 H), 7,69 (с, 1 H), 6,19 - 6,29 (м, 1 H), 6,11 - 6,18 (м, 1 H), 5,63 (д, J = 11,92 Гц, 1 H), 5,08 - 5,22 (м, 1 H), 4,46 - 4,69 (м, 2 H), 3,88 (ш с, 2 H), 3,82 (с, 3 H), 3,64 - 3,79 (м, 2 H), 1,50 (д, J = 6,79 Гц, 6 H). m/z (APCI+) для C₁₉H₂₄FN₉O 414,1 (M + H)⁺.

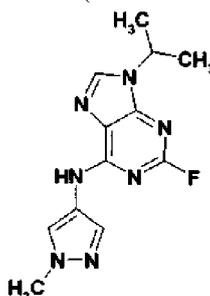
Альтернативный способ для примера 2 (схема С): получение N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида.

Стадия 1. Получение 6-хлор-2-фтор-9-изопропил-9H-пурина



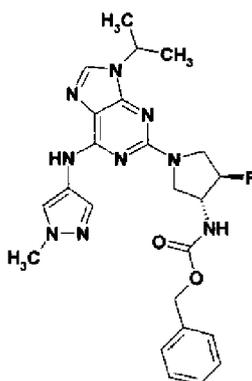
Раствор 6-хлор-2-фтор-9H-пурина (616 мг, 3,57 ммоль) в ТГФ (18 мл) охлаждали на бане вода-лед в атмосфере азота и добавляли iPrOH (858 мг, 14,3 ммоль), трифенилфосфин, полимерсвязанный (2,38 г, 7,14 ммоль, ~3 ммоль/г) и ди-трет-бутилазодикарбоксилат (1,730 г, 7,14 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Твердое смолистое вещество удаляли и хорошо промывали этилацетатом (50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме, получая светло-желтый твердый остаток. Потом это выгружали на диоксид кремния и чистили, применяя флеш-хроматографию (элюирование 30-50% этилацетатом в гептанах), получая названный продукт в виде белого твердого вещества (445 мг, 58% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 8,83 (с, 1 H), 4,72 - 4,92 (м, 1 H), 1,57 (д, $J = 6,85$ Гц, 6 H). m/z (APCI+) для $\text{C}_8\text{H}_8\text{FN}_4\text{Cl}$ 217,10, 215,10 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Стадия 2. Получение 2-фтор-9-изопропил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9H-пурин-6-амина



Смесь 6-хлор-2-фтор-9-изопропил-9H-пурина (215 мг, 1 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-4-амин (116 мг, 1,2 ммоль) в nBuOH (5 мл, 0,2 M) и ДИПЭА (0,7 мл, 4 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 дней. ЖХ-МС показал основной названный продукт $\text{M} + 1 = 276,2$ ат. ед. массы. Данный сырой продукт использовали на следующей стадии без выделения.

Стадия 3. Получение бензил-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата

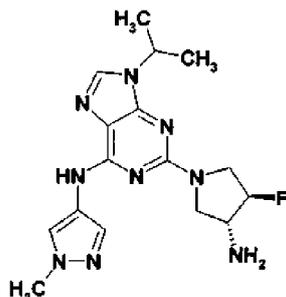


К указанному выше раствору сырого 2-фтор-9-изопропил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9H-пурин-6-амин добавляли бензил[3R,4R]-4-фторпирролидин-3-ил]карбамат (238 мг, 1 ммоль). Полученный в результате раствор нагревали при 100°C (температура блока) и перемешивали в течение 14 ч. После охлаждения летучие вещества удаляли и остаток чистили, применяя флеш-хроматографию (элюирование с градиентом от 100% гептана до 100% этилацетата и затем до 10% аммиака (7 N в метаноле-90% этилацетата), получая названное соединение в виде светло-желтого твердого вещества (402 мг, 82% выход (за 2 стадии)). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 9,62 (с, 1 H), 7,98 (с, 1 H), 7,91 (с, 1 H), 7,80 (д, $J = 5,75$ Гц, 1 H), 7,71 (с, 1 H), 7,27 - 7,41 (м, 5 H), 4,98 - 5,30 (м, 3 H), 4,55 - 4,68 (м, 1 H), 4,16 - 4,34 (м, 1 H), 3,76 - 3,96 (м, 6 H), 3,64 - 3,71 (м, 1 H), 1,50 (д, $J = 6,72$ Гц, 6 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. -178,93 (ш с, 1 F). m/z (APCI+) для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_9\text{O}_2$ 494,2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. Хиральную чистоту определяли, как указано ниже (используя рацемический образец для сравнения):

колонка Chiralcel OD-H 4,6 \times 100 мм с градиентом 5-60% MeOH/ДЭА в CO_2 в течение 3 мин при 120 бар, 4 мл/мин. Названный образец показывает соотношение ~88 (2,50 мин): 12 (2,75 мин), ~76% э.и. $[\alpha]_D^{22} = +15,6^\circ$ (с 0,17, EtOH).

Стадия 4. Получение 2-((3R,4R)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил)-9-изопропил-N-(1-метил-1H-

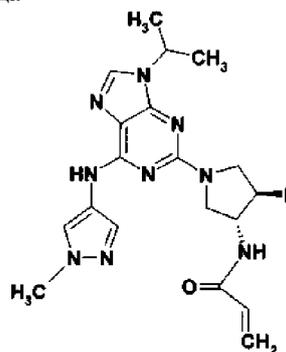
пиразол-4-ил)-9H-пурин-6-амин



Смесь бензил-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (390 мг, 0,8 ммоль), аммония формиата (514 мг, 8 ммоль) в этаноле (20 мл) дегазировали в течение 3 мин и затем добавляли 10% -Pd/C (50 мг). Реакционную смесь перемешивали и осторожно нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 45 мин. Катализатор удаляли фильтрованием и хорошо промывали этанолом (40 мл). Объединенные жидкости концентрировали, получая остаток, к которому добавляли воду (5 мл) и экстрагировали смесью ДХМ-изопропанол (9:1, 2 × 70 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным NaHCO₃ (5 мл), сушили над Na₂SO₄ и выпаривали, получая названное соединение в виде светло-желтого твердого вещества (272 мг, 96% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,58 (с, 1 H), 8,00 (с, 2 H), 7,90 (с, 2 H), 7,73 (с, 1 H), 4,89 - 5,08 (м, 1 H), 4,56 - 4,66 (м, 1 H), 3,86 - 4,00 (м, 1 H), 3,81 - 3,85 (м, 3 H), 3,58 - 3,80 (м, 3 H), 3,53 (д, J = 11,13 Гц, 1 H), 1,51 (д, J = 6,72 Гц, 6 H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. -177,42 (с, 1 F). m/z (APCI+) для C₁₆H₂₂FN₉ 360,2 (M + H)⁺. Хиральную чистоту определяли как указано ниже (используя рацемический образец для сравнения):

колонка Chiralcel OD-H 4,6 × 100 мм с градиентом 5-60% MeOH/ДЭА в CO₂ в течение 3 мин при 120 бар, 4 мл/мин. Названный образец показал соотношение ~86 (2,04 мин): 14 (2,21 мин), ~72% э.и. [α]_D²² = +4,5° (с 0,14, EtOH).

Стадия 5. Получение N-(3R,4R)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида

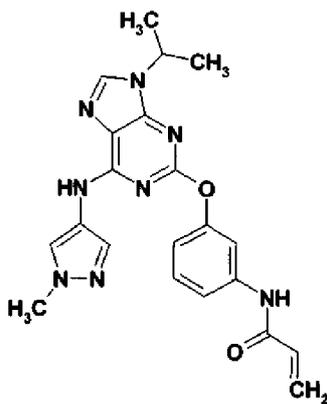


Смесь 2-((3R,4R)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил)-9-изопропил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9H-пурин-6-амин (260 мг, 85% чистота, скорректирован 0,62 ммоль) в ДХМ: трет-ПентОН (20 мл 2 мл) и нас. водн. растворе NaHCO₃ (6 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 мин. Добавляли акрилоилхлорид (60 мкл, 0,74 ммоль, 1,2 мл экв.) и продолжали перемешивание в течение 30 мин. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали преимущественно ДХМ: трет-ПентОН (2 × 20 мл 2 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали, получая остаток; хиральную чистоту определяли как указано ниже:

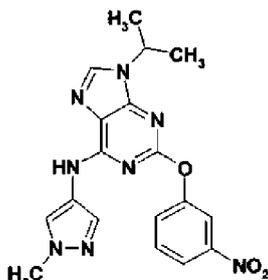
колонка Chiralpak AD-H 4,6 × 250 мм, 30% EtOH при 140 бар, 3 мл/мин (~80% э.и., [α]_D²² = +17,1° (с 1,0, EtOH)).

Названный продукт дополнительно чистили, используя хиральную SFC (препаративным образом: колонка Chiralpak AD-H (5 мк) 21,2 × 250 мм, 36°C, элюировали 30% EtOH (класс ВЭЖХ, 200 прочность) в CO₂ поддерживали при 100 бар, 600 мл/мин), получая названное соединение в виде белого твердого вещества (124 мг, 49% выход) >99% э.и. с оптическим вращением [α]_D²² = +47,8° (с 0,13 EtOH). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,65 (с, 1 H), 8,48 (д, J = 6,48 Гц, 1 H), 8,00 (с, 1 H), 7,93 (с, 1 H), 7,71 (с, 1 H), 6,09 - 6,30 (м, 2 H), 5,59 - 5,66 (с, 1 H), 5,06 - 5,25 (м, 1 H), 4,63 (квин, J = 6,76 Гц, 1 H), 4,50 (дт, J = 11,65, 5,85 Гц, 1 H), 3,85 - 3,96 (м, 2 H), 3,83 (с, 3 H), 3,71 (д, J = 11,86 Гц, 2 H), 1,51 (д, J = 6,72 Гц, 6 H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. -177,73 (с, 1 F). m/z (APCI+) для C₁₉H₂₄FN₉O 414,1 (M + H)⁺.

Пример 3 (схема В). Получение N-(3-((9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)окси)фенил)акриламидатрифторацетата

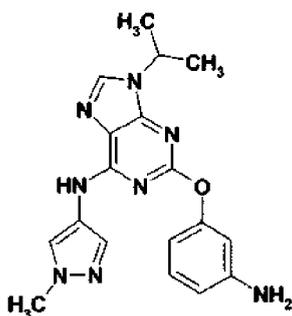


Стадия 1. Получение 9-изопропил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-нитрофенокси)-9H-пурин-6-амина



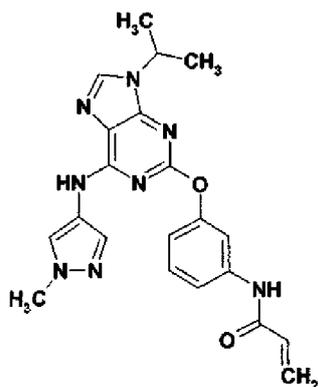
К раствору 3-нитрофенола (143 мг, 1,03 ммоль) в ДМФ (15 мл) медленно добавляли гидрид натрия (56 мг, 1,4 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Медленно добавляли 2-хлор-9-изопропил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9H-пурин-6-амин (200 мг, 0,69 ммоль), которые получали на стадии 1 примера 2. После добавления смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, концентрировали и остаток чистили, применяя флэш-колоночную хроматографию (MeOH: EtOAc = 1:10), получая названное соединение (50 мг, 18% выход) в виде светло-желтого масла.

Стадия 2. Получение 2-(3-аминофенокси)-9-изопропил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9H-пурин-6-амина



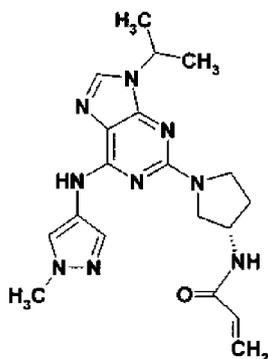
Смесь 9-изопропил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-нитрофенокси)-9H-пурин-6-амина (50 мг, 0,14 ммоль), Fe (39 мг, 0,7 ммоль), NH₄Cl (75 мг, 1,4 ммоль) в EtOAc (10 мл) и воде (10 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая сырой продукт (46 мг, 100% выход), который использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 3. Получение N-(3-((9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)окси)фенил)акриламида трифторацетата



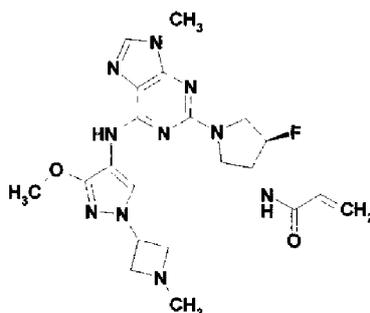
К раствору 2-(3-аминофенокси)-9-изопропил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9H-пурин-6-амина (46 мг, 0,14 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли нас. водн. раствор Na_2CO_3 (10 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Затем по каплям добавляли акрилоилхлорид (15,2 мг, 0,17 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь затем экстрагировали EtOAc (2×10 мл) и объединенные органические слои промывали водой (10 мл), насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Сырой продукт чистили, используя препаративные ВЭЖХ, получая названное соединение (15 мг, 26% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 10,38 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,62-7,63 (д, 2H), 7,44-7,49 (т, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,94-6,96 (д, 1H), 6,41-6,45 (т, 1H), 6,23-6,27 (д, 1H), 5,75-5,78 (д, 1H), 4,67-4,70 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 1,53-1,54 (д, 6H). m/z для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2$ 419,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 4 (схема D). Получение (S)-N-(1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида



К раствору 6-хлор-2-фтор-9-изопропил-9H-пурина (200 мг, 0,932 ммоль), которые получали на стадии 1 альтернативного способа примера 2, в nBuOH (4,66 мл) добавляли 1-метил-1H-пиразол-4-амин (109 мг, 1,12 ммоль) и ДИПЭА (482 мг, 3,73 ммоль), смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч, получая сырой 2-фтор-9-изопропил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9H-пурин-6-амин. Затем к реакционной смеси добавляли (S)-3-(метилсульфонил)-N-(пирролидин-3-ил)пропанамид гидрохлорид (289 мг, 1,12 ммоль) и нагревали при 100°C в течение 16 ч. ЖХ-МС показал промежуточное соединение, не подействовала, поэтому реакционную смесь нагревали при 110°C в течение дополнительных 24 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли калия трет-бутоксид (3,73 мл, 3,73 ммоль), полученную в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали ДХМ (3×50 мл), затем водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали, выгружали на диоксид кремния и чистили, применяя флеш-хроматографию, используя 0-20% EtOH/EtOAc, получая названное соединение (290 мг, 78% выход) в виде розового твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 9,56 (с, 1H), 8,38 (д, $J = 6,72$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 6,20 - 6,34 (м, 1H), 6,05 - 6,18 (м, 1H), 5,60 (дд, $J = 10,03, 2,32$ Гц, 1H), 4,56 - 4,73 (м, 1H), 4,43 (ш с, 1H), 3,76 - 3,92 (м, 4H), 3,68 (д, $J = 5,14$ Гц, 2H), 3,43 - 3,51 (м, 1H), 2,15 - 2,28 (м, 1H), 1,87 - 1,99 (м, 1H), 1,51 (д, $J = 6,85$ Гц, 6H). m/z для $\text{C}_9\text{H}_{25}\text{N}_9\text{O}$ 397,25 и 396,30 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 5 (схема D). Получение N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-метил-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида

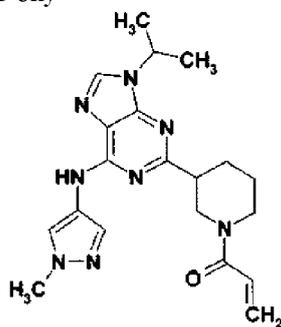


ТФО (4 мл) добавляли к раствору сырого трет-бутил 3-(4-((2-((3R,4R)-3-фтор-4-(3-(метилсульфонил)пропанамидо)пирролидин-1-ил)-9-метил-9H-пурин-6-ил)амино)-3-метокси-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (теоретический 0,63 ммоль, 1,00 экв.) (получали, применяя общий способ, проиллюстрированный в примере 4) в ДХМ (50 мл). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали досуха и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

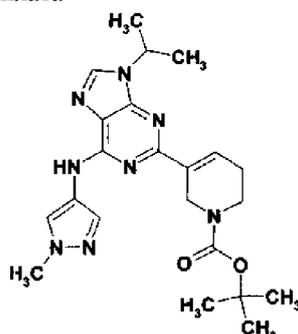
К раствору амина, образованного выше в MeOH (15 мл), добавляли диизопропилэтиламин (300 мкл, 1,81 ммоль, 2,87 экв.) и водный раствор формальдегида (150 мкл, 2,02 ммоль, 3,21 экв., 37 мас.%), реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 15 мин добавляли NaBH₄ (65,0 мг, 1,72 ммоль, 2,72 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 11 ч. ЖХ-МС анализ показал, что реакция не завершилась, и добавляли дополнительные порции водного раствора формальдегида (500 мкл, 6,73 ммоль, 10,7 экв., 37 мас.%) и NaBH₄ (250 мг, 6,61 ммоль, 10,5 экв.). Через дополнительный 1 ч реакционную смесь концентрировали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К перемешиваемому раствору сырого N-метилазетидина, образованного выше, в ТГФ (25 мл) добавляли раствор калия трет-бутоксид (2,50 мл, 2,50 ммоль, 3,97 экв., 1 М). Через 2 ч реакционную смесь обрабатывали уксусной кислотой (200 мкл) и концентрировали. Остаток суспендировали в ДМСО, чистили, применяя хроматографию с обращенной фазой, используя колонку Xbridge Prep C18 (250 мм × 30 мм × 5 мкм), элюируя градиентом 5% ацетонитрила в воде (0,1% HOAc) до 25% ацетонитрила в воде (0,1% HOAc) и лиофилизировали, получая названное соединение (53,7 мг, 16% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,20 (ш с, 1H), 8,14 (ш с, 1H), 7,71 (ш с, 1H), 6,24 (дд, J = 10,0, 16,0 Гц, 1H), 6,14 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 5,60 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 5,16 (д, J = 51,0 Гц, 1H), 4,80 (ш с, 1H), 4,58 - 4,41 (м, 1H), 3,99 - 3,77 (м, 7H), 3,72 - 3,55 (м, 6H). m/z (APCI+) для C₂₁H₂₈FN₁₀O₂ 471,2 (M+H)⁺.

Пример 6 (схема E). Получение (-)-1-(3-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-ону



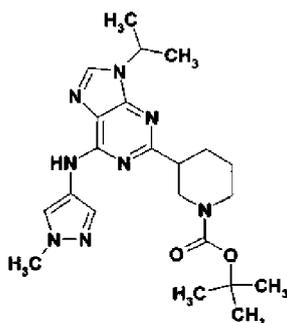
Стадия 1. Получение трет-бутил 3-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилата



Смесь 2-хлор-9-изопропил-N-метил-1H-пиразол-4-ил)-9H-пурин-6-амин (600 мг 2 ммоль), которые

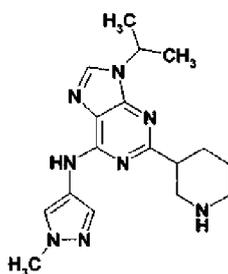
получали на стадии 1 примера 2, трет-бутил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (700 мг, 2,3 ммоль, 1,1 мл экв.), трикалия фосфата (1,11 г, 5,1 ммоль, 2,5 мл экв.), PdCl₂(dppf) (75 мг, 0,1 ммоль, 0,05 мл экв.) в диоксане (10 мл) и воде (5 мл) дегазировали, перемешивали и нагревали при 80°C (используя микроволновое излучение при нормальном уровне абсорбции) в течение 30 мин. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом (120 мл), промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и выпаривали, получая остаток, который чистили, применяя флэш-хроматографию с градиентами от 50% этилацетат-50% гептан до 100% этилацетата и затем до 10% аммиак (7 N в метаноле) -90% этилацетат, получая названный продукт в виде красного твердого вещества (901 мг, 100% выход), ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,89 (с, 1 H), 8,29 (с, 1 H), 8,00 (ш с, 1 H), 7,79 (ш с, 1 H), 7,22 (ш с, 1 H), 4,77 (дт, J = 13,39, 6,76 Гц, 1 H), 4,45 (ш с, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 3,50 (т, J = 5,38 Гц, 2 H), 2,36 (д, J = 3,18 Гц, 2 H), 1,57 (д, J = 6,72 Гц, 6 H), 1,44 (с 9 H). m/z (APCI+) для C₂₂H₃₀N₈O₂ 439,3 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение трет-бутил 3-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата



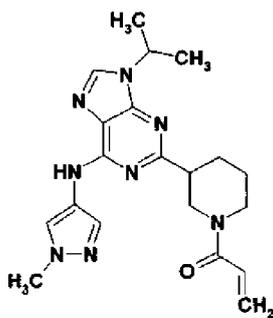
Раствор трет-бутил 3-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (821 мг, 1,87 ммоль) в этаноле (35 мл) дегазировали, применяя азот, и к нему добавляли 10% -Pd/C (150 мг) и аммония формиат (650 мг, 10 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали и нагревали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и катализатор удаляли фильтрованием. Фильтрат выпаривали, получая остаток, к которому добавляли этилацетат (100 мл), и раствор промывали водой (30 мл), насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и выпаривали, получая остаток, который чистили, применяя флэш-хроматографию с градиентом от 100% гептана до 100% этилацетата, получая названное соединение (620 мг), которое использовали на следующей стадии.

Стадия 3. Получение 9-изопропил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(пиперидин-3-ил)-9H-пурин-6-амин



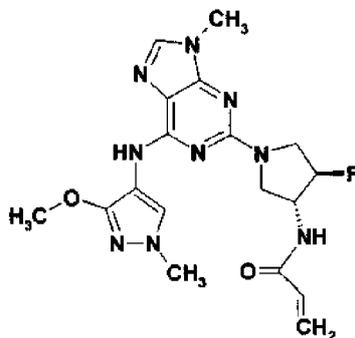
К раствору трет-бутил 3-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (620 мг) в ДХМ (15 мл) добавляли ТФО (1,2 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли, получая сырое названное соединение, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4. Получение(-)-1-(3-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

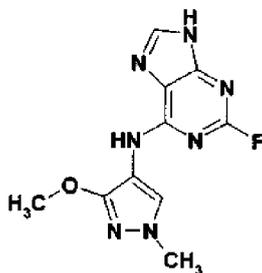


К 9-изопропил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-((пиперидин-3-ил)-9H-пурин-6-амин) с предыдущей реакции добавляли нас. водн. раствор NaHCO_3 (12 мл) и этилацетат (30 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин и добавляли акрилоилхлорид (148 мкл, 1,8 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали, получая пенообразное твердое вещество (600 мг), которое подвергали хиральной SFC очистке, чтобы разделить два энантиомера (колонка Chiralcel OJ-H $4,6 \times 250$ мм, 20% EtOH , 140 бар, 3,0 мл/мин). Пик 1(+) элюировали на 3,18 мин. Пик 2(-), что является названным продуктом, элюировали на 5,03 мин) (86,4 мг ~98% э.и., 16% выход за 3 стадии). $[\alpha]_{\text{D}22} = -76,0^\circ$ (с 0,14, EtOH). ^1H ЯМР (700 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.ч. 9,87 (ш с, 1 H), 8,28 (ш с, 1 H), 7,96 - 8,13 (м, 1 H), 7,74 (д, $J = 7,26$ Гц, 1 H), 6,76 - 6,91 (м, 1 H), 5,99 - 6,17 (м, 1 H), 5,53 - 5,75 (м, 1 H), 4,69 - 4,84 (м, 2 H), 4,03 - 4,30 (м, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 2,74 - 3,02 (м, 2 H), 2,11 - 2,28 (м, 1 H), 1,75 - 2,01 (м, 2 H), 1,54 (д, $J = 2,64$ Гц, 7 H). m/z (APCI+) для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}$ 395,1 (M+H)⁺.

Пример 7 (схема F). Получение N-(3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-метил-9H-пурин-2-ил)пиперидин-3-ил)акриламида

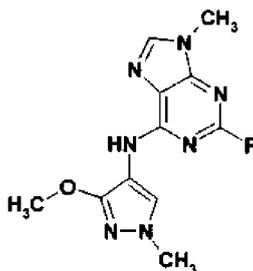


Стадия 1. Получение 2-фтор-N-(3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9H-пурин-6-амин



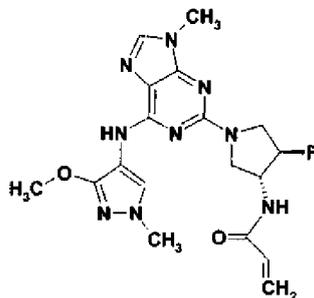
Суспензию 6-хлор-2-фтор-9H-пурина (5,49 г, 31,8 ммоль, 1,00 экв.), 3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-амин гидрохлорида (6,60 г, 40,34 ммоль, 1,26 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (16,6 мл, 95,5 ммоль, 3,00 экв.) в DMSO (31,8 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 19 ч. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме при 50°C , выливали в воду (250 мл) и интенсивно перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Полученные в результате твердые вещества отфильтровывали, промывали ледяной водой (20 мл) и сушили в течение 16 ч при 50°C , получая названное соединение (7,26 г, 87% выход, 96% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.ч. 13,03 (ш с, 1H), 9,21 (ш с, 1H), 8,18 (ш с, 1H), 7,74 (ш с, 1H), 3,81 (ш с, 3H), 3,71 (с, 3H). m/z (APCI+) для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FN}_7\text{O}$ 264,2 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение 2-фтор-N-(3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9-метил-9H-пурин-6-амин



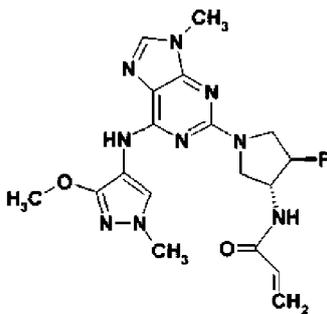
К интенсивно перемешиваемой суспензии 2-фтор-N-(3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9H-пурин-6-амина (7,25 г, 27,5 ммоль, 1,00 экв.) и калия карбоната (7,61 г, 55,1 ммоль, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (92,0 мл) по каплям добавляли диметилсульфат (2,90 мл, 30,3 ммоль, 1,10 экв.) в течение 3 мин. Через 4 ч к реакционной смеси добавляли дополнительные порции 1,4-диоксана (50,0 мл), калия карбоната (3,80 г, 27,5 ммоль, 1,00 экв.) и диметилсульфата (1,00 мл, 10,4 ммоль, 0,30 экв.). Через дополнительные 16 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли водой (120 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Полученные в результате твердые вещества фильтровали, промывали водой (20 мл) и сушили в течение 16 ч при 60°C, получая названное соединение (6,42 г, 84% выход, >95% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,23 (ш с, 1H), 8,13 (ш с, 1H), 7,67 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,69 (ш с 3H). m/z (APCI+) для C₁₁H₁₃FN₇O 278,2 (M+H)⁺.

Стадия 3. Получение N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-метил-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида

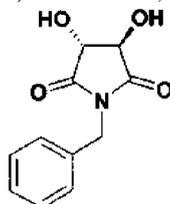


К перемешиваемой суспензии 2-фтор-N-(3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9-метил-9H-пурин-6-амина (554 мг, 2,00 ммоль, 1,00 экв.) и N-((3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)-3-(метилсульфонил)пропан-амида (500 мг, 2,10 ммоль, 1,05 экв.) в ДМСО (4,2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,83 мл, 5,00 ммоль, 2,50 экв.). Реакционную смесь затем нагревали при 100°C в течение 16 ч, охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли ТГФ (4 мл) и обрабатывали трет-бутоксидом калия (4,00 мл, 1 М в ТГФ, 2,00 экв.). Через 1 ч к реакционной смеси добавляли дополнительную порцию трет-бутоксида калия (0,50 мл, 1 М в ТГФ, 0,25 экв.). Через дополнительный 1 ч реакционную смесь выливали в фосфатный буфер (50 мл, pH 7) и воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 × 40 мл). Объединенные органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Данный сырой продукт затем растворяли в этилацетате (40 мл) при 60°C и затем обрабатывали гептаном (20 мл) до точки, когда раствор становился мутным, и давали остыть до температуры окружающей среды и затем до 0°C. Через 16 ч при 0°C полученные в результате твердые вещества фильтровали и сушили при температуре окружающей среды, получая названное соединение (620,5 мг, 75% выход) в виде белого порошка. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,44 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 6,23 (дд, J = 10,0, 17,0 Гц, 1H), 6,14 (дд, J = 2,8, 17,0 Гц, 1H), 5,62 (дд, J = 2,8, 10,0 Гц, 1H), 5,12 (д, J = 51,0 Гц, 1H), 4,46 (тд, J = 6,0, 11,9 Гц, 1H), 3,88-3,6 (м, 4H), 3,82 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,62 (с, 3H). m/z (APCI+) для C₁₈H₂₃FN₉O₂ 416,3 (M+H)⁺.

Пример 7A (схема F). Получение N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-метил-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида

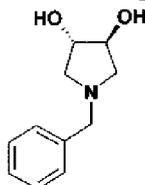


Стадия получения 1А. Получение (3R,4R)-1-бензил-3,4-дигидропирролидин-2,5-диона



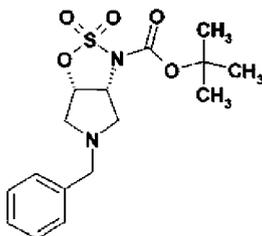
Смесь ксилола (1,2 л), бензиламин (120 г, 1,10 моль, 1,0 экв.) и L-(+)-винной кислоты (173 г, 1,15 моль, 1,05 экв.) нагревали при 135°C в течение 12 ч. (Температура рубашки емкости). По завершении реакции смесь охлаждали до 65°C и добавляли MeOH (120 мл, 1 об.). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч и полученную в результате суспензию охлаждали до 20°C с последующим добавлением EtOAc (480 мл). Перемешивание продолжали при 10°C в течение 2 ч. Сырой продукт выделяли фильтрованием и промывали EtOAc (120 мл) и сушили на фильтре. Сырой продукт затем загружали в MeOH (480 мл) и осторожно нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем охлаждали до 20°C и гранулировали в течение 1 ч. Суспензию фильтровали и осадок промывали MeOH (240 мл) и сушили, получая названное соединение (191 г, 864 ммоль, 79%) в виде белого гранулированного твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,38 - 7,30 (м, 2 H), 7,30 - 7,22 (м, 3 H), 6,32 (ш с, 1 H), 4,59 (д, J = 14,8 Гц, 1 H), 4,53 (д, J = 14,8 Гц, 1 H), 4,40 (ш д, J = 4,3 Гц, 2 H). m/z (EI+) для C₁₁H₁₁NO₄ 221,0 (M)⁺.

Стадия получения 2А. Получение (3S,4S)-1-бензилпирролидин-3,4-диола



К смеси (3R,4R)-1-бензил-3,4-дигидропирролидин-2,5-диона (44 г, 199 ммоль, 1,0 экв.) и ТГФ (176 мл) при 20°C (температура рубашки емкости) добавляли комплекс боран-тетрагидрофурана (1,0 моль/л) в ТГФ (800 мл, 800 ммоль, 1,0 моль/л, 4,0 экв.) с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру от 20 до 25°C. В течение 1 ч температуру рубашки линейно повышали до 60°C и затем поддерживали в течение 1 ч. По завершению реакцию смесь охлаждали до 30°C и гасили путем по каплям медленного добавления к смеси MeOH (97 мл, 12 экв.) с такой скоростью, чтобы контролировать газовыделение. Реакционную смесь затем нагревали до кипения с обратным холодильником и концентрировали до небольшого объема перемешивания. Затем растворитель реакционной смеси ТГФ заменяли на MeOH с постоянным смещением объема (всего 1,5 л). После того как содержание ТГФ было уменьшено до менее 1 мас.%, MeOH заменяли на EtOAc с постоянным смещением объема (всего 1,5 л), чтобы уменьшить содержание MeOH до менее чем 1 мас.%. Общий объем EtOAc потом корректировали до примерно 250 мл (6 об.) и затем охлаждали до 5°C, чтобы кристаллизировать продукт. Желаемый продукт выделяли фильтрованием, промывали холодным EtOAc (88 мл) и сушили, получая названное соединение (27,0 г, 140 ммоль, 70%). Вторую порцию продукта выделяли путем концентрирования объемного фильтрата и корж промывали до половины объема, который затем охлаждали до 5°C, фильтровали и промывали холодным EtOAc (50 мл), получая дополнительное количество названного соединения (4,5 г, 23 ммоль, 12%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,33 - 7,26 (м, 4 H), 7,25 - 7,20 (м, 1 H), 4,48 (д, J = 4,8 Гц, 2 H), 3,38 - 3,31 (м, 2 H), 3,57 (д, J = 13,0 Гц, 1 H), 3,46 (д, J = 13,0 Гц, 1 H), 2,74 (дд, J = 9,4, 5,9 Гц, 2 H), 2,30 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 2 H). m/z (EI+) для C₁₁H₁₅NO₂ 194,2 (M+H)⁺.

Стадия получения 3А. Получение трет-бутилового эфира (3aR,6aS)-5-бензил-2,2-диоксотетрагидро-1-окса-2λ⁶-тия-3-5-диазапентален-3-карбоновой кислоты

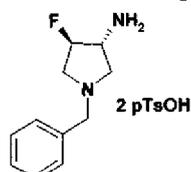


В 5 л реактор с рубашкой (реактор 1) добавляли 1,4-диоксан (1,8 л), (3S,4S)-1-бензилпирролидин-3,4-диол (180 г, 0,932 моль, 1,0 экв.) и ТЕА (792 мл, 5,68 моль, 6,1 экв.) и полученную в результате смесь перемешивали при 10°C.

В 2 л реактор с рубашкой (реактор 2) добавляли 1,4-диоксан (1,6 л) и хлорсульфонилоцианат (596 г, 2,80 моль, 3,0 экв.) и полученный в результате раствор охлаждали до 10°C. Раствор трет-бутанола (211 г, 2,85 моль, 3,05 экв.) в 1,4-диоксане (180 мл) добавляли в течение 45 мин, в то же время поддерживая температуру от 10 до 20°C, полученный в результате раствор затем перемешивают в течение 15 мин при 10°C.

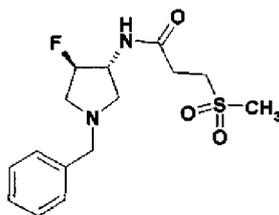
Раствор в реакторе 2 переносили в реактор 1 в течение 50 мин, в то же время контролируя температуру внутри реактора 1 от 10 до 20°C. После того как добавление завершали, температуру рубашки повышали до 20°C и полученную в результате смесь перемешивали в течение 16 ч. Когда ВЭРХ анализ подтвердил, что бис-алкилированный промежуточный продукт полностью образовался (контрольный показатель <3% моноалкилированного промежуточного соединения), всю партию фильтровали и фильтрат переносили в чистый реактор. Остаточный ТЕА-НСl корж промывали диоксином (300 мл) и промывные жидкости объединяли с фильтратом. Полученный в результате диоксановый раствор затем нагревали до 80°C и выдерживали в течение 3 ч. После отбора проб по завершению реакции (<1% остатка промежуточного соединения) партию дистиллировали (температура дефлектора = 80°C) при парциальном вакууме (400 мбар) до менее половины объема. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (2 л) и промывали дважды водой (2×2 л). Смесь затем промывали 0,5N раствором бикарбоната натрия (2 л) и затем сушили над натрия сульфат (360 г, 2 мас.экв.) и фильтровали в чистый сухой реактор. EtOAc раствор концентрировали при парциальном вакууме до примерно 400 мл общего объема, что в результате приводит к образованию густой суспензии. Смесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч и затем фильтровали и промывали холодным EtOAc (200 мл) и затем сушили в вакуумном шкафу при 40°C, получая 173 г названного соединения. Вторую партию продукта выделяли путем концентрирования фильтрата и затем охлаждения, гранулирования и фильтрации, получая дополнительные 28,4 г желаемого продукта. Всего названное соединение выделяли с 61% выходом (201 г, 568 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,37 - 7,29 (м, 4 H), 7,29 - 7,23 (м, 1 H), 5,36 (дд, J = 7,3, 3,8 Гц, 1 H), 4,79 - 4,73 (м, 1 H), 4,48 (д, J = 4,8 Гц, 2 H), 3,38 - 3,31 (м, 2 H), 3,70 (д, J = 13,4 Гц, 1 H), 3,62 (д, J = 13,4 Гц, 1 H), 3,13 - 2,99 (м, 2 H), 2,48 - 2,40 (м, 2 H), 1,46 (с 9 H). m/z (EI+) для C₁₆H₂₂N₂O₅S 355,2 (M+H)⁺.

Стадия получения 4A. Получение (3R,4R)-1-бензил-4-фторпирролидин-3-амина бис-тозилата



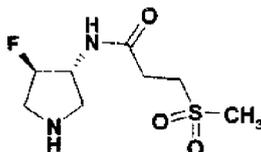
Раствор 1M тетрабутиламмония фторид в ТГФ (1,27 л, 1,27 моль, 2,5 экв.) и трет-бутилового эфира (3aR,6aS)-5-бензил-2,2-диоксотетрагидро-1-окса-2λ⁶-тиа-3-5-диазапентален-3-карбоновой кислоты (180 г, 0,508 моль, 1,0 экв.) нагревали при 60°C (температура рубашки) в течение 2 ч. По завершении реакции смесь частично дистиллировали в вакууме, чтобы удалить ТГФ. После концентрирования к небольшому перемешиваемому объему, ТГФ замещали на EtOAc (2 × 500 мл). Опять после уменьшения до небольшого перемешиваемого объема загружали EtOAc (3,6 л) и п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (396 г, 2,10 моль, 4,1 экв.) и нагревали при 80°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 10°C в течение 1,5 ч, и затем гранулировали при 10°C в течение 2 ч. Твердый продукт фильтровали и промывали EtOAc (2 × 900 мл) и сушили при 50°C в вакуумном шкафу в течение 12 ч. Названное соединение выделяли как стабильное на воздухе кристаллическое твердое вещество с 83% выходом (231 г, 419 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.ч. 7,69 - 7,61 (м, 4 H), 7,56 - 7,42 (м, 5 H), 7,36 - 7,29 (м, 4 H), 5,65 - 5,49 (м, 1 H), 4,47 (ш с, 2 H), 4,37 - 4,23 (м, 1 H), 4,15 (ддд, J = 12,8, 8,2, 1,4 Гц, 1 H), 3,88 (дд, J = 19,1, 1,2 Гц, 1 H), 3,74 (ддд, J = 33,2, 14,0, 5,5 Гц, 1 H), 3,44 (дд, J = 12,8, 8,2 Гц, 1 H), 2,34 (с, 6 H). m/z (EI+) для C₁₁H₁₅FN₂ 194,8 (M+H)⁺.

Стадия получения 5A. N-((3R,4R)-1-бензил-4-фторпирролидин-3-ил)-3-(метилсульфонил) пропан-амида



Суспензию 1,1'-карбонилдиимидазола (73,0 г, 441 ммоль, 1,1 экв.) в ацетонитриле (3,3 л) перемешивали при 20°C до получения прозрачного раствора. Затем добавляли 3-(метилсульфонил)пропановую кислоту (67,0 г, 440 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Добавляли (3R, 4R)-1-бензил-4-фторпирролидин-3-амин-бис-тозилат (220 г, 400 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч, получая в результате тонкую белую суспензию. Твердые вещества отфильтровывали и корж сопродукта промывали ацетонитрилом (600 мл). Раствор ацетонитрила затем концентрировали до небольшого перемешиваемого объема и затем загружали в EtOAc (2,0 л) и промывали 1 N водным раствором бикарбоната натрия (1,3 л). Водный слой снова экстрагировали EtOAc (500 мл) и объединенные EtOAc слои промывали водой (1,0 л). Полученный в результате EtOAc раствор дистиллировали, чтобы удалить примерно 2,0 л дистиллята, и затем замесали на 2-пропанол в атмосферных условиях до повышения температуры внутри до 78°C, в то же время поддерживая общий объем 2 л. Затем партию охлаждали до 20°C и гранулировали при 20°C в течение 12 ч, получая в результате продукт кристаллизации. Желаемый продукт выделяли фильтрованием и корж промывали 2-пропанолом (600 мл), затем сушили в сушильном шкафу при 40°C при пониженном давлении в течение 12 ч. Названное соединение (108 г, 308 ммоль) выделяли с 77% выходом. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,36 (ш д, J = 7,0 Гц, 1 H), 7,37 - 7,29 (м, 4 H), 7,29 - 7,23 (м, 1 H), 4,90 (ддт, J = 53,4, 5,3, 2 × 1,7 Гц, 1 H), 4,25 (ддд, J = 26,4, 13,9, 7,0, 1,4 Гц, 1 H), 3,61 (д, J = 13,2 Гц, 1 H), 3,57 (д, J = 13,2 Гц, 1 H), 3,36 - 3,28 (м, 2 H), 3,03 (дд, J = 9,3, 7,5 Гц, 1H), 2,97 (с, 3 H), 2,80 (дд, J = 24,0, 11,6 Гц, 1 H), 2,66 (ддд, J = 30,6, 11,6, 5,3 Гц, 1 H), 2,57 (тд, 2 × 7,7, 1,4 Гц, 2 H), 2,18 (дд, J = 9,4, 6,7 Гц, 1 H). m/z (EI+) для C₁₃H₂₁FN₂O₃S 329,7 (M+H)⁺.

Стадия получения 6A. N-((3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)-3-(метилсульфонил)пропанамид



В реактор Парра добавляли N-((3R,4R)-1-бензил-4-фторпирролидин-3-ил)-3-(метилсульфонил)пропанамид (86,5 г, 263 ммоль, 1,0 экв.), палладия гидроксид (20% на угле, 2,59 г, 3,69 ммоль, 3 мас./мас.%) и MeOH (430 мл). Реактор продували три раза азотом (50 фунт/кв.дюйм) и затем продували три раза водородом (20 фунт/кв.дюйм). Реактор нагревали при 50°C и затем поддерживали давление 50 фунт/кв. дюйм, в то же время перемешивая на 1200 об./мин. Вещество гидрогенизировали в течение 7 ч и затем охлаждали до 20°C и продували азотом. Смесь фильтровали, чтобы удалить катализатор, и корж промывали MeOH (173 мл). Объединенный фильтрат и промывные вещества концентрировали до примерно 200 мл с последующим добавлением МТБЭ (200 мл) и затем концентрировали до небольшого перемешиваемого объема. Добавляли дополнительный МТБЭ (200 мл) и полученную в результате густую суспензию гранулировали при 20°C в течение 16 ч. Желаемый продукт выделяли фильтрованием, промывали МТБЭ (300 мл) и затем сушили в сушильном шкафу при 40°C в течение 12 ч. Названное соединение выделяли с 90% выходом (53,3 г, 224 ммоль) в виде белого кристаллического твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,15 (ш д, J = 6,8 Гц, 1 H), 4,96 - 4,78 (м, 1 H), 4,14 - 4,01 (м, 1 H), 3,32 (дд, J = 8,0, 7,3 Гц, 2 H), 3,13 (дд, J = 11,8, 6,8 Гц, 1 H), 3,01 - 2,93 (м, 1 H), 2,98 (с 3 H), 2,88 (д, J = 3,0 Гц, 1 H), 2,60 (ш с, 1 H), 2,57 - 2,52 (м, 3 H). m/z (EI+) для C₈H₁₃FN₂O₃S 239,1 (M+H)⁺.

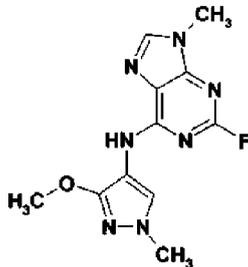
Стадия 1. Получение 2-фтор-N-(3-метокси-1-метил-1H-пирозол-4-ил)-9H-пурин-6-амин



Суспензию с 6-хлор-2-фтор-9H-пурина (88% содержание вещества, 5,90 кг, 30,20 моль, 1,00 экв.), 3-метокси-1-метил-1H-пирозол-4-амин гидрохлорида (98% содержание вещества, 5,55 кг, 33,22 моль, 1,10

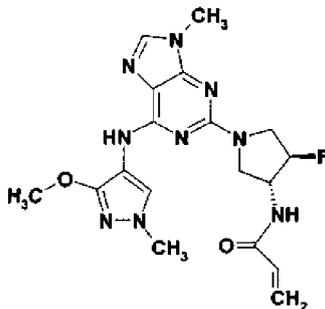
экв.) и бикарбоната натрия (10,1 кг, 120,81 моль, 4,00 экв.) в EtOAc (106 л) перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 20°C, гранулировали в течение 1 ч, фильтровали и твердые вещества промывали EtOAc (18 л) и сушили на фильтре. Сырой продукт загружали снова в реактор и суспендировали в воде (106 л) и перемешивали при 35°C в течение 2 ч. Полученную в результате густую суспензию охлаждали до 20°C и желаемый продукт выделяли фильтрованием, корж промывали водой (30 л) и затем EtOAc (30 л) и сушили в течение 16 ч при 50°C, получая названное соединение (6,26 кг, 23,8 моль, 79% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 13,03 (ш с, 1 H), 9,21 (ш с, 1 H), 8,18 (ш с, 1 H), 7,74 (ш с, 1 H), 3,81 (ш с 3 H), 3,71 (с, 3 H). m/z (APCI+) для C₁₀H₁₁FN₇O 264,2 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение 2-фтор-N-(3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9-метил-9H-пурин-6-амина



В 100 л реактор, оснащенный щелочным скруббером, добавляли 2-метилтетрагидрофуран (44,0 л), 2-фтор-N-(3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9H-пурин-6-амин (2,20 кг, 8,36 моль, 1,00 экв.) и трехосновной фосфат калия (7,10 кг, 33,43 ммоль, 4,00 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 5°C, и добавляли диметилсульфат (1,42 кг, 11,28 моль, 1,35 экв.) и полученную в результате смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревали от 5 до 15°C в течение 2 ч и затем удерживали при 15°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до 5°C и гасили водой (44,0 л), в то же время поддерживая температуру внутри ниже 10°C. Смесь затем нагревали при 50°C в течение 2 ч и затем охлаждали до 10°C и гранулировали в течение 2 ч. Продукт выделяли фильтрованием и промывали водой (11,0 л) и затем 2-метилтетрагидрофураном (11,0 л). Корж сушили в вакууме при 40°C в течение 8 ч, получая названное соединение (1,99 кг, 7,18 моль, 86% выход) в виде почти белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 9,23 (ш.с, 1 H), 8,13 (ш.с, 1 H), 7,67 (с, 1 H), 3,78 (с, 3 H), 3,70 (с, 3 H), 3,69 (ш.с, 3 H). m/z (APCI+) для C₁₁H₁₃FN₇O 278,2 (M+H)⁺.

Стадия 3. Получение N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-метил-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида

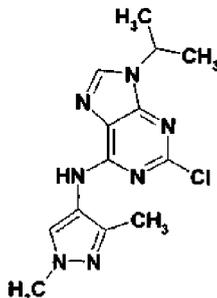


В 200 л реактор Хастеллой, нагретый до 40°C, добавляли сульфолан (22,4 л) и N-((3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)-3-(метилсульфонил)пропанамид (4,03 кг, 16,9 моль, 1,05 экв.) и перемешивали полученную в результате смесь пока все твердые вещества не растворились. К данному раствору добавляли 2-фтор-N-(3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9-метил-9H-пурин-6-амин (4,47 кг, 16,1 моль, 1,00 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (8,50 л, 48,7 моль, 3,0 экв.) и смесь нагревали при 115°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 30°C и добавляли раствор гидроксида калия (2,26 кг, 40,3 моль, 2,5 экв.) в воде (44,7 л). После перемешивания в течение 4 ч реакционную смесь охлаждали до 20°C, добавляли воду (44,7 л) и полученную в результате смесь гранулировали в течение 12 ч. Сырой продукт выделяли на нутч-фильтре и промывали водой (27 л), затем сушили в атмосфере азота на фильтре. Реактор чистили и затем загружали воду (35,8 л) и ацетон (53,6 л). Корж сырого продукта загружали снова в реактор и нагревали до 60°C пока все твердые вещества не растворились. Партию затем охлаждали до 40°C и затем переносили в 100 л реактор без пятен, применяя в линии 10 мкм фильтр. 200 л реактор, линию и фильтр промывали ацетоном (5 л) и отправляли в 100 л реактор. Партию концентрировали при температуре рубашки, установленной на 70°C при парциальном вакууме до содержания ацетона менее 5 мас.%, как определено применяя газовую хроматографию в свободном пространстве над продуктом. Затем партию охлаждали до 20°C и гранулировали в течение 4 ч. Продукт фильтровали, промывали водой (18 л) и сушили в вакуумном шкафу при 55°C в течение 8 ч. Названное соединение (3,942 кг, 9,49 моль, 59%)

выделяли в виде белого кристаллического твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 8,44 (д, $J = 6,5$ Гц, 1 Н), 7,97 (с, 1 Н), 7,82 (с, 1 Н), 7,78 (с, 1 Н), 6,23 (дд, $J = 10,0, 17,0$ Гц, 1 Н), 6,14 (дд, $J = 2,8, 17,0$ Гц, 1 Н), 5,62 (дд, $J = 2,8, 10,0$ Гц, 1 Н), 5,12 (д, $J = 51,0$ Гц, 1 Н), 4,46 (тд, $J = 6,0, 11,9$ Гц, 1 Н), 3,88-3,6 (м, 4 Н), 3,82 (с, 3 Н), 3,71 (с, 3 Н), 3,62 (с, 3 Н). m/z (APCI+) для $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_9\text{O}_2$ 416,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

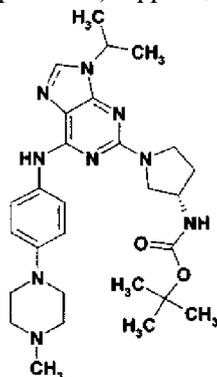
Альтернативные условия для указанных выше общих схем.

Схема А. Опосредованная кислотой S_nAr с HCl солью. Получение 2-хлор-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-9-изопропил-9Н-пурин-6-амина



К раствору 2,6-дихлор-9-изопропил-9Н-пурина (421 мг, 1,82 ммоль), которые получали на стадии 1 примера 1 в $i\text{PrOH}$ (9 мл) в 20 мл микроволновой емкости добавляли 1,3-диметил-1Н-пиразол-4-амина гидрохлорид (300 мг, 2,19 ммоль), и смесь нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 1,5 ч. Белый осадок в реакционной емкости собирали, получая названное соединение (424 мг, 72% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 9,87 (ш с, 1 Н), 8,65 (ш с, 1 Н), 7,82 (с, 1 Н), 4,62 - 4,85 (м, 1 Н), 3,79 (с, 3 Н), 2,12 (с, 3 Н), 1,53 (д, $J = 6,72$ Гц, 6 Н). m/z (APCI+) для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_7$ 306,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Схема А. Опосредованная основой S_nAr . Получение (S)-трет-бутил (1-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9Н-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата

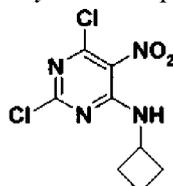


Смесь 2-хлор-9-изопропил-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-9Н-пурин-6-амина (200 мг, 0,52 ммоль), которую получали на стадии 2 примера 1 и (S)-трет-бутил пирролидин-3-илкарбамат (290 г, 1,56 ммоль) в $n\text{BuOH}$ (10 мл) в запаянной пробирке перемешивали при 120°C в течение 48 ч. ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10/1$) показала, что некоторое количество исходного вещества осталось. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая сырой продукт, который чистили, применяя флеш-хроматографию ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50/1$ до 10/1), получая названное соединение (250 мг, 90% выход) в виде коричневой смолы.

Получение 1. Получение 2,6-дихлор-9-циклобутил-9Н-пурина



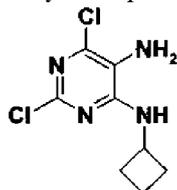
Стадия 1. Получение 2,6-дихлор-N-циклобутил-5-нитропириимидин-4-амина



Циклобутанамин (0,485 мл, 5,68 ммоль) в $i\text{PrOH}$ (20 мл) добавляли к раствору 2,4,6-трихлор-5-нитропириимидина (1,29 г, 5,65 ммоль) в $i\text{PrOH}$ (40 мл) при -78°C по каплям, применяя капельную воронку.

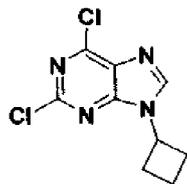
ку. После завершения добавления смеси давали нагреться до к.т. в течение 30 мин, затем добавляли ДИЭА (0,940 мл, 5,66 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сушили, получая названное соединение в виде светло-желтого масла, которое использовали без очистки.

Стадия 2. Получение 2,6-дихлор-N⁴-циклобутилпиримидин-4,5-диамина



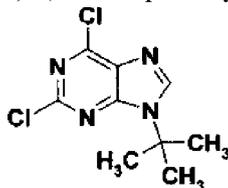
Порошок Fe (631 мг, 11,3 ммоль) добавляли к раствору 2,6-дихлор-N-циклобутил-5-нитропиримидин-4-амин (сырой, 5,65 ммоль) в HOAc (5 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь фильтровали через Celite®, летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученный в результате остаток разбавляли EtOAc (80 мл) и промывали водой (80 мл), нас. раствором NaHCO₃ (80 мл) и насыщенным соевым раствором (80 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая названное соединение в виде коричневого масла, которое использовали без очистки. m/z (APCI+) для C₈H₁₀Cl₂N₄ 233,15/235,10 (M+H)⁺.

Стадия 3. Получение 2,6-дихлор-9-циклобутил-9H-пурина



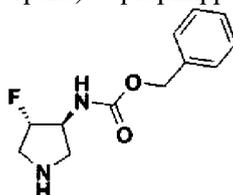
2,6-дихлор-N⁴-циклобутилпиримидин-4,5-диамина (сырой, 5,65 ммоль) в диэтоксиметилацетат (8 мл) перемешивали и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли EtOAc (80 мл) и промывали водой (80 мл), нас. раствором NaHCO₃ (80 мл) и насыщенным соевым раствором (80 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Сырой продукт чистили, применяя флеш-хроматографию, элюируя 20-50% EtOAc/гептаны, получая названное соединение в виде почти белого твердого вещества (727 мг, 53% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,95 (1 H, с), 5,07 (1 H, квин, J= 8,56 Гц), 2,59 - 2,77 (2 H, м), 2,42 - 2,50 (2 H, м), 1,71 - 1,96 (2 H, м). m/z (APCI+) для C₉H₈Cl₂N₄ 243,10 (M+H)⁺.

Получение 2. Получение 9-(трет-бутил)-2,6-дихлор-9H-пурина

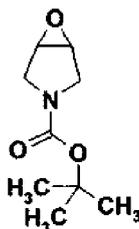


К суспензии 2,6-дихлор-9H-пурина (8,00 г, 40 ммоль, 1,00 экв.) и Na₂SO₄ (96,2 г, 677 ммоль, 16,0 экв.) в трет-бутаноле (380 мл) добавляли концентрированную H₂SO₄ (11,3 мл, 211 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь нагревали при 120°C с интенсивным перемешиванием при кипячении с обратным холодильником [осторожно: выделение газа]. В течение следующих 10 ч в реакционной смеси добавляли несколькими порциями дополнительные H₂SO₄ (26 мл), Na₂SO₄ (75 г) и трет-бутанол (350 мл). После дополнительных 6 ч нагрева реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, гасили NaHCO₃ (нас.), который добавляли порциями [осторожно: выделение газа], и разбавляли водой (300 мл) и EtOAc (300 мл). Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2 × 300 мл). Объединенные органические слои промывали нас. водн. раствором NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Сырую реакционную смесь чистили, применяя флеш-хроматографию, элюируя градиентом 0-50% EtOAc в гептане, получая названное соединение (4,09 г, 40% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,73 (с, 1H), 1,73 (с, 9H). m/z (APCI+) для C₉H₁₀Cl₂N₄ 245,1/247,1 (M+H)⁺.

Получение 3. Получение бензил [(3,4-транс)-4-фторпирролидин-3-ил]карбамата

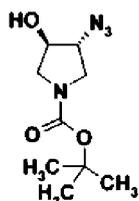


Стадия 1. Получение трет-бутил 6-окса-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилата



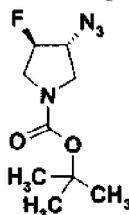
К перемешиваемому раствору трет-бутил 2,5 дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилата (130 г, 0,77 моль) в CH_2Cl_2 (0,8 л) добавляли порциями mCPBA (233 г, 1,15 моль) при 5°C . После добавления, полученную в результате смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали и фильтрат промывали нас. водн. раствором Na_2SO_3 до pH 7-8, затем промывали нас. водн. раствором NaHCO_3 (3×200 мл) и насыщенным соевым раствором (0,2 л). Органический слой концентрировали и остаток дистиллировали при пониженном давлении, получая названное соединение (110 г, 77% выход) в виде светло-желтой жидкости. Использовали как есть на следующей стадии.

Стадия 2. Получение (транс)-трет-бутил 3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата



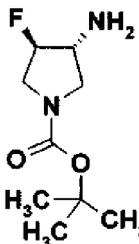
К перемешиваемому раствору трет-бутил 6-окса-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилата (110 г, 0,595 моль) в смеси MeOH/вода (1200 мл/200 мл) добавляли NaN_3 (77,6 г, 1,19 моль) и NH_4Cl (32 г, 0,598 моль). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Добавляли NaOH (0,5 N, 200 мл) и смесь концентрировали, чтобы удалить MeOH. Остаток экстрагировали CH_2Cl_2 (3×400 мл) и объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и затем концентрировали, получая названное соединение в виде желтой жидкости (количественный выход). Использовали как есть на следующей стадии.

Стадия 3. Получение (транс)-трет-бутил 3-азидо-4-фторпирролидин-1-карбоксилата



К раствору (транс)-трет-бутил 3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (120 г, 0,44 моль, 5/6 чистота, содержащий ДХМ) в ДХМ (1,2 л) при -78°C добавляли по каплям DAST (141 г, 0,88 моль) и ДХМ (200 мл). После добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь медленно выливали в нас. раствор Na_2CO_3 (2 л), затем фазу ДХМ промывали водой (1 л), нас. раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . Концентрировали и чистили, применяя флеш-хроматографию (петролейный эфир/EtOAc 20/1-10/1), получая названное соединение (48 г, 48% выход) в виде светло-желтого масла.

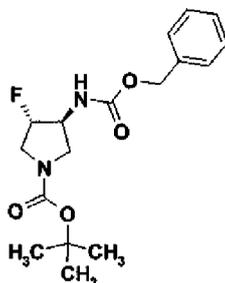
Стадия 4. Получение трет-бутил (3,4-транс)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору (транс)-трет-бутил 3-азидо-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (45 г, 0,196 моль) в ТГФ (0,5 л) порциями добавляли PPh_3 (67,5 г, 0,25 моль) при $0-5^\circ\text{C}$. Полученную в результате смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли 50 мл воды и полученную в результате смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали и концентрировали, чтобы удалить летучие вещества. Остаток разбавляли EtOAc (0,2 л)

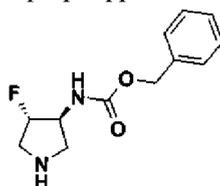
и промывали нас. раствором лимонной кислоты (200 мл). Водный слой промывали EtOAc (2 × 50 мл), затем регулировали pH до 7-8 нас. водн. раствором K₂CO₃ и экстрагировали EtOAc (5 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали, затем сушили в вакууме, получая названное соединение (22,28 г, 56% выход) в виде светло-желтого масла, которое становилось твердым веществом при стоянии. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 4,65-4,45 (д, 1H), 3,65-3,49 (м, 1H), 3,48-3,35 (м, 3H), 3,21-3,12 (д, 1H), 1,73 (ш.с, 2H), 1,39 (с, 9H). m/z (APCI+) для C₉H₁₇FN₂O₂ 149,07 (M+H)⁺.

Стадия 5. Получение трет-бутил (3,4-транс)-3-[[бензилокси]карбонил]амино}-4-фторпирролидин-1-карбоксилата



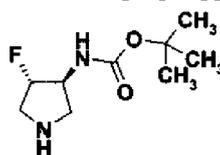
Раствор трет-бутил (3,4-транс)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (408 мг 2 ммоль) в ДХМ (20 мл) охлаждали на бане лед/вода. Добавляли ДИПЭА (0,38 мл, 2,2 ммоль) и CBZ-Cl (0,3 мл, 2 ммоль) и полученный в результате раствор закрывали, перемешивали на холодной бане и постепенно давали нагреться до к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (30 мл) и добавляли нас. водн. раствор NaHCO₃ (20 мл). Органический слой отделяли, промывали нас. водн. раствором NaHCO₃ (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и выпаривали, получая бесцветный остаток, который чистили, применяя флеш-хроматографию (градиент от 100% гептана до 50% этилацетата-50% гептана), получая названный продукт в виде бесцветного масла (635 мг, 94% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,27 - 7,47 (м, 5 H), 5,12 (ш.с, 2 H), 4,28 (ш.с, 1 H), 3,31 - 3,79 (м, 3 H), 1,47 (с 9 H). m/z (APCI+) для C₁₇H₂₃FN₂O₄ 239,2 (M+H)⁺ (исходная мл. масса минус Вос-группа).

Стадия 6. Получение бензил [(транс)-4-фторпирролидин-3-ил]карбамата

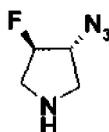


К раствору трет-бутил (3,4-транс)-3-[[бензилокси]карбонил]амино}-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (630 мг, 1,9 ммоль) в ДХМ (19 мл) добавляли ТФО (0,56 мл, 5,6 ммоль, 3 мл экв.) и полученную в результате реакцию смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли, получая бесцветный остаток, который затем распределяли в ДХМ (80 мл) и нас. водн. раствором NaHCO₃ (15 мл). Органический слой отделяли и продукт экстрагировали еще ДХМ (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и выпаривали, получая названный продукт в виде бесцветного масла (427 мг, 96% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,30 - 7,42 (м, 5 H), 4,92 - 5,19 (м, 3 H), 4,06 - 4,34 (м, 1 H), 3,46 (д, J = 11,68, 6,54 Гц, 1 H), 3,04 - 3,30 (м, 2 H), 2,80 (д, J = 10,88 Гц, 1 H), 2,33 (ш.с, 2 H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. -75,62 (с, 1 F). m/z (APCI+) для C₁₂H₁₃FN₂O₂ 239,1 (M+H)⁺.

Получение 4. Получение трет-бутил ((3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)карбамата



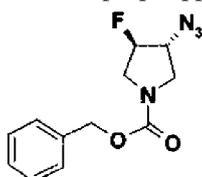
Стадия 1. Получение (транс)-3-азидо-4-фторпирролидина



К раствору (транс)-трет-бутил 3-азидо-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (25 г, 109 ммоль), которые получали на стадии 3 Получение 3, в EtOAc (100 мл) добавляли HCl/EtOAc (50 мл) при 0-5°C. Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Твердое вещество фильтровали и промывали петролевым эфиром/EtOAc (2:1, 40 мл), получая названное соединение (18 г) в виде серого твердого вещества, кото-

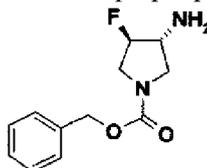
рое непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 2. Получение (транс)-бензил 3-азидо-4-фторпирролидин-1-карбоксилата



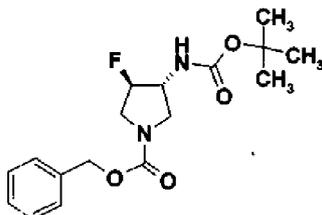
К перемешиваемой смеси из (транс)-3-азидо-4-фторпирролидина (18 г) в CH_2Cl_2 (120 мл) добавляли ДИПЭА (35 г, 0,27 моль, 2,5 экв.), Затем по каплям добавляли СВЗ-Cl (22 г, 0,13 моль) при 0-5°C. После добавления полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь промывали нас. водн. раствором NH_4Cl (150 мл), нас. водн. раствором NaHCO_3 (3 × 40 мл) и насыщенным соевым раствором (40 мл). Органический слой концентрировали и чистили на колонке (петролейный эфир/EtOAc = 10:1 - 5:1), получая названное соединение (30 г, ~100% выход за две стадии, которая содержит остаточные EtOAc и ДХМ) в виде светло-желтого масла.

Стадия 3. Получение (транс)-бензил 3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору (транс)-бензил 3-азидо-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (30 г, 0,114 моль) в ТГФ (0,3 л) порциями добавляли PPh_3 (33 г, 0,126 моль) при 0-5°C. Полученную в результате смесь затем нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли 30 мл воды и полученную в результате смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли EtOAc (0,2 л) и экстрагировали нас. раствором лимонной кислоты (4 × 100 мл). Объединенные водные экстракты промывали EtOAc (3 × 50 мл), затем регулировали pH до 8 нас. водн. раствором K_2CO_3 и экстрагировали ДХМ (4 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали, затем сушили в вакууме, получая названное соединение в виде светло-желтого масла, которое становилось твердым веществом при стоянии, получая почти белое твердое вещество (16 г 59% выход).

Стадия 4. Получение (3R,4R)-бензил 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата

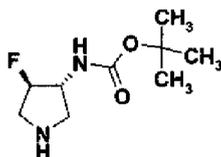


К раствору (транс)-бензил 3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (16 г, 0,067 моль) в ДХМ (0,15 л) добавляли ДИПЭА (16 г, 0,124 моль) и Woc_2O (18 г, 0,083 моль) при 0-5°C и полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь затем промывали нас. раствором NH_4Cl (3 × 50 мл), нас. раствором NaCl , сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и чистили, применяя флеш-хроматографию на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 3:1), получая рацемический продукт (19,40 г, 86% выход) в виде светло-желтого масла (которое становилось твердым веществом при стоянии, давая белое твердую рочовину). m/z (APCI+) для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_4$ 361,01 ($\text{M}+23$)⁺. Энантиомеры разделяли, используя колонку Chiralcel OJ-H 21,2 × 250 мм 5 мкм (36°C). Элюент 14% MeOH в CO_2 поддерживая 100 бар, скорость потока 60 мл/мин, образец ~35 мг/мл в MeOH, 1,0 мл/впр.;

(3R,4R)-бензил 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат; >99% э.и. (+); ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,30 - 7,43 (м, 5 H), 5,15 (с, 2 H), 4,91 - 5,12 (м, 1 H), 4,10 - 4,72 (м, 2 H), 3, 57 - 3,84 (м, 3 H), 3,38 - 3,55 (м, 1 H), 1,45 (с 9 H). $[\alpha]_D^{25} = +22,3^\circ$ (с 0,26, MeOH).

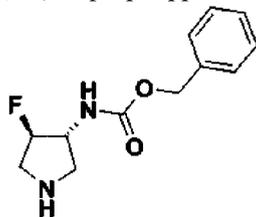
(3S,4S)-бензил 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат; ~99% э.и. (-); ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,30 - 7,43 (м, 5 H), 5,15 (с, 2 H), 4,92 - 5,13 (м, 1 H), 4,12 - 4,62 (м, 2 H), 3, 57 - 3,86 (м, 3 H), 3,38 - 3,54 (м, 1 H), 1,45 (с 9 H). $[\alpha]_D^{25} = -29,4^\circ$ (с 0,16, MeOH).

Стадия 5. Получение трет-бутил ((3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)карбамата

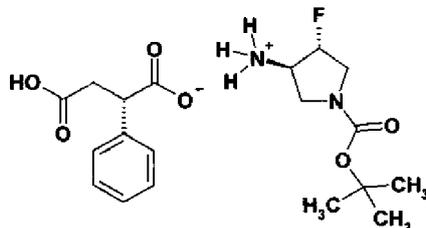


К раствору (3R,4R)-бензил 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (3,0 г, 8,8 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли влажный Pd/C (0,3 г, 10%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали в вакууме и продували водородом три раза. Полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в атмосфере водород из баллона в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая названное соединение (1,6 г, 88% выход) в виде светло-желтого масла, которое становилось твердым при стояний.

Получение 5. Получение бензил [(3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил]карбамата

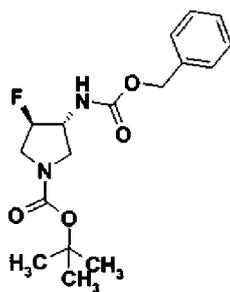


Стадия 1. Получение (2S)-2-фенилбутандионовой кислоты-трет-бутил (3R,4R)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (1:1)



Смесь из трет-бутил (3,4-транс)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (транс-рацемический, 500 мг, 2,45 ммоль) и (S)-(+)-фениллантарной кислоты (>99% (CAS 4036-30-0, 480 мг, 2,45 ммоль) в этаноле (24,5 мл, 0,1 м) перемешивали и нагревали при 80°C (температура блока) в течение 30 мин. Полученный в результате раствор удаляли с горячей плиты и давали постоять при температуре окружающей среды. Через 16 ч полученные в результате кристаллы собирали фильтрацией, промывали этанолом (2 мл) и сушили, получая названный продукт (500 мг, 51% выход) в виде белого твердого вещества с е.н. 95% (колонка Chiralpak AY-H 4,6 × 250 мм. 6% изопропанол при 140 бар, 4 мл/мин). Данный продукт, как определяли, является (R,R)-энантиомером, основываясь на рентгеновской структуре противоположного энантиомера (S,S), который был отделен от (R)-(-)-фениллантарной кислоты. $[\alpha]_D^{22} = +96,5^\circ$ (с 0,08, EtOH). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 7,50 (ш.с, 2 H), 7,19 - 7,36 (м, 5 H), 4,76 - 4,95 (м, 1 H), 3,86 (дд, J = 9,90, 4,89 Гц, 1 H), 3,32 - 3,71 (м, 4 H), 3,15 (д, J = 10,88 Гц, 1 H), 2,91 (дд, J = 16,75, 9,90 Гц, 1 H), 2,54 (дд, J = 16,75, 4,89 Гц, 1 H), 1,40 (с 9 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. -178,71 - -178,28 (M, 1 F). m/z (APCI+) для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_6$ 105,3 для выходного амина (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение трет-бутил (3R,4R)-3-[(бензилокси)карбонил]амино}-4-фторпирролидин-1-карбоксилата

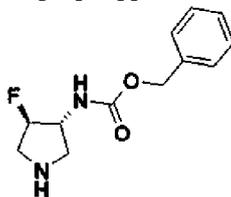


Раствор (2S)-2-фенилбутандионовой кислоты-трет-бутил (3R,4R)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (1:1) (500 мг, 1,2 ммоль) в ДХМ (20 мл) охлаждали на бане лед/вода. Добавляли ДИПЭА (0,69 мл, 4 ммоль, 3,3 мл экв.), затем CBZ-Cl (185 мкл, 1,26 ммоль, 1,05 мл экв.). Полученный в результате реакционный раствор закрывали, перемешивали на холодной бане и давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (30 мл) и промывали нас. водн. раствором NaHCO_3 (10 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , и выпаривали, получая бесцветный

остаток, который чистили, применяя флеш-хроматографию (элюирование с градиентом от 100% гептана до 50% этилацетата-50% гептана), получая названное соединение в виде бесцветного масла (388 мг, 96% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,30 - 7,42 (м, 5 H), 5,12 (ш с, 2 H), 4,74 - 5,04 (м, 1 H), 4,28 (ш.с, 1 H), 3,28 - 3,80 (м, 4 H), 1,47 (с 9 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. -180,76 - -178,52 (M, 1 F). m/z (APCI+) для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_4$ 239,2 (M+H) $^{4+}$. Хиральную чистоту определяли, как указано ниже (используя рацемическое вещество для сравнения).

Колонка Chiralcel OJ-H 4,6 \times 250 мм; 10% MeOH при 140 бар, 3 мл/мин \sim 76% э.и.; $[\alpha]_D^{20} = +14,3^\circ$ (s 0,4, EtOH).

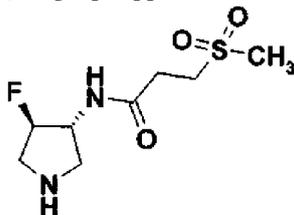
Стадия 3. Получение бензил [(3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил]карбамата



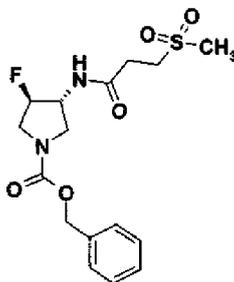
К раствору трет-бутил (3R,4R)-3-[[бензилокси]карбонил]амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (380 мг, 1,2 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФО (0,34 мл, 3,4 ммоль, 3 мл экв.). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Добавляли еще ТФО (0,34 мл, 3,4 ммоль, 3 мл экв.) и продолжали перемешивание при температуре окружающей среды в течение дополнительных 2 ч. Летучие вещества удаляли, получая бесцветный остаток. Добавляли ДХМ (30 мл) и водный раствор K_2CO_3 (1 M, 5 мл). Органический слой отделяли, экстрагировали дальше ДХМ (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали, получая названное соединение в виде бесцветной смолы (246 мг, 92% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,29 - 7,43 (м, 5 H), 4,80 - 5,21 (м, 4 H), 4,07 - 4,28 (м, 1 H), 3,46 (ш.с, 1 H) 2 96 - 3,30 (м, 2 H), 2,74 (ш.с, 1 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. -72,38 (C, 1 F). m/z (APCI+) для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$ 239,2 (M+H) $^+$. Хиральную чистоту определяли, как указано ниже (используя рацемический образец для сравнения).

Колонка Chiralpak AD-H 4,6 \times 100 мм; 40% MeOH/ДЭА при 120 бар, 4 мл/мин \sim 75% э.и. $[\alpha]_D^{22} = -3,3$ o (s 0,24, MeOH).

Получение 6. Получение N-((3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)-3-(метилсульфонил)пропанамида



Стадия 1. Получение (3R,4R)-бензил 3-фтор-4-(3-(метилсульфонил)пропанамидо)пирролидин-1-карбоксилата

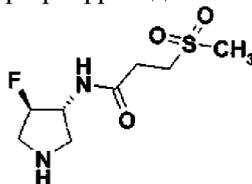


К раствору (3R,4R)-бензил 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата, который получали на стадии 4 получения 4 (2,00 г, 5,91 ммоль, 1,00 экв.), в дихлорметане (30 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,4 мл, 18,3 ммоль, 3,10 экв.). Через 2,5 ч добавляли дополнительную порцию трифторуксусной кислоты (3,0 мл, 39,2 ммоль, 6,63 экв.). Через дополнительные 3 ч реакцию смесь концентрировали в вакууме (1 мм Hg) в сироп и данный сырой продукт в виде трифторацетатной соли использовали без дополнительной очистки.

Полученное выше вещество растворяли в дихлорметане (20 мл) и обрабатывали 4-метилморфолином (3,0 мл, 27,2 ммоль, 4,61 экв.), 3-(метилсульфонил)пропановой кислотой (1,20 г, 7,89 ммоль, 1,34 экв.) и гидроклоридом N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (1,30 г, 6,78 ммоль, 1,15 экв.). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 20 ч реакцию смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и нас. водн. раствором NaHCO_3 (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 \times 30 мл). Объединенные органические слои объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Сырую реакцию смесь чистили, применяя

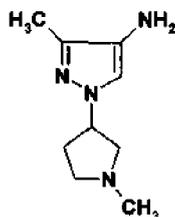
флеш-хроматографию, элюируя градиентом 3-10% EtOH в EtOAc, получая названное соединение (1,56 г, 70,9% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 8,43 (д, $J = 6,2$ Гц, 1 Н), 7,38 (д, $J = 4,4$ Гц, 4 Н), 7,37 - 7,28 (м, 1 Н), 5,10 (с 2 Н), 5,08 - 4,91 (м, 1 Н), 4,29 (ш.с, 1 Н), 3,72 - 3,50 (м, 3 Н), 3,40 (дц, $J = 5, 2, 11,6$ Гц, 1 Н), 3,36 - 3,30 (м, 2 Н), 2,97 (с, 3 Н), 2,60 - 2,53 (м, 2 Н). m/z (APCI+) для $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$ 373,2 (M+H) $^+$.

Стадия 2. Получение N-((3R,4R))-4-фторпирролидин-3-ил)-3-(метилсульфонил)пропанамида

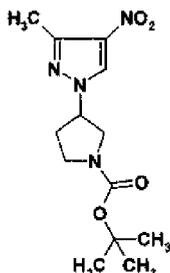


Барботируемую азотом суспензию (3R,4R)-бензил 3-фтор-4-(3-(метилсульфонил)пропанамидо)пирролидин-1-карбоксилата (2,80 г, 7,52 ммоль, 1,00 экв.) и 10% Pd/C (300 мг) в этаноле (250 мл) перемешивали в атмосфере водорода (1 атм.) в течение 16 ч. Реакционную смесь затем барботировали азотом и фильтровали через слой Celite®. Celite® промывали дополнительным количеством этанола (50 мл). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении, получая названное соединение (1,75 г, 98% выход, 95% чистота) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 8,13 (д, $J = 6,7$ Гц, 1 Н), 4,73 - 5,02 (м, 1 Н), 3,99 - 4,20 (м, 1 Н), 3,32 (т, $J = 7,6$ Гц, 2 Н), 3,14 (дц, $J = 11,7, 6,8$ Гц, 2 Н), 2,94 - 3,01 (м, 4 Н), 2,87 - 2,91 (м, 1 Н), 2,52 - 2,59 (м, 3 Н). m/z (APCI+) для $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ 239,2 (M+H) $^+$.

Получение 7. Получение 3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-амина

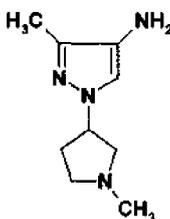


Стадия 1. Получение трет-бутил-3-(3-метил-4-нитро-1Н-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата



К раствору 3-метил-4-нитро-1Н-пиразол (3,0 г, 23,6 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат (4,42 г, 23,6 ммоль, 1,00 экв.) и трифенилфосфина (6,19 г, 23,6 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (60 мл) по каплям добавляли раствор диэтилазодикарбоксилата (4,34 мл, 23,6 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10 мл) в течение 30 мин. Реакционной смеси давали перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 20 ч и затем концентрировали. Сырую реакционную смесь чистили, применяя повторяющуюся флеш-хроматографию на силикагеле, элюируя градиентом 0-35% EtOAc в гептане, получая названное соединение (2,48 г, 35% выход) в виде бесцветного масла, которое легко элюировалось на два структурных изомера. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,15 (с, 1 Н), 4,80 (квин, $J = 5,7$ Гц, 1 Н), 3,83 (дц, $J = 6,0, 12,0$ Гц, 1 Н), 3,79 - 3,45 (м 3 Н), 2,52 (с, 3 Н), 2,38 (кв, $J = 7,0$ Гц, 2 Н), 1,46 (с 9 Н). m/z (APCI+) для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$ 197,2 (M+H) $^+$.

Стадия 2. Получение 3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-амина

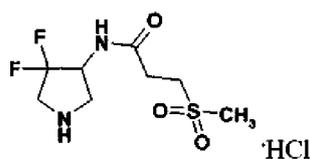


В продукту сильной струей азота круглодонную колбу загружали трет-бутил-3-(3-метил-4-нитро-1Н-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (980 мг, 3,31 ммоль, 1,00 экв.), 10% Pd/C (400 мг) и метанол (35 мл). Реакционную смесь продували водородом в течение 5 мин, затем интенсивно перемешивали в

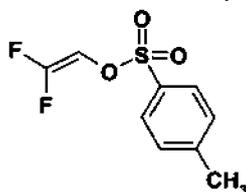
атмосфере водорода в течение 12 ч. Реакционную смесь затем продували азотом, фильтровали через Celite®, концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2 × 20 мл), получая светлокрасное масло, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К раствору полученного выше амина в ТГФ (13 мл) по каплям добавляли раствор ЛАН (13,0 мл, 13,0 ммоль, 4,00 экв., 1 М в ТГФ) в течение 5 мин. Через 15 мин добавляли дополнительное количество ТГФ (20 мл) для облегчения перемешивания. Через 24 ч реакционную смесь располагали на куполе с температурой окружающей среды и обрабатывали последовательно водой (1 мл), 1 М водн. раствором NaOH (1 мл) и водой (3 мл). После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и фильтровали. Полученные в результате твердые вещества промывали дополнительной порцией EtOAc (20 мл) и объединенные твердые вещества концентрировали. Сырую реакционную смесь чистили, применяя флеш-хроматографию на силикагеле, элюируя градиентом 0-5% 7N метанольного аммиака/ДХМ, получая названное соединение (113 мг, 19% выход) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,00 (с, 1 H), 4,59 (тдд, J = 4,8, 7,3, 9,5 Гц, 1 H), 3,55 (ш с, 2 H), 2,74 - 2,61 (м, 2 H), 2,57 (дд, J = 5,0, 9,5 Гц, 1 H), 2,41 (дт, J = 6,2, 8,4 Гц, 1 H), 2,25 (с 3 H), 2,24 - 2,17 (м, 1 H), 1,97 (с, 3 H), 1,96 - 1,85 (м, 1 H). m/z (APCI+) для C₉H₁₇N₄ 181,2 (M+H)⁺.

Получение 8. Получение N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-3-(метилсульфонил)пропанамида гидрохлорида

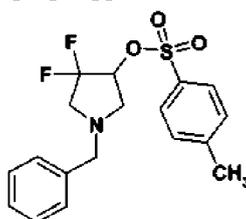


Стадия 1. Получение 2,2-дифторэтилен-4-метилбензол сульфоната



В 3-горлую колбу с якорем магнитной мешалки (высушенные в сушильном шкафу), холодильнике, охлаждаемым водой, и внутренним термометром добавляли 2,2,2-трифторэтил-4-метилбензолсульфонат (25,4 г, 100 ммоль), затем ТГФ (333 мл, 0,3 м). Смесь перемешивали и охлаждали в бане ацетон/сухой лед (температуру в середине -78°C). Добавляли nBuLi (10 М в гексане, 20 мл, 200 ммоль), применяя шприц в течение 10 мин с температурой в середине примерно -65°C. Реакционная смесь принимала темный цвет и ее перемешивали при -78°C в течение 20 мин. Смесь из воды (50 мл) и ТГФ (50 мл) добавляли по каплям с помощью капельной воронки, чтобы погасить реакционную смесь (температуру внутри поддерживали приблизительно 70°C). Смесь нагревали до температуры окружающей среды и добавляли этилацетат (400 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и выпаривали, получая темное масло (29,3 г), которое чистили на диоксиде кремния (220 г колонка, 60 мл/мин) с градиентами от 100% гептана до 40% этилацетата-60% гептана, получили названный продукт в виде бесцветного масла (22,73 г, 97% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,83 (д, J = 8,31 Гц, 2 H), 7,39 (д, J = 8,19 Гц, 2 H), 6,09 (дд, J = 14,31, 3,91 Гц, 1 H), 2,48 (с, 3 H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. -92,88 - -88,40 (M, 1 F) -110,58 - -107,12 (м, 1 F). Названный продукт неионизировался в ЖХ-МС.

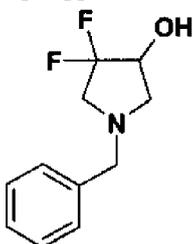
Стадия 2. Получение 1-бензил-4,4-дифторпирролидин-3-ил-4-метилбензолсульфоната



В 250 мл колбу добавляли 2,2-дифторэтилен-4-метилбензолсульфонат (14,0 г, 60 ммоль) и чистый N-бензил-1-метокси-N-[(триметилсилил)метил]метанамин (61 мл, 240 ммоль, 4 мл экв.). Колбу продували сильной струей азота, пространство заполняли атмосферой азота, оснащали холодильником, охлаждаемым водой, затем располагали в предварительно нагретой бане (при 130°C) и перемешивали в течение 5 мин. Осторожно добавляли ТФО (0,6 мл, 6 ммоль, 0,1 мл экв.) В течение ~5 мин ОСТОРОЖНО: образовывались дым и летучие вещества при добавлении ТФО. Перемешивание и нагревание продолжали в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли, получая остаток. Добавляли ТЭА (0,6 мл, ~6 ммоль), чтобы

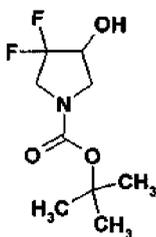
обеспечить свободную основу. Сырое вещество чистили на диоксиде кремния (220 г, 60 мл/мин) с градиентами от 100% гептана до 20% этилацетата-80% гептана, получая названный продукт в виде светло-желтого масла (21,85 г, 100% выход, >85% чистота), ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,81 (д, J = 8,31 Гц, 2 H), 7,29 - 7,36 (м, 5 H), 7,23 - 7,26 (м, 2 H), 4,76 - 4,92 (м, 1 H), 3,61 (д, J = 9,66 Гц, 2 H), 3,20 (дд, J = 10,39, 6,72 Гц, 1 H), 2,97 - 3,12 (м, 1 H), 2,71 - 2,84 (м, 1 H), 2,66 (дд, J = 10,45, 6,30, 1,47 Гц, 1 H), 2,45 (с, 3 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. -100,41 - -97,15 (M, 1 F) -111,60 - -107,32 (м, 1 F). m/z (APCI+) для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$ 368,1 (M+H) $^+$.

Стадия 3. Получение 1-бензил-4,4-дифторпирролидин-3-ола



В 250 мл 3-горлую колбу, оснащенную якорем магнитной мешалки, холодильником, охлаждаемым водой, и внутренним термометром, добавляли 1-бензил-4,4-дифторпирролидин-3-ил-4-метилбензолсульфонат (10,6 г, 25 ммоль после корректировки по чистоте) и метанол (80 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота и охлаждали на бане лед/вода (температура в середине примерно 10°C). Магниевоы опилки (3 г, 123 ммоль, 5 мл экв.) добавляли небольшими порциями. После того как добавили Mg, колбу удаляли из бани, чтобы дать температуре внутри подняться до 20°C. ЖХ-МС реакционной смеси показал, что основные исходные вещества все еще остались. Реакционную смесь оставляли перемешиваться и через 1 ч температура внутри составляла 30°C (температура внутри достигала 40°C в течение короткого периода времени, и затем реакционная смесь начинала остывать). Через 4 ч температура в середине уменьшалась до примерно 23°C, и ЖХ-МС показала, что реакция завершилась с небольшим количеством остаточного твердого Mg. Реакционную смесь охлаждали на водяной бане и медленно добавляли воду (5 мл). Температура в середине возрастала до примерно 30°C в течение нескольких минут. Смесь вязкая. Медленно добавляли водный HCl (6N, 30 мл всего). Твердое вещество становилось растворимым (рН составлял примерно 6). Летучие вещества удаляли до минимального объема и добавляли водный KOH, чтобы регулировать рН до 8, и смесь экстрагировали ДХМ (3 \times 200 мл). Органический слой был мутным и выпаривали до остатка. Этилацетат (300 мл) добавляли и давало тонкую суспензию, которую перемешивали при к.т. в течение ночи. Нерастворимое вещество удаляли фильтрованием и фильтрат выпаривали, получая коричневое масла (7,9 г). ТСХ показал Rf 0,6 (основной) в 50% гептане-50% этилацетате. Сырое вещество чистили на диоксиде кремния (120 г) с градиентами от 100% гептана до 30% этилацетата-70% гептана, получая названный продукт в виде светло-желтого масла (4,64 г, 89% выход, ~90% чистота). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,27 - 7,39 (м, 5 H), 4,17 - 4,29 (м, 1 H), 3,56 - 3,75 (м, 2 H), 3,08 (дд, J = 10,15, 5,93, 0,79 Гц, 1 H), 2,86 -3,02 (м, 2 H), 2,62 (дд, J = 10,15, 4,89, 2,45 Гц, 1 H), 2,31 (ш.с, 1 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. -102,24 - -98,98 (M, 1 F) -115,46 - -111,80 (м, 1 F). m/z (APCI+) для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}$ 214,3 (M+H) $^+$.

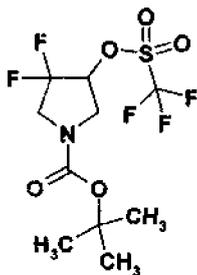
Стадия 4. Получение трет-бутил 3,3-дифтор-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата



В 500 мл колбу добавляли 1-бензил-4,4-дифторпирролидин-3-ол (4,6 г, 21,6 ммоль), этанол (200 мл) и Вос-ангидрид (5,65 г, 26 ммоль, 1,2 мл экв.). Полученный в результате раствор дегазировали азотом в течение 5 мин. Добавляли 20% Pd(OH) $_2$ на угле (500 мг) и полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере водорода (использовали 2 баллона) при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Реакционную смесь дегазировали азотом. Катализатор удаляли фильтрованием. Фильтрат выпаривали, получая бесцветное масла, которое чистили на диоксиде кремния (40 г) с градиентами от 100% гептана до 30% этилацетата-70% гептана, получая названный продукт в виде бесцветного масла (3,97 г, 82% выход, >95% чистота). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 4,20 - 4,32 (м, 1 H), 3,63 - 3,82 (м, 3 H), 3,39 - 3,58 (м, 1 H), 2,52 (д, J = 3,67 Гц, 1 H), 1,47 (с 9 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. -110,98 - -107,93 (M, 1 F) -125,43 - -121,77 (м, 1 F). m/z (APCI+) для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3$ 124,3 (M+H) $^+$.

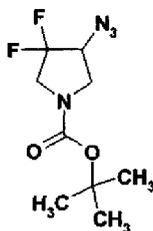
Стадия 5. Получение трет-бутил 3,3-дифтор-4-[(трифторметил)сульфонил]окси}пирролидин-1-

карбоксилата



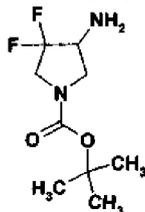
Раствор трет-бутил 3,3-дифтор-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (3,4 г, 15,2 ммоль) в ДХМ (152 мл) охлаждали до -10°C (температура бани, метанол/лед) в атмосфере азота и добавляли пиридин (6,2 мл, 76 ммоль, 5 мл экв.). Трифторметансульфоновый ангидрид (1М в ДХМ, 38 мл, 38 ммоль, 2,5 мл экв.) добавляли с помощью капельной воронки в течение 30 мин. Раствор переходил из бесцветного до светло-коричневого/желтого, и перемешивали на холодной бане в течение следующих 30 мин. Реакционную смесь гасили водным раствором лимонно-кислотного буфера (0,5 М, использовали примерно 30 мл), получая pH 4,5. Органический слой отделяли, экстрагировали еще ДХМ (50 мл) и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали, получая названный продукт в виде красного масла (5,56 г, 96% выход, ~95% чистота). ^1H ЯМР показал присутствие пиридина (0,3 мл экв.). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 5,18 (д, $J = 1,96$ Гц, 1 Н), 3,65 - 4,01 (м, 4 Н), 1,49 (с 9 Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. -75,59 - -72,94 (М 2 F) -78,39 (с, 1 F) -109,56 - -105,09 (м, 1 F) -122,17 - -117,49 (м, 1 F). Названный продукт был недостаточно стабильным в условиях ЖХ-МС.

Стадия 6. Получение трет-бутил 4-азидо-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата



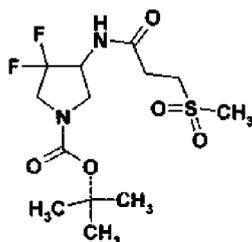
трет-Бутил 3,3-дифтор-4-[(трифторметил)сульфонил]окси-пирролидин-1-карбоксилат (5,56 г, 15,2 ммоль) растворяли в ДМФ (20 мл) и охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота. Медленно добавляли тетрабутиламмония азид (ТВА- N_3 , 4,8 г, 1,7 ммоль, 1,1 мл экв.) в ДМФ (15 мл) в течение 15 мин с помощью капельной воронки. Реакционную смесь перемешивали на холодной бане и давали постепенно нагреться до температуры окружающей среды. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли МТБЭ (300 мл), промывали нас. водн. раствором NaHCO_3 (2 \times 30 мл) и насыщенным соевым раствором (2 \times 30 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали, получая остаток. Данный сырой продукт чистили на диоксиде кремния (40 г) с градиентами от 100% гептана до 20% этилацетата-80% гептана, получая названный продукт в виде бесцветного масла (3,02 г, 80% выход, >95% чистота). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 4,06 (дтд, $J = 8,86, 5,41, 5,41, 3,91$ Гц, 1 Н), 3,65 - 3,83 (м, 3 Н), 3,36 - 3,57 (м, 1 Н), 1,47 (с 9 Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. -106,10 - -102,44 (М, 1 F) -120,14 - -116,68 (м, 1 F). m/z (ESI+) для $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ 149 (небольшой)/123 (M+H) $^+$.

Стадия 7. Получение трет-бутил 4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата



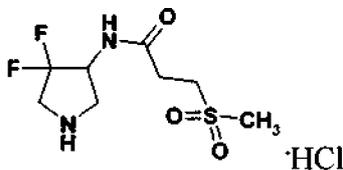
Раствор трет-бутил 4-азидо-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилат (3,01 г, 12,1 ммоль) в этаноле (300 мл) дегазировали азотом и добавляли 20% Pd/C (300 мг). Полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение 16 ч. Катализатор удаляли фильтрованием. Фильтрат выпаривали, получая названный продукт в виде масла (2,63 г, 98% выход, >85% чистота). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 3,73 - 3,87 (м, 2 Н), 3,69 (д, $J = 10,64$ Гц, 1 Н), 3,50 - 3,62 (м, 1 Н), 3,13 (д, $J = 6,85$ Гц, 1 Н), 1,45 - 1,48 (м, 9 Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. -115,05 - -110,78 (м, 1 F) -120,95 - -117,90 (м, 1 F). m/z (APCI+) для $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 123 (M+H) $^+$.

Стадия 8. Получение трет-бутил 3,3-дифтор-4-[[3-(метилсульфонил)пропаноил]амино]пирролидин-1-карбоксилата



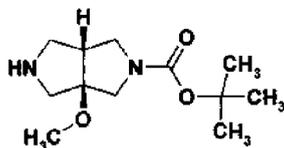
В реакционную колбу добавляли трет-бутил 4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилат (1,36 г, 6,12 ммоль), 3-(метилсульфонил)пропановую кислоту (1,02 г, 6,73 ммоль, 1,1 мл экв.), ДХМ (31 мл, 0,4 м), NMM (1,35 мл, 12,2 ммоль, 2 мл экв.), HOBt (1,31 г, 9,2 ммоль, 1,5 мл экв.) и EDC-HCl (1,85 г, 9,2 ммоль, 1,5 мл экв.). Полученную в результате суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (80 мл), промывали водным раствором NaHCO_3 (2×30 мл) и органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали, получая остаток, который чистили, применяя флеш-хроматографию на диоксиде кремния, элюируя градиентами от 100% гептана до 100% этилацетата, получая названный продукт в виде белого пенообразного твердого вещества (1,65 г, 76% выход, >95% чистота). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 6,45 (ш.с, 1 H), 4,68 - 4,89 (м, 1 H), 3,94 (дд, $J = 10,70, 8,62$ Гц, 1 H), 3,62 - 3,86 (м, 2 H), 3,43 (т, $J = 7,15$ Гц, 2 H), 3,18 (ш.с, 1 H), 2,97 (с, 3 H), 2,84 (тд, $J = 7,15, 1,96$ Гц, 2 H), 1,47 (с 9 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. -112,79 - -110,52 (M, 1 F) -114,51 - -113,30 (м, 1 F). m/z (APCI+) для $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 257,1 (M+H) $^+$.

Стадия 9. Получение N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-3-(метилсульфонил)пропанамид гидрохлорида

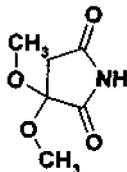


К раствору трет-бутил 3,3-дифтор-4-[[3-(метилсульфонил)пропаноил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (1,60 г, 4,5 ммоль) в ацетонитриле (45 мл) добавляли HCl (4 M в диоксане, 4,5 мл, 18 ммоль, 4 мл экв.). Полученный в результате раствор переходил в белую суспензию через 1 ч, перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли насухо, получая белое твердое вещество, которое суспендировали в этиловом эфире (100 мл). Белое твердое вещество собирали фильтрованием, промывали эфиром (20 мл) и сушили, получая названный продукт в виде белого твердого вещества (1,26 г, 96% выход, >95% чистота, допускается 1 HCl соль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 9,99 (ш.с, 2 H), 8,75 (ш.с, 1 H), 4,71 - 4,95 (м, 1 H), 3,58 - 3,89 (м, 3 H), 3,28 - 3,43 (м, 2 H), 3,16 (т, $J = 10,88$ Гц, 2 H), 2,99 (с, 3 H), 2,67 (т, $J = 7,58$ Гц, 2 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. -108,27 - -107,26 (M, 1 F) -109,70 - -108,82 (м, 1 F). m/z (APCI+) для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 257,2 (M+H) $^+$.

Получение 9. Получение трет-бутил (\pm)-цис-3а-метоксигексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата

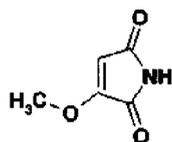


Стадия 1. Получение 3,3-диметоксипирролидин-2,5-диона



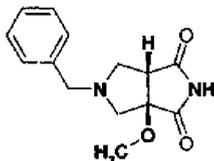
Бром (24,8 г, 154 ммоль) добавляли по каплям к раствору малеимида (10 г, 103 ммоль) в MeOH (400 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч и затем концентрировали в вакууме. Добавляли натрий (9,6 г, 412 ммоль) в MeOH (400 мл) при 0°C. После того как натрий растворился, сырое вещество в MeOH (200 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь нейтрализовали путем медленного добавления 6 M HCl и затем распределяли между водой и EtOAc (100 мл). Водный слой промывали EtOAc (2×100 мл) и затем объединение органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали, получая названное соединение (12,3 г, 75% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение 3-метокси-1H-пиррол-2,5-диона



К раствору 3,3-диметоксипирролидин-2,5-диона (12,3 г, 77 ммоль) в толуоле (500 мл) добавляли TsOH:воду (1,46 г, 7,7 ммоль). Насадку Дина-Старка подсоединяли и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc = 1/1) показал, что реакция завершилась. Смесь концентрировали и чистили, применяя колоночную хроматографию (от петролейного эфира/EtOAc = 2/1 до петролейного эфира/EtOAc = 1/1), получая 3-метокси-1H-пиррол-2,5-дион (6,9 г, 70% выход) в виде оранжевого твердого вещества.

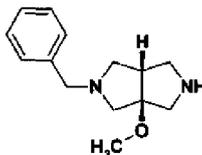
Стадия 3. Получение (±)-цис-5-бензил-3α-метокситетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона



Примечание: получение выполняли в 5 параллельных партиях.

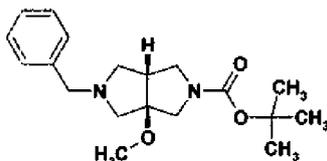
К раствору 3-метокси-1H-пиррол-2,5-диона (3 г, 24 ммоль) и ТФО (0,34 г, 3 ммоль) в CH₂Cl₂ (300 мл) медленно добавляли раствор N-(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил)бензиламина (14,2 г, 48 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру реакции в середине <2°C. Полученный в результате раствор медленно нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc = 1/1) показала, что реакция смеси завершилась. Объединенные пять партий реакционной смеси разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и органические фазы сушили над MgSO₄, концентрировали и чистили, применяя колоночную хроматографию (от петролейного эфира/EtOAc = 10/1 до петролейного эфира/EtOAc = 1/1), получая названный продукт (18 г, для 5 партий, 58% выход) в виде светло-желтого масла, которое дополнительно чистили, используя препаративные УЭЖХ, получая чистый названный продукт (4,5 г, 14,6% выход) в виде масла.

Стадия 4. Получение (±)-цис-2-бензил-3α-метоксиоктагидропирроло[3,4-с]пиррола



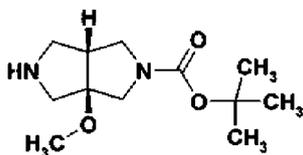
К раствору (±)-цис-5-бензил-3α-метокситетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона (4,5 г, 17 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли раствор ЛАН (35 мл, 35 ммоль, 1 М в ТГФ) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при 45°C в течение ночи. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc = 1/1) показала, что реакция завершилась. Смесь гасили водой (3 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая сырое названное соединение (3,7 г, сырого), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 5. Получение (±)-цис-трет-бутил 5-бензил-3α-метоксигексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



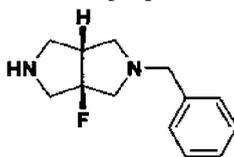
К раствору (±)-цис-2-бензил-3α-метоксиоктагидропирроло[3,4-с]пиррола (3,7 г, сырого) в CH₃CN (150 мл) добавляли Вос₂O (7,63 г, 35 ммоль), Et₃N (7,07 г, 70 ммоль) и ДМАП (0,43 г, 3,5 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 45°C в течение трех дней. Смесь концентрировали и чистили, применяя колоночную хроматографию (от петролейного эфира/EtOAc = 20/1 до петролейного эфира/EtOAc = 2/1), получая названное соединение (1,5 г, 26% выход за две стадии) в виде красного масла.

Стадия 6. Получение (±)-цис-трет-бутил 3α-метоксигексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата

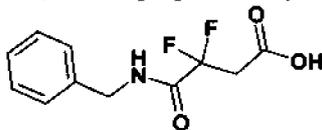


К раствору (±)-*cis*-трет-бутил 5-бензил-3а-метоксигексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1H)-карбоксилата (1,5 г, 4,5 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (300 мг) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали в вакууме и продували водородом три раза. Смесь перемешивали при 40-50°C в атмосфере водорода (45 фунт/кв.дюйм) в течение ночи. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc = 2/1) показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали, концентрировали и чистили, применяя колоночную хроматографию (CH₂Cl₂/MeOH = 15/1), получая названное соединение (454 мг, 41% выход) в виде желтой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,95 (ш.с, 2 H), 3,51-3,78 (м, 3 H), 3,36-3,50 (м, 2 H), 3,14 -3,35 (м, 4 H), 2,83-3,08 (м, 2 H), 2,75 (ш с, 1 H), 1,45 (с, 9 H). m/z (APCH-) для C₁₂H₂₂N₂O₃ [M-56 + H]⁺.

Получение 10. Получение (±)-*cis*-2-бетил-3а-фтороктагидропирроло[3,4-*c*]пиррола

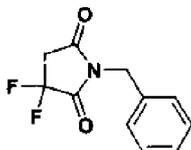


Стадия 1. Получение 4-(бензиламино)-3,3-дифтор-4-оксибутановой кислоты



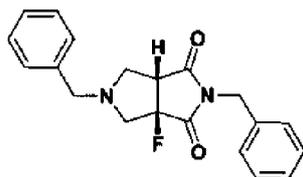
К раствору 2,2-дифторянтарной кислоты (2,15 г, 14,0 ммоль) в iPrOAc (23 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (2,34 мл, 16,7 ммоль) одной порцией при температуре окружающей среды. Реакционный раствор перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционному раствору давали остыть до 5°C на ледяной бане. Бензиламин (2,29 мл, 20,9 ммоль) добавляли по каплям, в то же время температуру реакционной смеси поддерживали ниже 20°C. Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), затем насыщенным раствором Na₂CO₃ до pH 8-9. Отделенную органическую фазу отвергали. Водную фазу подкисляли 6N HCl до pH 1 и экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали 2N HCl, насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Промежуточное соединение переносили без дополнительной очистки (2,89 г, 56,8% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,28 - 7,42 (м, 5 H), 7,14 - 7,21 (м, 1 H), 6,77 (ш.с, 1 H), 4,54 (д, J = 5,87 Гц, 2 H), 3,39 (т, J = 14,18 Гц, 2 H).

Стадия 2. Получение 1-бензил-3,3-дифторпирролидин-2,5 диона



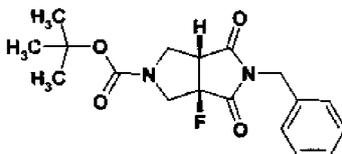
К раствору сырого 4-(бензиламин)-3,3-дифтор-4-оксибутановой кислоты в iPrOAc (40 мл), SOCl₂ (2,04 мл, 27,9 ммоль, 2 экв.) добавляли при температуре окружающей среды. Реакционный раствор перемешивали при 55°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C. Полунасыщенный солевой раствор (50 мл) медленно добавляли, чтобы погасить избыток SOCl₂. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (70 мл) и 2 M Na₂CO₃ (примерно 50 мл) до pH 8-9, экстрагировали дважды EtOAc. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток разбавляли CH₂Cl₂ и фильтровали, чтобы удалить осадок. Концентрированный фильтрат чистили, применяя колоночную хроматографию и элюировали смесью 2-20% EtOAc/гептан, получая названное соединение в виде бесцветного масла (1,74 г, 65%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,30 - 7,43 (м, 5 H), 4,76 (с, 2 H), 3,18 (т, J = 12,53 Гц, 2 H).

Стадия 3. Получение (±)-*cis*-2,5-дibenзил-3а-фтортетрагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона



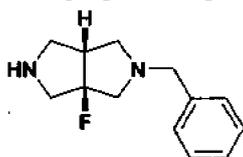
К раствору 1-бензил-3,3-дифторпирролидин-2,5-диона (325 мг, 1,44 ммоль) в ацетонитриле (3,6 мл), добавляли LiF (56 мг, 1,50 экв.) и якорь магнитной мешалки. Реакционную смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 2,5 ч при к.т. Добавляли N-(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил)бензиламин (0,4 мл, 1,59 ммоль, 1,10 экв.) и LiF (37 мг, 1,44 ммоль, 1 экв.) и продолжали обработку ультразвуком в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали и соль удаляли фильтрованием. Сырой остаток чистили, применяя колоночную хроматографию, и элюировали смесью 2-20% EtOAc/гептан и дополнительно чистили 2-10% EtOAc/гептан. Желаемые фракции имели слабую ультрафиолетовую активность, но визуализировались при окраске KMnO_4 . Названное соединение выделяли в виде желтого масла (196 мг, 40% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 7,10 - 7,43 (м, 10 H), 4,57 - 4,75 (м, 2 H), 3,63 (с, 2 H), 3,56 - 3,65 (м, 1 H), 3,33 - 3,41 (м, 1 H), 3,13 (д, $J = 9,29$ Гц, 1 H), 2,74 (дд, $J = 9,35, 7,03$ Гц, 1 H), 2,57 - 2,70 (м, 1 H). m/z (APCI+) для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_2$ 339,20 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Стадия 4. Получение (\pm)-цис-трет-бутил 5-бензил-3а-фтор-4,6-диоксогексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



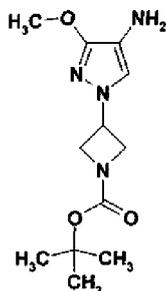
К продукту азотом раствору (\pm)-цис-2,5-дibenзил-3а-фтортетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H, 3аH)-диона (195 мг, 0,576 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (60 мг). Реакционную смесь выгружали и заполняли водородом три раза, затем добавляли Woc_2O (151 мг, 0,691 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь выгружали и заполняли снова водородом, затем пропускали водород (баллонный). Через 1,5 ч добавляли дополнительные 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (40 мг) и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали и загружали в колонку, элюируя 2-25% EtOAc/гептан, получая названное соединение (160 мг, 80% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 7,25 - 7,39 (м, 3 H), 7,21 (д, $J = 7,34$ Гц, 2 H), 4,62 (с, 2 H), 3,89 - 4,08 (м, 2 H), 3,60 - 3,83 (м, 3 H), 1,37 (с, 9 H). m/z (APCI+) для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FNaO}_4\text{-C}_2\text{H}_5\text{O}_5$ 249,20 ($\text{M} + \text{H-Woc}$) $^+$.

Стадия 5. Получение (\pm)-цис-2-бензил-3а-фтороктагидропирроло[3,4-с]пиррола

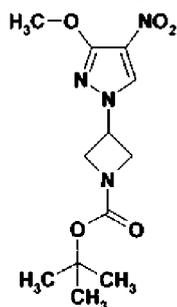


(\pm)-цис-трет-Бутил-5-бензил-3а-фтор-4,6-диоксогексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (160 мг, 0,459 ммоль) растворяли в ТГФ (4,5 мл) и добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (0,174 мл, 1,84 ммоль, 4,00 экв.) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 1,5 ч. Легкая суспензия создавалась во время реакции. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и гасили по каплям сухим MeOH (2 мл), затем концентрированную HCl до pH 4. Реакционный раствор перемешивали при 0-10°C в течение 1 ч. Температуру повышали до 55°C в течение 1,5 ч, затем охлаждали до к.т. и перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли MeOH, нейтрализовали путем пропускания через SCX колонку с MeOH и затем 7N NH_3/MeOH и получали свободный амин. Названный продукт использовали без дополнительной очистки (100 мг, сырого). m/z (APCI+) для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{FN}_2$ 221,25 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Получение трет-бутил 3-(4-амино-3-метокси-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата

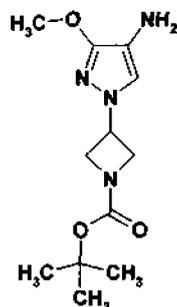


Стадия 1. Получение трет-бутил 3-(3-метокси-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата



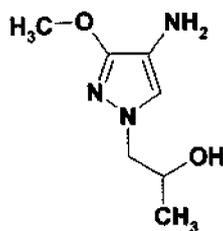
К охлажденной (0°C) суспензии 3-метокси-4-нитро-1H-пиразол (1,00 г, 6,99 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат (2,12 г, 12,2 ммоль, 1,75 экв.) и связанного с полистиролом трифенилфосфина (4,06 г, 12,2 ммоль, 1,75 экв., 3 ммоль/г) в ТГФ (45 мл) по каплям добавляли диэтилазодикарбоксилат (2,42 мл, 13,0 ммоль, 1,90 экв.) в течение 3 мин. Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (60 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали. Сырую реакционную смесь чистили, применяя флеш-хроматографию на силикагеле, элюируя градиентом 0-60% EtOAc в гептане, получая названное соединение (1,52 г, 72,9% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,12 (с, 1H), 4,87 (тт, J = 5,6, 7,5 Гц, 1H), 4,40 - 4,28 (м, 4H), 4,09 (с, 3H), 1,48 (с, 9H). m/z (APCI +) для C₇H₁₁N₄O₃ 198,9 (M-Вос + H)⁺.

Стадия 2. Получение трет-бутил 3-(4-амино-3-метокси-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата

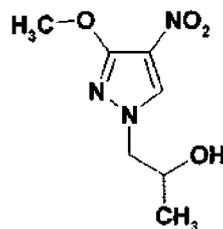


В круглодонную колбу, продуваемую сильной струей азота, загружали трет-бутил 3-(3-метокси-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (188 мг, 0,63 ммоль, 1,00 экв.), 10% Pd/C (100 мг) и метанол (10 мл). Реакционную смесь барботировали водородом в течение 5 мин, затем интенсивно перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 ч. Реакционную смесь затем барботировали азотом, фильтровали через Celite®, концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2 × 20 мл), получая масло, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,04 (с, 1H), 4,82 (тт, J = 5,4, 7,9 Гц, 1H), 4,15 (т, J = 8,3 Гц, 2H), 4,04 - 3,95 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,44 (ш.с, 2H), 1,40 (с, 9H). m/z (APCI+) для C₇H₁₃N₄O 169,2 (M-Вос + H)⁺.

Получение 11. Получение 1-(3-метокси-4-амино-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ола



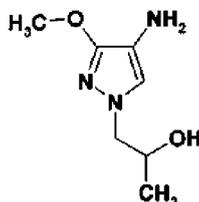
Стадия 1. Получение 1-(3-метокси-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ола



К суспензии 3-метокси-4-нитро-1H-пиразол (2,00 г, 14,0 ммоль, 1,00 экв.) и карбоната цезия (13,7 г, 41,9 ммоль, 3,0 экв.) добавляли 1-бром-2-пропанол (2,70 мл, 22,4 ммоль, 1,60 экв., 70% чистота) и реак-

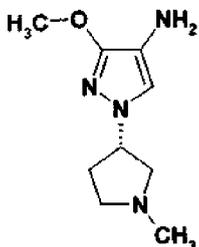
ционную смесь нагревали при 60°C. Через 3,5 ч добавляли дополнительную порцию 1-бром-2-пропанола (2,70 мл, 22,4 ммоль, 1,60 экв., 70% чистота). После дополнительных 12 ч реакцию смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой (100 мл) и EtOAc (50 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (4 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), концентрировали и чистили, применяя флеш-хроматографию на силикагеле, элюируя градиентом 0-50% EtOAc в гептане, получая названное соединение (945 мг, 34% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,09 (с, 1H), 4,32 - 4,22 (м, 1H), 4,06 (с, 3H), 4,05 (дд, J = 5,0, 13,0 Гц, 1H), 3,87 (дд, J = 8,0, 13,0 Гц, 1H), 2,60 (ш.с, 1H), 1,29 (д, J = 6,4 Гц, 3H). m/z (APCI+) для C₇H₁₂N₃O₄ 201,9 (M + H)⁺.

Стадия 2. Получение 1-(3-метокси-4-амино-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ола

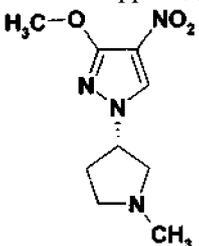


В круглодонную колбу, продуваемую сильной струей азота, загружали 1-(3-метокси-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол (345 мг, 1,72 ммоль, 1,00 экв.), 10% Pd/C (200 мг) и метанол (20 мл). Реакционную смесь барботировали водородом в течение 10 мин, затем интенсивно перемешивали в атмосфере водорода в течение 14 ч. Реакционную смесь затем барботировали азотом, фильтровали через Celite® и концентрировали, получая названное соединение в виде масла, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 6,92 (с, 1H), 4,70 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 3,89 - 3,77 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,73 - 3,55 (м, 2H), 0,97 (д, J = 6,2 Гц, 3H). m/z (APCI+) для C₇H₁₄N₃O₂ 172,3 (M + H)⁺.

Получение 12. Получение (S)-3-метокси-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-амин

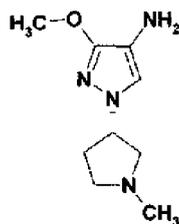


Стадия 1. Получение (S)-3-метокси-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-4-нитро-1H-пиразола



К суспензии 3-метокси-4-нитро-1H-пиразол (2,00 г, 14,0 ммоль, 1,00 экв.), (R)-1-метилпирролидин-3-ола (1,56 г, 15,4 ммоль, 1,10 экв.) и связанного с полистиролом трифенилфосфина (6,53 г, 19,6 ммоль, 1,40 экв., 3 ммоль/г) в ТГФ (140 мл) по каплям добавляли раствор ди-трет-бутилазодикарбоксилата (4,51 г, 19,6 ммоль, 1,40 экв.) в ТГФ (25 мл) в течение 5 мин. Реакционной смеси давали перемешиваться в течение 18 ч. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (100 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали. Сырую реакцию смесь чистили применяя флеш-хроматографию на силикагеле, элюируя градиентом 50-100% EtOAc в гептане затем до 10% 7N метанольного аммиака/EtOAc, получая названное соединение (2,39 г, 80% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,69 (с, 1H), 4,84 - 4,72 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,86 - 2,75 (м, 2H), 2,72 (дд, J = 7,0, 10,0 Гц, 1H), 2,40 (дт, J = 6,2, 8,4 Гц, 1H), 2,36 - 2,29 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,16 - 2,06 (м, 1H). m/z (APCI+) для C₉H₁₅N₄O₃ 227,2 (M + H)⁺.

Стадия 2. Получение (S)-3-метокси-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-амин

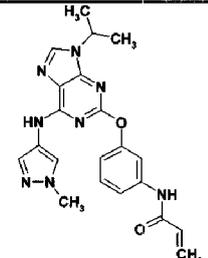
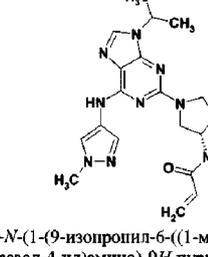
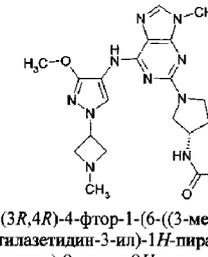
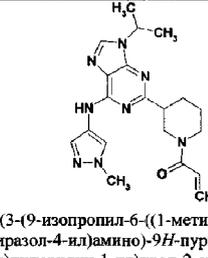
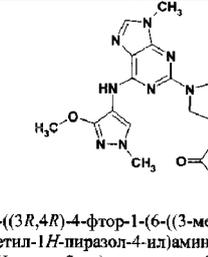
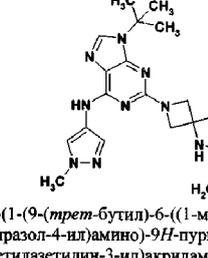


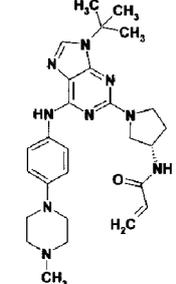
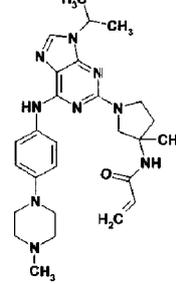
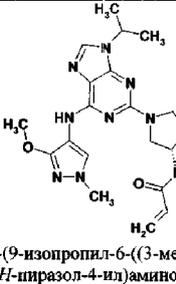
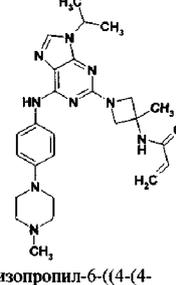
В круглодонную колбу, продуваемую сильной струей азота, загружали (S)-3-метокси-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-4-нитро-1H-пиразол (300 мг, 1,33 ммоль, 1,00 экв.), 10% Pd/C (200 мг) и метанол (20 мл). Реакционную смесь барботировали водородом в течение 10 мин, затем интенсивно перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь затем барботировали азотом, фильтровали через Celite® и концентрировали, получая масло, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 6,99 (с, 1H), 4,51 (тдд, J = 4,8, 7,3, 9,3 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,36 (ш.с, 2H), 2,71 - 2,61 (м, 2H), 2,57 (дд, J = 4,8, 9,5 Гц, 1H), 2,40 (дт, J = 6,5, 8,3 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,23 - 2,14 (м, 1H), 1,94 - 1,84 (м, 1H). m/z (APCI+) для C₉H₁₇N₄O 197,3 (M+H)⁺.

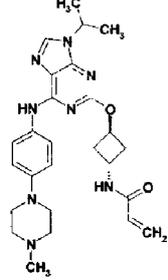
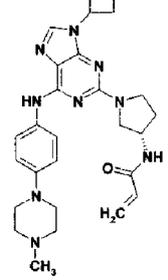
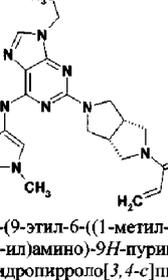
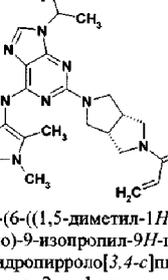
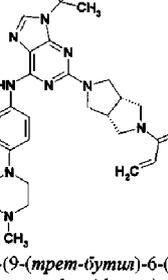
Следующие примеры осуществляли с не критичными изменениями или заменами в проиллюстрированных процедурах, которые будут понятны квалифицированному специалисту в данной области.

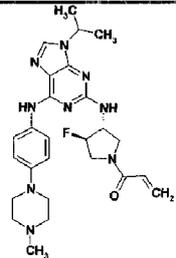
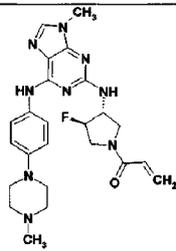
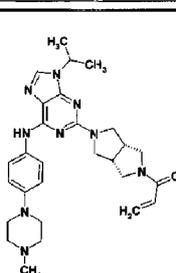
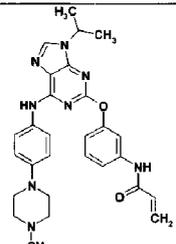
Таблица 1

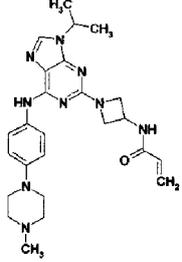
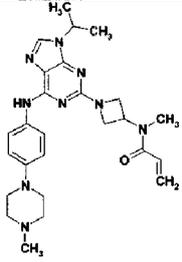
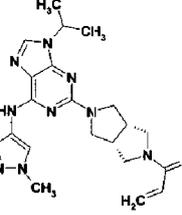
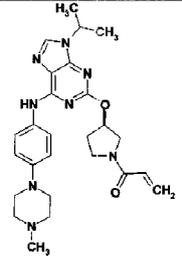
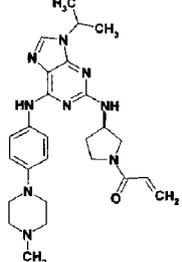
№ примера (Схема)	Структурная формула и название соединения	МС с низким разрешением m/z	¹ H ЯМР
1 (Схема А)	<p>(S)-N-(1-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пуриин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	490,2 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,16 (с, 1 H) 8,36 (д, J=6,72 Гц, 1 H) 7,91 (с, 1 H) 7,85 (д, J=8,80 Гц, 2 H) 6,87 (д, J=8,93 Гц, 2 H) 6,18 - 6,34 (м, 1 H) 6,03 - 6,15 (м, 1 H) 5,59 (дд, J=9,96, 2,02 Гц, 1 H) 4,62 (дт, J=13,33, 6,54 Гц, 1 H) 4,43 (д, J=5,14 Гц, 1 H) 3,71 - 3,87 (м, 1 H) 3,63 (дт, J=12,62, 6,46 Гц, 2 H) 3,43 (дд, J=11,25, 3,30 Гц, 1 H) 3,07 (м, J=4,65 Гц, 4 H) 2,45 (м, J=4,40 Гц, 4 H) 2,22 (с, 4 H) 1,89 (дд, J=11,37, 5,87 Гц, 1 H) 1,51 (д, J=6,72 Гц, 6 H)
2 (Схемы А и С)	<p>N-(3R,4R)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пуриин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	414,1 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,65 (ш с, 1 H) 8,50 (д, J=6,97 Гц, 1 H) 8,00 (с, 1 H) 7,92 (с, 1 H) 7,69 (с, 1 H) 6,20 - 6,29 (м, 1 H) 6,08 - 6,18 (м, 1 H) 5,63 (д, J=10,82 Гц, 1 H) 5,03 - 5,25 (м, 1 H) 4,43 - 4,70 (м, 2 H) 3,88 (ш с, 2 H) 3,82 (с, 3 H) 3,70 (д, J=10,45 Гц, 2 H) 1,50 (д, J=6,42 Гц, 6 H)

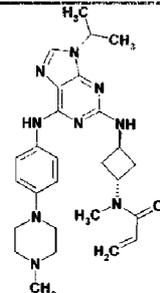
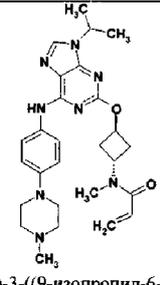
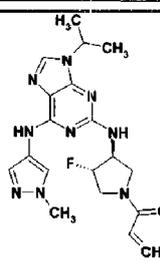
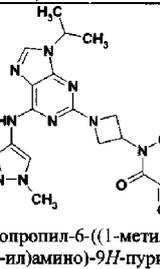
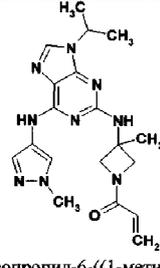
3 (Схема В)	 <p>ТФО N-(3-((9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)окси)фенил)акриламида трифторацетат</p>	419,0 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 10,38 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,62-7,63 (д, 2H), 7,44-7,49 (т, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,94-6,96 (д, 1H), 6,41-6,45 (q, 1H), 6,23-6,27 (д, 1H), 5,75-5,78 (д, 1H), 4,67-4,70 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 1,53-1,54 (д, 6H)
4 (Схема D)	 <p>(S)-N-(1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	396,3 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,56 (с, 1H) 8,38 (д, J=6,72 Гц, 1H) 7,97 (с, 1H) 7,89 (с, 1H) 7,75 (с, 1H) 6,20 - 6,34 (м, 1H) 6,05 - 6,18 (м, 1H) 5,60 (дд, J=10,03, 2,32 Гц, 1H) 4,56 - 4,73 (м, 1H) 4,43 (ш с, 1H) 3,76 - 3,92 (м, 4H) 3,68 (д, J=5,14 Гц, 2H) 3,43 - 3,51 (м, 1H) 2,15 - 2,28 (м, 1H) 1,87 - 1,99 (м, 1H) 1,51 (д, J=6,85 Гц, 6H)
5 (Схема D)	 <p>N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-(1-метилазетидин-3-ил)амино)-9-метил-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	471,2 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,20 (ш с, 1H), 8,14 (ш с, 1H), 7,71 (ш с, 1H), 6,24 (дд, J=10,0, 16,0 Гц, 1H), 6,14 (д, J=16,0 Гц, 1H), 5,60 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,16 (д, J=51,0 Гц, 1H), 4,80 (ш с, 1H), 4,58 - 4,41 (м, 1H), 3,99 - 3,77 (м, 7H), 3,72 - 3,55 (м, 6H)
6 (Схема E)	 <p>1-(3-((9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (один энантиомер с неизвестной абсолютной стереохимией)</p>	395,1 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО-17мм) δ м.ч. 9,87 (ш с, 1H) 8,28 (ш с, 1H) 7,96 - 8,13 (м, 1H) 7,74 (д, J=7,26 Гц, 1H) 6,76 - 6,91 (м, 1H) 5,99 - 6,17 (м, 1H) 5,53 - 5,75 (м, 1H) 4,69 - 4,84 (м, 2H) 4,03 - 4,30 (м, 2H) 3,84 (с, 3H) 2,74 - 3,02 (м, 2H) 2,11 - 2,28 (м, 1H) 1,75 - 2,01 (м, 2H) 1,54 (д, J=2,64 Гц, 7H)
7 (Схема F)	 <p>N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-метил-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	416,1 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,44 (д, J=6,5 Гц, 1H) 7,97 (с, 1H) 7,82 (с, 1H) 7,78 (с, 1H) 6,23 (дд, J=10,0, 17,0 Гц, 1H) 6,14 (дд, J=2,8, 17,0 Гц, 1H) 5,62 (дд, J=2,8, 10,0 Гц, 1H) 5,12 (д, J=51,0 Гц, 1H) 4,46 (тд, J=6,0, 11,9 Гц, 1H) 3,88-3,6 (м, 4H) 3,82 (с, 3H) 3,71 (с, 3H) 3,62 (с, 3H)
8 (Схема A)	 <p>N-(1-(9-(трет-бутил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-3-метилазетидин-3-ил)акриламид</p>	410,2 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-17мм) δ м.ч. 9,66 (с, 1H) 8,56 (с, 1H) 7,96 (с, 1H) 7,85 (с, 1H) 7,70 (с, 1H) 6,15 - 6,25 (м, 1H) 6,04 - 6,13 (м, 1H) 5,54 - 5,64 (м, 1H) 4,12 (д, J=8,44 Гц, 2H) 3,94 (д, J=7,52 Гц, 2H) 3,81 (с, 3H) 1,68 (с, 9H) 1,60 (с, 3H)

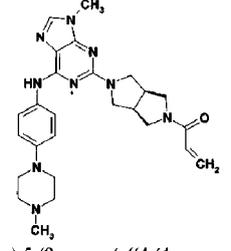
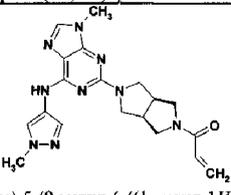
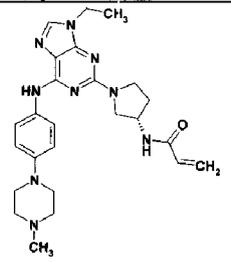
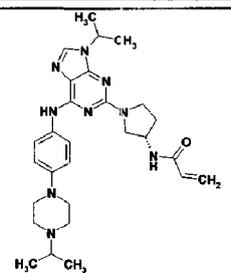
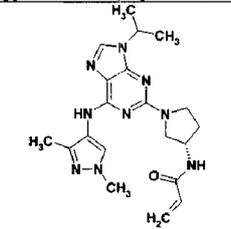
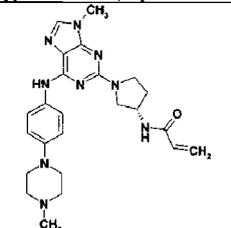
<p>9 (Схема А)</p>	 <p>(S)-N-(1-(9-(<i>tert</i>-бутил)-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>504,2 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО- 17мм) δ м.ч. 9,17 (с, 1 H) 8,40 (д, J=6,60 Гц, 1 H) 7,85 (д, J=8,25 Гц, 2 H) 7,83 (с, 1 H), 6,88 (д, J=8,99 Гц, 2 H) 6,19 - 6,29 (м, 1 H) 6,06 - 6,15 (м, 1 H) 5,53 - 5,64 (м, 1 H) 4,44 (д, J=4,77 Гц, 1 H) 3,76 (дд, J=11,28, 6,51 Гц, 1 H) 3,57 - 3,68 (м, 2 H) 3,07 (ш с, 4 H) 2,45 (ш с, 4 H) 2,22 (с, 4 H) 1,85 - 1,95 (м, 1 H) 1,70 (с, 9 H)</p>
<p>10 (Схема А)</p>	 <p>N-(1-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)акриламид (*один энантиомер с неизвестной абсолютной стереохимией)</p>	<p>504,2 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО- 17мм) δ м.ч. 9,19 (с, 1 H) 8,05 - 8,21 (м, 1 H) 7,92 (с, 1 H) 7,87 (д, J=8,62 Гц, 2 H) 6,89 (д, J=8,99 Гц, 2 H) 6,21 - 6,36 (м, 1 H) 6,09 (д, J=1,83 Гц, 1 H) 5,47 - 5,62 (м, 1 H) 4,55 - 4,70 (м, 1 H) 3,84 - 4,00 (м, 1 H) 3,54 - 3,69 (м, 2 H) 3,47 - 3,52 (м, 1 H) 3,08 (ш с, 4 H) 2,46 (т, J=4,58 Гц, 4 H) 2,38 - 2,43 (м, 1 H) 2,23 (с, 3 H) 1,92 - 2,00 (м, 1 H) 1,51 (д, J=6,79 Гц, 6 H) 1,49 (с, 3 H)</p>
<p>11 (Схема А)</p>	 <p>(S)-N-(1-(9-изопропил-6-((3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>426,1 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО- 17мм) δ м.ч. 8,35 - 8,43 (м, 1 H) 7,87 - 7,94 (м, 2 H) 7,75 - 7,84 (м, 1 H) 6,21 - 6,31 (м, 1 H) 6,06 - 6,16 (м, 1H) 5,55 - 5,63 (м, 1 H) 4,55 - 4,67 (м, 1 H) 4,32 - 4,46 (м, 1 H) 3,83 (с, 3 H) 3,71 - 3,76 (м, 1 H) 3,70 (с, 3 H) 3,56 - 3,64 (м, 2 H) 3,44 - 3,48 (м, 1H) 2,13 - 2,22 (м, 1 H) 1,83 - 1,93 (м, 1H) 1,50 (д, J=6,79 Гц, 6 H)</p>
<p>12 (Схема А)</p>	 <p>N-(1-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)-3-метилазетидин-3-ил)акриламид</p>	<p>490,2 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО- 17мм) δ м.ч. 9,31 (с, 1 H) 8,57 (с, 1 H) 7,99 (с, 1 H) 7,82 (д, J=8,99 Гц, 2 H) 6,88 (д, J=8,99 Гц, 2 H) 6,18 - 6,26 (м, 1 H) 6,03 - 6,13 (м, 1 H) 5,55 - 5,63 (м, 1 H) 4,57 - 4,66 (м, 1 H) 4,11 (д, J=8,44 Гц, 2 H) 3,91 (с, 2 H) 3,05 - 3,11 (м, 4 H) 2,42 - 2,48 (м, 4 H) 2,22 (с, 3 H) 1,58 (с, 3 H) 1,50 (д, J=6,79 Гц, 6 H)</p>
<p>13 (Схема А)</p>	 <p>N-(1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-3-метилазетидин-3-ил)акриламид</p>	<p>396,1 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО- 17мм) δ м.ч. 9,61 - 9,78 (м, 1 H) 8,21 - 8,38 (м, 1 H) 7,97 (д, J=4,95 Гц, 2 H) 7,71 (с, 1 H) 6,17 - 6,30 (м, 1 H) 6,11 (д, J=2,02 Гц, 1 H) 5,55 - 5,66 (м, 1 H) 4,50 - 4,68 (м, 1 H) 4,15 (д, J=8,07 Гц, 2 H) 3,91 - 4,02 (м, 2 H) 3,82 (с, 3 H) 1,60 (с, 3 H) 1,43 - 1,52 (м, 6 H)</p>

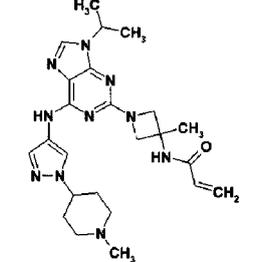
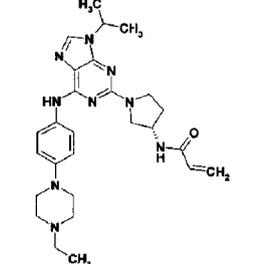
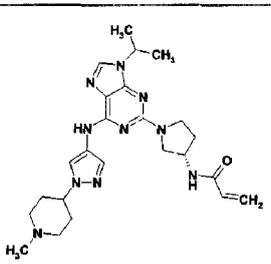
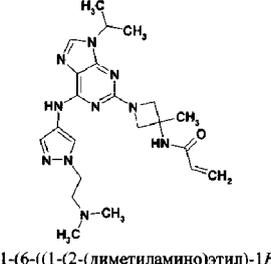
<p>14 (Схема А)</p>	 <p><i>N</i>-((транс)-3-((9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)окси)циклобутил)акриламид</p>	<p>491,6 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,61 (с, 1 H) 8,51 (д, J=6,60 Гц, 1 H) 8,13 (с, 1 H) 7,70 (д, J=8,80 Гц, 2 H) 6,88 (д, J=8,93 Гц, 2 H) 6,18 - 6,32 (м, 1 H) 6,05 - 6,14 (м, 1 H) 5,61 (дд, J=10,03, 1,83 Гц, 1 H) 5,17 - 5,31 (м, 1 H) 4,57 - 4,71 (м, 1 H) 4,27 - 4,40 (м, 1 H) 3,02 - 3,12 (м, 4 H) 2,37 - 2,48 (м, 8 H) 2,22 (с, 3 H) 1,52 (д, J=6,72 Гц, 6 H)</p>
<p>15 (Схема А)</p>	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-(9-дихлобутил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>502,2 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,28 (1 H, с) 8,40 (1 H, д, J=6,97 Гц) 8,03 (1 H, с) 7,90 (2 H, д, J=8,93 Гц) 6,93 (2 H, д, J=9,05 Гц) 6,19 - 6,34 (1 H, м) 6,05 - 6,17 (1 H, м) 5,60 (1 H, дд, J=9,90, 2,32 Гц) 4,88 (1 H, т, J=8,44 Гц) 4,44 (1 H, д, J=5,01 Гц) 3,77 (1 H, дд, J=11,25, 6,24 Гц) 3,54 - 3,71 (2 H, м) 3,45 (1 H, дд, J=11,00, 3,30 Гц) 3,27 - 3,38 (7 H, м) 3,22 (2 H, ш с) 2,67 (2 H, т, J=10,33 Гц) 2,56 - 2,63 (2 H, м) 2,36 - 2,47 (2 H, м) 2,11 - 2,27 (1 H, м) 1,67 - 1,99 (3 H, м)</p>
<p>16 (Схема А)</p>	 <p>1-((цис)-5-(9-этил-6-((1-метил-1H-пирразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>408,2 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,62 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,56-6,63 (р, 1H), 6,11-6,16 (дд, 1H), 5,65-5,68 (дд, 1H), 4,02-4,08 (м, 2H), 3,82-3,86 (м, 6H), 3,69-3,75 (м, 1H), 3,55-3,59 (м, 1H), 3,33-3,47 (м, 3H), 2,99-3,08 (м, 2H), 1,37-1,41 (т, 3H)</p>
<p>17 (Схема А)</p>	 <p>1-((цис)-5-(6-((1,5-диметил-1H-пирразол-4-ил)амино)-9-изопропил-9H-пурин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>436,3 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,96 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,44-6,40 (м, 2H), 5,71-5,68 (м, 1H), 4,70 (м, 1H), 3,95-3,85 (м, 7H), 3,67-6,54 (м, 4H), 3,11-3,04 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,59-1,55 (м, 6H)</p>
<p>18 (Схема А)</p>	 <p>1-((цис)-5-(9-(трет-бутил)-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>530,4 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,15 (с, 1H) 7,86 (д, J=8,8 Гц, 2H) 7,83 (с, 1H) 6,89 (д, J=8,7 Гц, 2H) 6,58 (дд, J=10,4, 16,8 Гц, 1H) 6,12 (д, J=16,8 Гц, 1H) 5,65 (д, J=10,3 Гц, 1H) 3,74 - 3,91 (м, 3H) 3,68 (дд, J=7,6, 12,5 Гц, 1H) 3,55 (дд, J=4,6, 10,4 Гц, 1H) 3,33 - 3,49 (м, 4H) 3,09 (ш с, 5H) 2,91 - 3,02 (м, 1H) 2,27 (ш с, 3H) 1,70 (с, 9H). (примечание: некоторые пики скрыты за растворителем)</p>

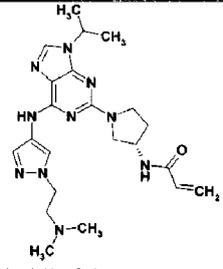
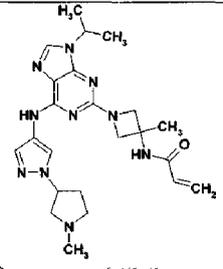
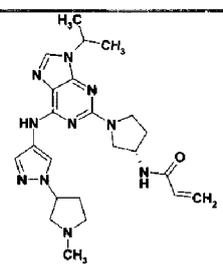
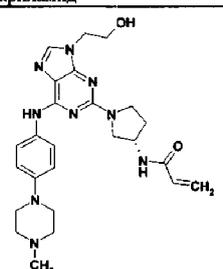
<p>19 (Схема А)</p>	 <p>1-((транс)-3-фтор-4-((9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)амино)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>509,2 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d₆) δ м.ч. 9,27 (ш с, 1 H), 7,95 (с, 1 H), 7,79 (т, J=8,99 Гц, 2 H), 6,93 - 7,06 (м, 1 H), 6,85 (д, J=8,80 Гц, 2 H), 6,58 (дт, J=16,78, 10,68 Гц, 1 H), 6,16 (ддд, J=16,74, 4,81, 2,48 Гц, 1 H), 5,64 - 5,74 (м, 1 H), 5,16 - 5,37 (м, 1 H), 4,55 - 4,66 (м, 1 H), 4,37 - 4,52 (м, 1 H), 3,88 - 4,00 (м, 1 H), 3,79 - 3,87 (м, 1 H), 3,61 - 3,76 (м, 2 H), 3,01 - 3,08 (м, 4 H), 2,39 - 2,47 (м, 4 H), 2,21 (с, 3 H), 1,51 (д, J=6,42 Гц, 6 H)</p>
<p>20 (Схема А)</p>	 <p>1-((транс)-3-фтор-4-((9-метил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)амино)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>480,1 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d₆) δ м.ч. 9,29 (ш с, 1 H), 7,85 (с, 1 H), 7,81 (дд, J=8,99, 7,34 Гц, 2 H), 6,95 - 7,20 (м, 1 H), 6,86 (д, J=8,99 Гц, 2 H), 6,59 (дт, J=16,69, 10,18 Гц, 1 H), 6,18 (ддд, J=16,78, 4,86, 2,38 Гц, 1 H), 5,71 (ддд, J=10,22, 5,27, 2,48 Гц, 1 H), 5,20 - 5,36 (м, 1 H), 4,41 - 4,59 (м, 1 H), 3,80 - 4,01 (м, 2 H), 3,66 - 3,76 (м, 2 H), 3,62 (с, 3 H), 3,02 - 3,11 (м, 4 H), 2,42 - 2,48 (м, 4 H), 2,22 (с, 3 H)</p>
<p>21 (Схема А)</p>	 <p>1-((дис)-5-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>516,4 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d₆) δ м.ч. 9,16 (с, 1 H), 7,91 (с, 1 H), 7,85 (д, J=9,05 Гц, 2 H), 6,88 (д, J=9,17 Гц, 2 H), 6,58 (дд, J=16,87, 10,39 Гц, 1 H), 6,12 (дд, J=16,75, 2,45 Гц, 1 H), 5,65 (дд, J=10,27, 2,32 Гц, 1 H), 4,61 (дт, J=13,48, 6,77 Гц, 1 H), 3,74 - 3,89 (м, 4 H), 3,68 (дд, J=12,72, 7,70 Гц, 1 H), 3,54 (дд, J=10,33, 5,44 Гц, 1 H), 3,34 - 3,46 (м, 4 H), 3,03 - 3,14 (м, 4 H), 2,40 - 2,47 (м, 4 H), 2,23 (с, 3 H), 1,50 (д, J=6,72 Гц, 6 H)</p>
<p>22 (Схема В)</p>	 <p>N-(3-((9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)окси)фенил)акриламид (выделяли в виде соли муравьиной кислоты)</p>	<p>513,3 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d₆) δ м.ч. 10,33 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 8,21-8,24 (д, 2H), 7,58-7,62 (т, 2H), 7,44-7,47 (д, 2H), 7,39-7,41 (т, 1H), 6,89- 6,91 (м, 1H), 6,63-6,65 (д, 2H), 6,41-6,43 (м, 1H), 6,27- 6,28 (д, 1H), 5,75-5,77 (д, 1H), 4,65-4,70 (м, 1H), 3,00 (с, 4H), 2,45 (с, 4H), 2,23 (с, 3H), 1,51-1,53 (д, 6H). (выделяли в виде соли муравьиной кислоты)</p>

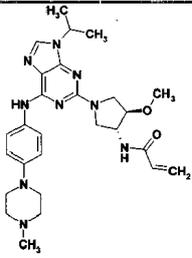
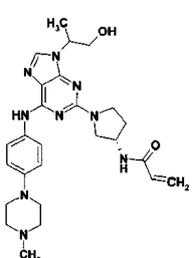
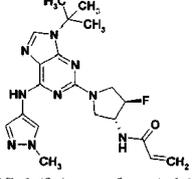
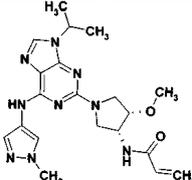
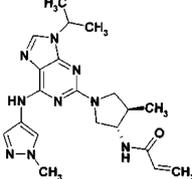
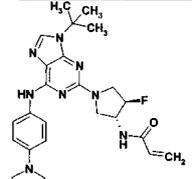
23 (Схема А)	 <p><i>N</i>-(1-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)азетидин-3-ил)акриламид</p>	476,3 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ м.ч. 8,41 (муравьиная кислота, остаток), 7,87 (с, 1H), 7,84-7,82 (д, 2H), 7,04-7,02 (д, 2H), 6,30-6,28 (м, 2H), 5,70-5,67 (м, 1H), 4,76-4,71 (м, 1H), 4,55-4,54 (м, 1H), 3,93-3,92 (м, 1H), 3,77-3,72 (м, 2H), 3,59-3,55 (м, 1H), 3,37-3,34 (м, 8H), 2,90 (с, 3H), 2,33-2,28 (м, 1H), 2,06-2,01 (м, 1H), 1,59-1,58 (д, 6H)
24 (Схема А)	 <p><i>N</i>-(1-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)азетидив-3-ил)-<i>N</i>-метилакриламид</p>	490,3 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ м.ч. 7,94 (с, 1H), 7,77-7,75 (д, 2H), 7,00-6,97 (д, 2H), 6,80-6,73 (м, 1H), 6,29-6,18 (м, 1H), 5,80-5,75 (м, 1H), 5,28-5,13 (м, 1H), 4,77-4,71 (м, 1H), 4,42-4,34 (м, 2H), 4,24-4,16 (м, 2H), 3,24-3,17 (м, 7H), 2,63-2,61 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 1,59-1,57 (м, 6H)
25 (Схема А)	 <p>1-((дису)-5-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пирразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H-ил)проп-2-ен-1-он</p>	422,2 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,43 (с, 1H) 7,96 (с, 1H) 7,85 (с, 1H) 7,65 (с, 1H) 6,48 - 6,59 (м, 1H) 6,07 - 6,15 (м, 1H) 5,63 - 5,70 (м, 1H) 4,52 - 4,62 (м, 1H) 3,83 (дд, J=10,82, 7,70 Гц, 2H) 3,78 (с, 3H) 3,62 - 3,70 (м, 1H) 3,47 - 3,54 (м, 1H) 3,42 (br. s, 1H) 3,29 - 3,36 (м, 1H) 3,03 - 3,10 (м, 2H) 2,93 - 3,02 (м, 2H) 1,44 (д, J=6,79 Гц, 6H)
26 (Схема А)	 <p>(<i>R</i>)-1-(3-((9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	491,0 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,69 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,70-7,66 (м, 2H), 6,94-6,92 (д, 2H), 6,66-6,51 (м, 1H), 6,16-6,12 (м, 1H), 5,70-5,64 (м, 1H), 5,48-5,42 (д, 1H), 4,67-6,63 (м, 1H), 3,92-3,47 (м, 4H), 3,14 (с, 4H), 2,63 (с, 4H), 2,34-2,16 (м, 5H), 1,53-1,51 (д, 6H)
27 (Схема А)	 <p>(<i>R</i>)-1-(3-((9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)амино)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (выделяли в виде бисформатной соли)</p>	490,3 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,24 (ш с, 1H), 8,17 (с, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,78-7,82 (м, 2H), 6,83-6,89 (м, 3H), 6,49-6,60 (м, 1H), 6,10-6,16 (м, 1H), 5,62-5,67 (м, 1H), 4,57-4,60 (м, 1H), 4,34-4,42 (м, 1H), 3,90-3,91 (м, 0,5H), 3,42-3,74 (м, 3,5H), 3,12 (ш с, 4H), 2,66 (ш с, 4H), 2,36 (с, 3H), 1,97-2,23 (м, 2H), 1,49-1,51 (м, 6H). (выделяли в виде бисформатной соли)

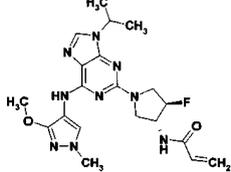
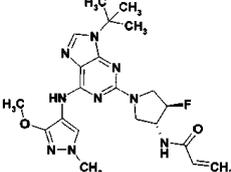
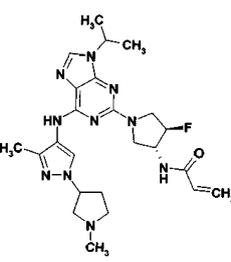
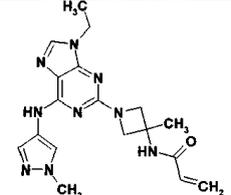
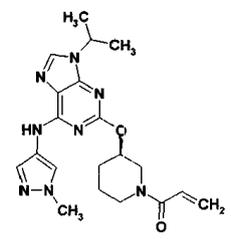
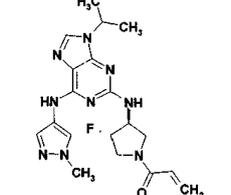
<p>28 (Схема А)</p>	 <p><i>N</i>-((транс)-3-((9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)амино)циклобутил)-<i>N</i>-метилакриламид</p>	<p>504,3 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,15 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,81-7,83 (д, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,88-6,90 (д, 2H), 6,71-6,78 (м, 1H), 6,05-6,09 (м, 1H), 5,65-5,67 (с, 1H), 5,20 (с, 0,5H), 4,85 (с, 0,5H), 4,55-4,61 (м, 1H), 4,22 (с, 1H), 2,95-3,10 (м, 7H), 2,74-2,65 (м, 6H), 2,28 (с, 5H), 1,49-1,51 (д, 6H). (некоторые пики скрыты за растворителем)</p>
<p>29 (Схема А)</p>	 <p><i>N</i>-((транс)-3-((9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)окси)циклобутил)-<i>N</i>-метилакриламид</p>	<p>505,2 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,65 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,68-7,70 (д, 2H), 6,90-6,93 (д, 2H), 6,70-6,76 (м, 1H), 6,05 (м, 1H), 5,65 (м, 1H), 5,15 (м, 1,5H), 4,83 (м, 0,5H), 4,62-4,67 (м, 1H), 2,95-3,09 (м, 7H), 2,67 (м, 2H), 2,47 (м, 4H), 2,25-2,42 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,50-1,52 (д, 6H)</p>
<p>30 (Схема А)</p>	 <p>1-((транс*)-3-фтор-4-((9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)амино)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (*один энантиомер с неизвестной абсолютной стереохимией)</p>	<p>414,1 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,65 (ш с, 1 H) 8,05 - 8,17 (м, 1 H) 7,93 (с, 1 H) 7,72 (с, 1 H) 6,95 - 7,12 (м, 1 H) 6,53 - 6,65 (м, 1 H) 6,18 (дт, J=16,69, 2,93 Гц, 1 H) 5,71 (дд, J=10,27, 2,20 Гц, 1 H) 5,16 - 5,41 (м, 1 H) 4,41 - 4,65 (м, 2 H) 3,82 - 4,04 (м, 2 H) 3,79 (с, 3 H) 3,64 - 3,76 (м, 2 H) 1,51 (д, J=6,60 Гц, 6 H)</p>
<p>31 (Схема А)</p>	 <p><i>N</i>-(1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)азетидин-3-ил)-<i>N</i>-метилакриламид</p>	<p>396,1 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,65 (ш с, 1 H) 7,95 (с, 1 H) 7,91 (с, 1 H) 7,60 (с, 1 H) 6,62 - 6,82 (м, 1 H) 5,97 - 6,16 (м, 1 H) 5,57 - 5,75 (м, 1 H) 4,93 - 5,29 (м, 1 H) 4,47 - 4,64 (м, 1 H) 4,17 - 4,35 (м, 2 H) 3,92 - 4,12 (м, 2 H) 3,74 (с, 3 H) 3,10 (ш с, 3 H) 1,42 (д, J=6,73 Гц, 6 H)</p>
<p>32 (Схема А)</p>	 <p>1-(3-((9-изопропил-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>396,2 [M+H]⁺</p>	<p>Н/Д</p>

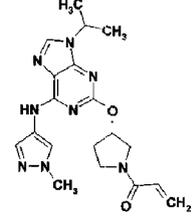
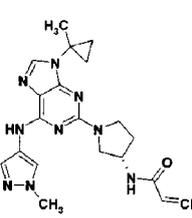
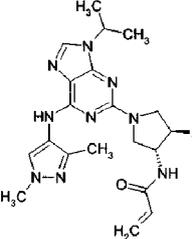
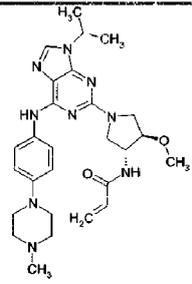
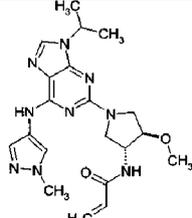
<p>33 (Схема А)</p>	 <p>1-((цис)-5-(9-метил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>488,0 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,26 (с, 1H), 7,87-7,89 (д, 2H), 7,81 (с, 1H), 6,90-6,92 (д, 2H), 6,55-6,62 (q, 1H), 6,10-6,15 (дд, 1H), 5,64-5,67 (дд, 1H), 3,78-3,84 (м, 3H), 3,76-3,77 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,45-3,50 (м, 1H), 3,41-3,44 (м, 3H), 3,08-3,14 (м, 4H), 2,98-3,08 (м, 2H), 2,68 (м, 4H), 2,38 (м, 3H)</p>
<p>34 (Схема А)</p>	 <p>1-((цис)-5-(9-метил-6-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>394,0 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,61 (с, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,55-6,62 (q, 1H), 6,10-6,15 (дд, 1H), 5,65-5,68 (дд, 1H), 3,82-3,85 (м, 6H), 3,67-3,69 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,53-3,56 (м, 1H), 3,48-3,53 (м, 3H), 3,00-3,10 (м, 2H)</p>
<p>35 (Схема А)</p>	 <p>(S)-N-(1-(9-этил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>476,0 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,24 (с, 1H), 8,40-8,42 (д, 1H), 7,85-7,87 (м, 3H), 6,87-6,90 (м, 2H), 6,09-6,28 (м, 2H), 5,58-5,61 (м, 1H), 4,42-4,43 (м, 1H), 4,05-4,09 (м, 2H), 3,62-3,75 (м, 1H), 3,40-3,43 (м, 1H), 3,06-3,09 (м, 4H), 2,47-2,50 (м, 4H), 2,20-2,23 (м, 4H), 1,89-1,90 (м, 1H), 1,37-1,41 (м, 3H)</p>
<p>36 (Схема А)</p>	 <p>(S)-N-(1-(9-изопропил-6-((4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>518,1 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,23 (с, 1H), 8,44-8,42 (д, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,87-7,85 (д, 2H), 6,89-6,86 (м, 2H), 6,29-6,22 (м, 1H), 6,14-6,09 (м, 1H), 5,61-5,58 (м, 1H), 4,65-4,60 (м, 1H), 4,43-4,42 (м, 1H), 3,78-3,74 (м, 1H), 3,67-3,60 (м, 2H), 3,51 (м, 1H), 3,06-3,05 (ш с, 4H), 2,70-2,68 (м, 1H), 2,58 (ш с, 4H), 2,20-2,17 (м, 1H), 1,92-1,89 (м, 1H), 1,51-1,50 (д, 6H), 1,02-1,00 (д, 6H)</p>
<p>37 (Схема А)</p>	 <p>(S)-N-(1-(6-((1,3-диметил-1H-пирозол-4-ил)амино)-9-изопропил-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>410,2 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-17мм) δ м.ч. 8,59 - 8,74 (м, 1 H) 8,37 (д, J=6,73 Гц, 1 H) 7,90 (с, 2 H) 6,20 - 6,31 (м, 1 H) 6,12 (дд, J=17,12, 2,19 Гц, 1 H) 5,55 - 5,65 (м, 1 H) 4,61 (с, 1 H) 4,33 - 4,46 (м, 1 H) 3,75 (с, 4 H) 3,52 - 3,66 (м, 2 H) 3,42 - 3,47 (м, 1 H) 2,16 (с, 4 H) 1,83 - 1,96 (м, 1H) 1,50 (д, J=6,73 Гц, 6 H)</p>
<p>38 (Схема А)</p>	 <p>(S)-N-(1-(9-метил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>462,1 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,24 (с, 1H), 8,39-8,41 (д, 1H), 7,81-7,88 (м, 3H), 6,87-6,89 (м, 2H), 6,09-6,28 (м, 2H), 5,58-5,61 (м, 1H), 4,42-4,43 (м, 1H), 3,74-3,78 (м, 1H), 3,62-3,66 (м, 5H), 3,40-3,50 (м, 1H), 3,06-3,08 (м, 4H), 2,44-2,46 (м, 4H), 2,17-2,43 (м, 4H), 1,89-1,90 (м, 1H)</p>

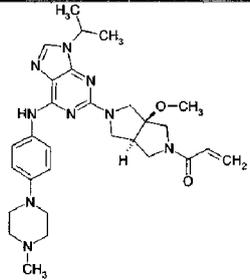
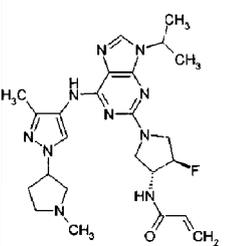
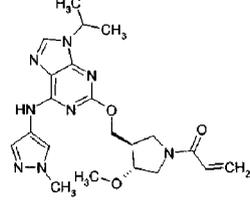
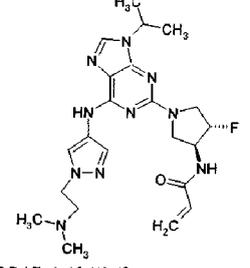
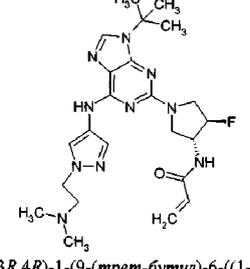
<p>39 (Схема А)</p>	 <p><i>N</i>-(1-(9-изопропил-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)амино)-9<i>H</i>-пурин-2-ил)-3-метилазетидин-3-ил)акриламид</p>	<p>479,2 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.ч. 9,72 (с, 1 H), 8,58 (с, 1 H), 8,05 (с, 1 H), 7,97 (с, 1 H), 7,75 (с, 1 H), 6,22-6,12 (м, 2 H), 5,63-5,59 (м, 1 H), 4,61 (м, 1 H), 4,17-3,94 (м, 5 H), 2,88-2,84 (м, 2 H), 2,22 (с, 3 H), 2,10-1,98 (м, 6 H), 1,61 (с, 3 H), 1,51-1,49 (д, 6 H)</p>
<p>40 (Схема А)</p>	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-(6-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9-изопропил-9<i>H</i>-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>504,3 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.ч. 9,21 (с, 1H), 8,41-8,40 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,86-7,84 (д, 2H), 6,88-6,86 (д, 2H), 6,27-6,20 (м, 1H), 6,11-6,08 (м, 1H), 5,59-5,56 (м, 1H), 4,62-4,58 (м, 1H), 4,42-4,41 (м, 1H), 3,77-3,72 (м, 1H), 3,63-3,60 (м, 2H), 3,43-3,41 (м, 1H), 3,10 (с, 4H), 2,57 (м, 4H), 2,44-2,43 (м, 2H), 1,89-1,87 (м, 1H), 1,49-1,48 (м, 6H), 1,05-1,02 (м, 3H)</p>
<p>41 (Схема А)</p>	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-(9-изопропил-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)амино)-9<i>H</i>-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>479,2 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.ч. 9,63 (с, 1 H), 8,44 (д, 1 H), 8,11 (с, 1 H), 7,91 (с, 1 H), 7,76 (с, 1 H), 6,26-6,11 (м, 2 H), 5,64-5,60 (м, 1 H), 4,62-4,44 (м, 2 H), 4,07 (м, 2 H), 3,83-3,69 (м, 3 H), 2,88-2,84 (м, 2 H), 2,22 (с, 4 H), 2,08-1,92 (м, 7 H), 1,52-1,5 (м, 6H)</p>
<p>42 (Схема А)</p>	 <p><i>N</i>-(1-(6-((1-(2-(диметиламино)этил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)амино)-9-изопропил-9<i>H</i>-пурин-2-ил)-3-метилазетидин-3-ил)акриламид</p>	<p>453,1 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ м.ч. 9,71 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,28-6,07 (м, 2H), 5,63-5,58 (м, 1H), 4,66-4,57 (м, 1H), 4,18-4,15 (м, 4H), 3,97-3,95 (м, 2H), 2,65-2,61 (т, 2H), 2,19 (с, 6H), 1,61 (с, 3H), 1,51-1,49 (д, 6H)</p>

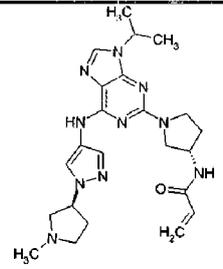
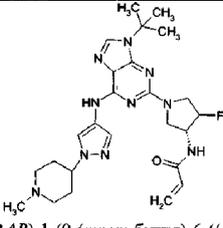
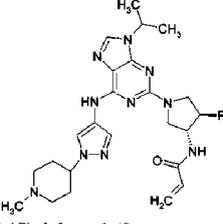
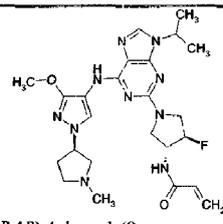
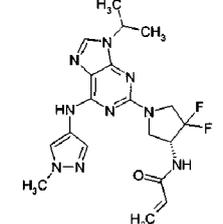
43 (Схема А)	 <p>(S)-N-(1-(6-((1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-9-изопропил-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	453,2 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,62 (с, 1H), 8,45-8,43 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,31-6,10 (м, 2H), 5,62-5,59 (м, 1H), 4,67-4,58 (м, 1H), 4,47-4,46 (м, 1H), 4,18-4,14 (т, 2H), 3,83-3,68 (м, 3H), 3,49-3,45 (м, 1H), 2,64-2,60 (т, 2H), 2,28-2,17 (м, 7H), 1,96-1,93 (м, 1H), 1,52-1,50 (д, 6H)
44 (Схема А)	 <p>N-(1-(9-изопропил-6-((1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-3-метилазетидин-3-ил)акриламид</p>	487,1 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,74 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 6,29-6,07 (м, 2H), 5,62-5,59 (м, 1H), 4,85 (м, 1H), 4,66-4,57 (м, 1H), 4,18-4,15 (д, 2H), 3,97-3,94 (д, 2H), 2,89-2,73 (м, 3H), 2,43-2,33 (м, 5H), 1,96 (м, 1H), 1,51-1,49 (д, 9H)
45 (Схема А)	 <p>N-((3S)-1-(9-изопропил-6-((1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	487,1 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,66 (с, 1H), 8,45-8,43 (д, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,32-6,09 (м, 2H), 5,63-5,59 (м, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,67-4,58 (м, 1H), 4,47 (м, 1H), 3,83-3,45 (м, 4H), 2,84-2,71 (м, 3H), 2,38-2,20 (м, 6H), 1,94 (м, 2H), 1,52-1,50 (д, 6H)
46 (Схема А)	 <p>(S)-N-(1-(9-(2-гидроксиэтил)-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	492,2 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,22 (с, 1 H) 8,38 (д, J=6,82 Гц, 1 H) 7,86 (д, J=9,02 Гц, 2 H) 7,79 (с, 1 H) 6,88 (д, J=9,24 Гц, 2 H) 6,24 (д, J=17,06, 10,23 Гц, 1 H) 6,11 (д, J=17,06, 2,31 Гц, 1 H) 5,53 - 5,64 (м, 1 H) 5,07 (т, J=5,28 Гц, 1 H) 4,36 - 4,47 (м, 1 H) 4,08 (т, J=5,50 Гц, 2 H) 3,70 - 3,80 (м, 3 H) 3,65 (ш с, 1 H) 3,56 - 3,62 (м, 1 H) 3,39 - 3,46 (м, 1 H) 3,08 (ш с, 4 H) 2,47 (ш с, 4 H) 2,24 (с, 3 H) 2,15 - 2,21 (м, 1 H) 1,85 - 1,93 (м, 1 H)

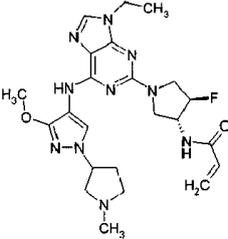
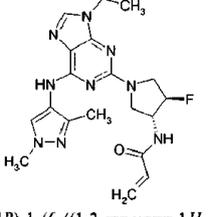
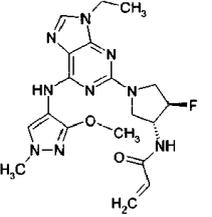
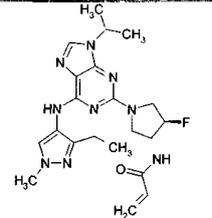
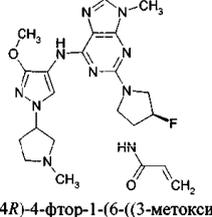
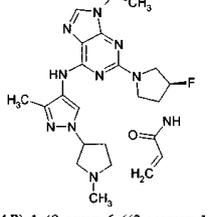
47 (Схема С)	 <p><i>N</i>-((транс)-1-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)-4-метоксипирролидин-3-ил)акриламид</p>	520,1 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,07 - 9,28 (м, 1 H) 8,14 - 8,28 (м, 1 H) 7,84 - 7,94 (м, 1 H) 7,70 - 7,80 (м, 2 H) 6,76 - 6,96 (м, 2 H) 6,27 - 6,38 (м, 1 H) 6,00 - 6,11 (м, 1 H) 5,44 - 5,58 (м, 1 H) 4,53 - 4,60 (м, 1 H) 4,47 - 4,53 (м, 1 H) 3,90 - 3,95 (м, 1 H) 3,69 - 3,75 (м, 1 H) 3,62 - 3,68 (м, 1 H) 3,55 - 3,62 (м, 1 H) 3,24 (с, 3 H) 3,15 - 3,20 (м, 1 H) 2,97 - 3,03 (м, 4 H) 2,34 - 2,40 (м, 4 H) 2,15 (с, 3 H) 1,42 - 1,46 (м, 6 H)
48 (Схема А)	 <p><i>N</i>-((3S)-1-(9-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	506,2 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,21 (с, 1 H) 8,39 (д, J=6,82 Гц, 1 H) 7,81 - 7,88 (м, 3 H) 6,88 (д, J=9,24 Гц, 2 H) 6,24 (дл, J=17,17, 10,12 Гц, 1 H) 6,11 (дл, J=17,17, 2,20 Гц, 1 H) 5,54 - 5,64 (м, 1 H) 5,10 (т, J=5,50 Гц, 1 H) 4,49 (дл, J=5,28 Гц, 1 H) 4,35 - 4,44 (м, 1 H) 3,81 (дт, J=11,44, 5,94 Гц, 1 H) 3,75 (дл, J=11,11, 6,27 Гц, 1 H) 3,69 (дт, J=10,73, 5,09 Гц, 1 H) 3,64 (ш с, 1 H) 3,56 - 3,61 (м, 1 H) 3,07 (ш с, 4 H) 2,47 (ш с, 4 H) 2,23 (с, 3 H) 2,16 - 2,20 (м, 1 H) 1,84 - 1,94 (м, 1 H) 1,46 (д, J=7,04 Гц, 3 H)
49 (Схема А)	 <p><i>N</i>-((3R,4S)-1-(9-(трет-бутил)-6-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламид</p>	428,1 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,67 (с, 1H), 8,57-8,56 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,85 (с, 1H) 7,71 (с, 1H), 6,29-6,13 (м, 2H), 5,66-5,62 (м, 1 H), 5,23-5,10 (м, 1H), 4,55-4,49 (м, 1H), 3,91-3,66 (м, 7H), 1,71 (с, 9H)
50 (Схема С)	 <p><i>N</i>-((цис*)-1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-4-метоксипирролидин-3-ил)акриламид (*один энантиомер с неизвестной абсолютной стереохимией)</p>	426,1 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,52 - 9,68 (м, 1 H) 8,18 - 8,36 (м, 1 H) 7,92 - 8,00 (м, 1 H) 7,90 (с, 1 H) 7,76 (с, 1 H) 6,33 - 6,46 (м, 1 H) 6,09 - 6,20 (м, 1 H) 5,56 - 5,67 (м, 1 H) 4,45 - 4,70 (м, 2 H) 3,98 - 4,07 (м, 1 H) 3,81 (с, 4 H) 3,69 - 3,79 (м, 2 H) 3,40 - 3,47 (м, 1 H) 3,32 (с, 3 H) 1,50 (дл, J=6,60 Гц, 6 H)
51 (Схема А)	 <p><i>N</i>-((3S,4R)-1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-4-метилпирролидин-3-ил)акриламид</p>	410,2 [M+H] ⁺	Н/Д
52 (Схема А)	 <p><i>N</i>-((3R,4R)-1-(9-(трет-бутил)-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламид</p>	544,2 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ м.ч. 7,89 (с, 1 H) 7,80 (д, J=9,03 Гц, 2 H) 7,03 (д, J=9,03 Гц, 2 H) 6,23 - 6,36 (м, 2 H) 5,69 (дл, J=7,65, 4,39 Гц, 1 H) 5,06 - 5,29 (м, 1 H) 4,62 (дл, J=11,42, 5,40 Гц, 1 H) 3,79 - 4,04 (м, 4 H) 3,16 - 3,27 (м, 4 H) 2,63 - 2,75 (м, 4 H) 2,39 (с, 3 H) 1,81 (с, 9 H)

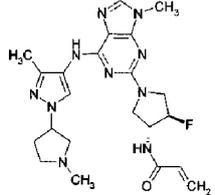
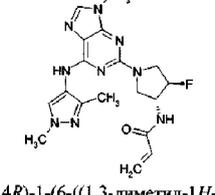
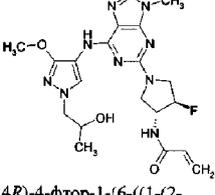
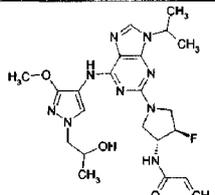
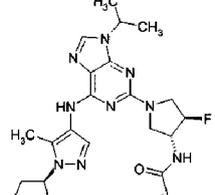
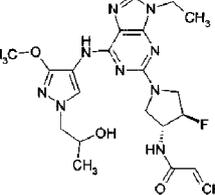
53 (Схема А)	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-(3-метокси-1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)амино)-9<i>H</i>-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	444,3 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 8,51-8,50 (д, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,83 (с, 1H) 6,28-6,13 (м, 2H), 5,65-5,62 (м, 1 H), 5,19-5,06 (м, 1H), 4,66-4,59 (м, 1H), 4,48-4,47 (м, 1H), 3,83-3,62 (м, 10H), 1,51-1,50 (д, 6H)
54 (Схема D)	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-(трет-бутил)-6-(3-метокси-1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)амино)-9<i>H</i>-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламид</p>	458,2 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 8,47 (д, J=6,60 Гц, 1 H) 7,90 (с, 1 H) 7,76 - 7,85 (м, 2 H) 6,20 - 6,34 (м, 1 H) 5,98 - 6,19 (м, 1 H) 5,57 - 5,69 (м, 1 H) 4,98 - 5,26 (м, 1 H) 4,38 - 4,64 (м, 1 H) 3,84 (с, 4 H) 3,73 - 3,83 (м, 2 H) 3,72 (с, 3 H) 3,63 (д, J=12,10 Гц, 1 H) 1,72 (с, 9 H)
55 (Схема С)	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-(3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)амино)-9<i>H</i>-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламида (выделяли в виде ацетатной соли)</p>	497,3 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 8,75 (ш с, 1 H) 8,47 (д, J=6,5 Гц, 1 H) 8,22 (д, J=4,8 Гц, 1 H) 7,94 (ш с, 1 H) 6,23 (д, J=10,0, 17,0 Гц, 1 H) 6,14 (д, J=2,0, 17,0 Гц, 1 H) 5,62 (д, J=2,4, 9,8 Гц, 1 H) 5,23 - 5,04 (м, 1 H) 4,77 (ш с, 1 H) 4,63 (т, J=6,8, 13,5 Гц, 1 H) 4,48 (т, J=5,9, 11,9 Гц, 1 H) 3,87 - 3,62 (м, 4 H) 2,87 - 2,61 (м, 3 H) 2,34 (д, J=6,1 Гц, 2 H) 2,26 (ш с, 3 H) 2,19 (с, 3 H) 1,95 (ш с, 3 H) 1,51 (д, J=6,7 Гц, 6 H). (выделяли в виде ацетатной соли)
56 (Схема А)	 <p><i>N</i>-(1-(9-этил-6-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)амино)-9<i>H</i>-пурин-2-ил)-3-метилазетидин-3-ил)акриламид</p>	382,3 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 9,74 (br. s, 1 H), 8,55 (с, 1 H) 7,97 (с, 1 H) 7,93 (с, 1 H) 7,71 (с, 1 H) 6,20 (д, J=9,90 Гц, 1H) 6,12 (д, J=2,08 Гц, 1H) 5,60 (д, J=11,98 Гц, 1H) 4,17 (д, J=8,68 Гц, 2H) 4,02 - 4,11 (м, 2H) 3,97 (д, J=8,19 Гц, 2H) 3,82 (с, 3H) 1,60 (с, 3 H) 1,39 (т, J=7,21 Гц, 3H)
57 (Схема А)	 <p>(<i>R</i>)-1-(3-(9-изопропил-6-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)амино)-9<i>H</i>-пурин-2-ил)оксипиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	411,3 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,34-9,57 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,39-6,64 (м, 1H), 5,94 (д, J=2,14, 16,81 Гц, 1H), 5,46 (д, J=9,29 Гц, 1H), 4,90 (т, J=3,65, 7,24 Гц, 1H), 4,58 (т, J=6,74, 13,54 Гц, 1H), 3,97 (ш с, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,59 (д, J=4,95, 11,80 Гц, 1H), 3,46 (ш с, 1H), 3,28-3,42 (м, 1H), 2,03 (т, J=4,49, 8,62 Гц, 1H), 1,66-1,81 (м, 3H), 1,39-1,51 (м, 6H)
58 (Схема А)	 <p>1-(транс)-3-фтор-4-(9-изопропил-6-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)амино)-9<i>H</i>-пурин-2-ил)амино)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	414,2 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,53 (д, J=3,67 Гц, 1H), 8,04-8,23 (м, 1H), 7,86 (д, J=1,71 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,82 (д, J=6,97 Гц, 1H), 6,53 (т, J=10,85, 16,81 Гц, 1H), 6,12 (т, J=2,63, 16,75 Гц, 1H), 5,65 (т, J=3,04, 9,93 Гц, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,55 (д, J=2,20, 6,72 Гц, 2H), 4,07 (с, 1H), 3,82-3,98 (м, 2H), 3,64-3,78 (м, 4H), 1,43 (д, J=6,48 Гц, 6H)

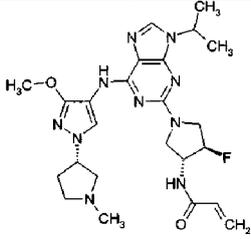
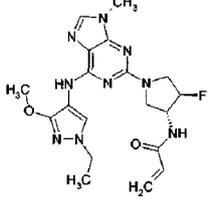
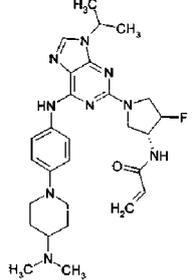
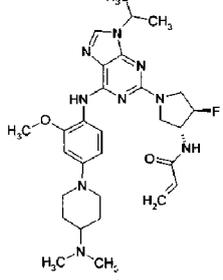
<p>59 (Схема А)</p>	 <p>(<i>R</i>)-1-(3-((9-изопропил-6-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>397,2 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,46 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,38-6,62 (м, 1H), 6,07 (д, J=2,32 Гц, 1H), 5,58 (с, 1H), 5,38-5,50 (м, 1H), 4,51-4,69 (м, 1H), 3,82-3,94 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,64 (ш с, 3H), 2,05-2,31 (м, 2H), 1,46 (д, J=6,85 Гц, 6H)</p>
<p>60 (Схема А)</p>	 <p>(<i>S</i>)-N-(1-(6-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)-9-(1-метилциклопропил)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>408,3 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,13 (с, 1H) 8,06 - 8,19 (м, 1H) 7,94 (с, 1H) 7,75 (с, 1H) 7,74 (с, 1H) 6,21 - 6,35 (м, 1H) 6,15 (д, J=2,32 Гц, 1H) 5,58 (дд, J=10,21, 2,26 Гц, 1H) 4,31 - 4,53 (м, 1H) 3,88 (с, 1H) 3,82 (с, 3H) 3,72 - 3,79 (м, 1H) 3,62 - 3,71 (м, 1H) 3,44 - 3,53 (м, 1H) 2,17 - 2,32 (м, 1H) 1,82 - 2,05 (м, 1H) 1,59 (с, 3H) 1,21 (с, 2H) 0,95 (д, J=1,47 Гц, 2H)</p>
<p>61 (Схема А)</p>	 <p>N-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(6-((1,3-диметил-1H-пирозол-4-ил)амино)-9-изопропил-9H-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>428,2 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,77 (с, 1H), 8,51-8,49 (д, 1H), 7,95-7,91 (д, 2H), 6,28-6,13 (м, 2H), 5,65-5,62 (м, 1H), 5,20-5,07 (м, 1H), 4,67-4,62 (м, 1H), 4,51-4,44 (м, 1H), 3,84-3,66 (м, 7H), 2,17 (с, 3H), 1,53-1,51 (д, 6H)</p>
<p>62 (Схема А)</p>	 <p>N-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)-4-метоксипирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>520,3 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,24 (с, 1H), 8,43 (д, J=7,15 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,86 (д, J=8,99 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,99 Гц, 2H), 6,20-6,33 (м, 1H), 6,10-6,19 (м, 1H), 5,47-5,69 (м, 1H), 4,57-4,72 (м, 1H), 4,41 (т, J=6,51 Гц, 1H), 3,84 (д, J=2,02 Гц, 1H), 3,70-3,80 (м, 2H), 3,64 (д, J=12,10 Гц, 1H), 3,54 (д, J=11,74 Гц, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,01-3,12 (м, 4H), 2,40-2,48 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 1,52 (д, J=6,79 Гц, 6H)</p>
<p>63 (Схема А)</p>	 <p>N-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-изопропил-6-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-4-метоксипирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>426,1 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,60 (с, 1H), 8,42 (д, J=7,09 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,24 (д, J=10,03 Гц, 1H), 6,16 (д, J=2,32 Гц, 1H), 5,61 (дд, J=2,38, 9,96 Гц, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,32-4,47 (м, 1H), 3,71-3,97 (м, 6H), 3,68 (с, 1H), 3,48-3,61 (м, 1H), 3,34-3,42 (м, 3H), 1,51 (д, J=6,72 Гц, 6H)</p>

<p>64 (Схема А)</p>	 <p>1-((1S)-5-(9-изопропил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-9H-пурин-2-ил)-3а-метоксигексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)проп-2-ен-1-он (один энантиомер с неизвестной ABS)</p>	<p>568,2 [M+Na]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м.ч. 7,90 (с, 1H) 7,78 (д, J=9,03 Гц, 2H) 7,02 (д, J=9,03 Гц, 2H) 6,64 (дд, J=16,81, 10,42, 2,38 Гц, 1H) 6,24 - 6,36 (м, 1H) 5,73 - 5,82 (м, 1H) 4,76 (дт, J=13,49, 6,68 Гц, 1H) 3,85 - 4,06 (м, 5H) 3,64 - 3,72 (м, 1H) 3,47 - 3,62 (м, 2H) 3,43 (д, J=1,76 Гц, 3H) 3,16 - 3,24 (м, 4H) 3,03 - 3,15 (м, 1H) 2,66 (дд, J=9,66, 4,64 Гц, 4H) 2,37 (с, 3H) 1,60 (д, J=6,53 Гц, 6H)</p>
<p>65 (Схема С)</p>	 <p>N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-(3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пирозол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>497,3 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,97 (ш с, 1H), 8,53 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,21 (дд, J=9,7, 17,0 Гц, 1H), 6,14 (дд, J=2,5, 17,0 Гц, 1H), 5,63 (дд, J=2,2, 10,0 Гц, 1H), 5,13 (д, J=51,0 Гц, 1H), 4,79 - 4,73 (м, 1H), 4,62 (тд, J=6,8, 13,5 Гц, 1H), 4,49 (тд, J=6,1, 12,3 Гц, 1H), 3,87 - 3,76 (м, 2H), 3,67 - 3,57 (м, 2H), 2,83 - 2,77 (м, 1H), 2,73 (дд, J=3,1, 9,7 Гц, 1H), 2,65 (дд, J=7,0, 10,0 Гц, 1H), 2,40 - 2,28 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,93 (ш с, 1H), 1,49 (д, J=6,7 Гц, 6H)</p>
<p>66 (Схема А)</p>	 <p>1-((3R,4R)-3-(((9-изопропил-6-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)окси)метил)-4-метоксипирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>441,2 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 9,56 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,57 (дд, J=10,39, 16,87 Гц, 1H), 6,12 (дд, J=2,38, 16,81 Гц, 1H), 5,64 (дд, J=2,26, 10,33 Гц, 1H), 4,62-4,85 (м, 1H), 4,37-4,50 (м, 1H), 4,27-4,36 (м, 1H), 3,98-3,98 (м, 1H), 3,93-4,02 (м, 1H), 3,84 (с, 4H), 3,38-3,62 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,70-2,89 (м, 1H), 1,55 (д, J=6,85 Гц, 6H)</p>
<p>67 (Схема А)</p>	 <p>N-((3S,4S)-1-(6-((1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пирозол-4-ил)амино)-9-изопропил-9H-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>471,1 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,00 (с, 1H), 7,63-7,56 (м, 3H), 6,37-6,33 (м, 1H), 6,13-6,06 (м, 2H), 5,70-5,67 (м, 1H), 5,29-5,17 (м, 1H), 4,71-4,66 (м, 2H), 4,22-4,19 (т, 2H), 3,97-3,86 (м, 4H), 2,78-2,73 (м, 2H), 2,27 (с, 6H), 1,57-1,56 (д, 6H)</p>
<p>68 (Схема А)</p>	 <p>N-((3R,4R)-1-(9-(трет-бутил)-6-((1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пирозол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>485,2 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,00 (с, 1H), 7,61-7,58 (д, 3H), 6,38-6,34 (м, 1H), 6,22 (ш с, 1H), 6,14-6,08 (м, 1H), 5,69-5,66 (м, 1H), 5,29-5,17 (м, 1H), 4,72 (м, 1H), 4,22-4,19 (т, 2H), 3,99-3,86 (м, 4H), 2,78-2,75 (т, 2H), 2,27 (с, 6H), 1,74 (с, 9H)</p>

<p>69 (Схема D)</p>	 <p><i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(9-изопропил-6-((1-(<i>S</i>)-1-метилпирролидин-3-ил)-1<i>H</i>-пирозол-4-ил)амино)-9<i>H</i>-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>465,1 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.ч. 9,65 (с, 1H), 8,42-8,44 (д, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,23-6,30 (м, 1H), 6,10-6,15 (м, 1H), 5,59-5,62 (м, 1H), 4,82-4,84 (м, 1H), 4,60-4,64 (м, 1H), 4,47-4,48 (м, 1H), 3,67-3,83 (м, 3H), 3,46-3,48 (м, 1H), 2,71-2,85 (м, 3H), 2,29-2,37 (м, 6H), 1,93-1,96 (м, 2H), 1,50-1,52 (д, 6H)</p>
<p>70 (Схема А)</p>	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-(<i>трет</i>-бутил)-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1<i>H</i>-пирозол-4-ил)амино)-9<i>H</i>-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>533,1 [<i>M</i>+<i>Na</i>]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,04 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,38-6,34 (д, 1H), 6,17-6,10 (м, 2H), 5,70-5,67 (м, 1H), 5,32-5,20 (м, 1H), 4,73 (м, 1H), 4,20-4,16 (м, 1H), 4,01-3,83 (м, 4H), 3,12-3,09 (м, 2H), 2,46-2,21 (м, 9H), 1,75 (с, 9H)</p>
<p>71 (Схема А)</p>	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1<i>H</i>-пирозол-4-ил)амино)-9<i>H</i>-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>497,1 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,99 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,38-6,33 (м, 1H), 6,25 (м, 1H), 6,16-6,10 (м, 1H), 5,69-5,67 (м, 1H), 5,31-5,18 (м, 1H), 4,72-4,66 (м, 2H), 4,15-4,13 (м, 1H), 3,98-3,83 (м, 4H), 3,06-3,03 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,25-2,10 (м, 6H), 1,57-1,55 (д, 6H)</p>
<p>72 (Схема D)</p>	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((3-метокс-1-(<i>R</i>)-1-метилпирролидин-3-ил)-1<i>H</i>-пирозол-4-ил)амино)-9<i>H</i>-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>513,2 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.ч. 8,48 (д, <i>J</i>=6,72 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 6,19 - 6,30 (м, 1H), 6,09 - 6,17 (м, 1H), 5,57 - 5,68 (м, 1H), 5,03 - 5,25 (м, 1H), 4,66 - 4,76 (м, 1H), 4,62 (квин, <i>J</i>=6,72 Гц, 1H), 4,43 - 4,54 (м, 1H), 3,84 (с, 4H), 3,59 - 3,83 (м, 3H), 2,72 - 2,88 (м, 2H), 2,57 - 2,68 (м, 1H), 2,30 - 2,36 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,87 - 2,01 (м, 1H), 1,50 (д, <i>J</i>=6,85 Гц, 6H)</p>
<p>73 (Схема D)</p>	 <p>1-(<i>цис</i>-3а-фтор-5-(9-изопропил-6-((1-метил-1<i>H</i>-пирозол-4-ил)амино)-9<i>H</i>-пурин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>440,2 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.ч. 9,27 (ш с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,41 - 6,57 (м, 1H), 6,13 (дд, <i>J</i>=16,68, 3,80, 1,32 Гц, 1H), 5,66 - 5,79 (м, 1H), 4,51 - 4,62 (м, 1H), 3,80 - 4,08 (м, 5H), 3,76 (с, 3H), 3,56 (дд, <i>J</i>=11,34, 5,05 Гц, 1H), 3,40 (дт, <i>J</i>=11,23, 5,43 Гц, 1H), 3,34 (дд, <i>J</i>=13,02, 5,27 Гц, 1H), 3,07 - 3,27 (м, 1H), 1,42 (д, <i>J</i>=6,73 Гц, 6H)</p>
<p>74 (Схема D)</p>	 <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-((4,4-дифтор-1-(9-изопропил-6-((1-метил-1<i>H</i>-пирозол-4-ил)амино)-9<i>H</i>-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>432,1 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.ч. 9,73 (с, 1H), 8,67 (д, <i>J</i>=8,62 Гц, 1H), 7,92 - 8,00 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 6,34 (дд, <i>J</i>=17,15, 10,18 Гц, 1H), 6,20 (дд, <i>J</i>=17,15, 2,11 Гц, 1H), 5,65 - 5,74 (м, 1H), 4,89 - 5,05 (м, 1H), 4,63 (квин, <i>J</i>=6,79 Гц, 1H), 3,97 - 4,18 (м, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,49 - 3,60 (м, 1H), 1,51 (д, <i>J</i>=6,79 Гц, 6H)</p>

75 (Схема С)	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-этил-6-((3-метокси-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)амино)-9<i>H</i>-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламид</p>	499,3 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 8,49 (д, <i>J</i> =6,60 Гц, 1 H) 8,14 (ш с, 1 H) 8,04 (с, 1 H) 7,86 (ш с, 1 H) 6,17 - 6,31 (м, 1 H) 6,03 - 6,17 (м, 1 H) 5,53 - 5,69 (м, 1 H) 5,02 - 5,24 (м, 1 H) 4,63 - 4,77 (м, 1 H) 4,38 - 4,55 (м, 1 H) 4,07 (к, <i>J</i> =7,15 Гц, 2 H) 3,84 (с, 6 H) 3,67 (д, <i>J</i> =11,74 Гц, 1 H) 2,81 (дт, <i>J</i> =8,44, 4,03 Гц, 1 H) 2,76 (дт, <i>J</i> =9,81, 3,03 Гц, 1 H) 2,59 - 2,66 (м, 1 H) 2,29 - 2,37 (м, 2 H) 2,26 (с, 3 H) 1,89 - 1,99 (м, 1 H) 1,39 (т, <i>J</i> =7,24 Гц, 3 H)
76 (Схема D)	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(6-((1,3-диметил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)амино)-9-этил-9<i>H</i>-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламид</p>	435,9 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 7,85 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,90 (ш с, 1H), 6,42-6,37 (м, 1H), 6,25-6,18 (м, 1H), 5,70-5,67 (м, 1H), 5,29-5,16 (м, 1H), 4,75-4,74 (м, 1H), 4,07-4,02 (м, 2H), 3,93-3,79 (м, 7H), 2,28 (с, 3H), 1,48-1,44 (т, 3H)
77 (Схема D)	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-этил-6-((3-метокси-1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)амино)-9<i>H</i>-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламид</p>	452,1 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 7,92 (ш с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,46-6,32 (м, 2H), 5,68-5,65 (м, 1H), 5,35-5,23 (м, 1H), 4,72 (м, 1H), 3,97-3,75 (м, 9H), 3,66 (с, 3H), 1,43-1,39 (т, 3H)
78 (Схема D)	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(6-((3-этил-1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)амино)-9-изопропил-9<i>H</i>-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламид</p>	442,1 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 7,92 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,39-6,35 (д, 1H), 6,24 (ш с, 1H), 6,17-6,10 (м, 1H), 5,71-5,68 (д, 1H), 5,29-5,16 (м, 1H), 4,72-4,64 (м, 2H), 4,02-3,80 (м, 7H), 2,72-2,67 (м, 2H), 1,57-1,55 (д, 6H), 1,31-1,27 (т, 3H)
79 (Схема D)	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)амино)-9-метил-9<i>H</i>-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	565,3 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 8,49 (д, <i>J</i> =5,72 Гц, 1 H) 8,15 (ш с, 1 H) 8,07 - 8,13 (м, 1 H) 7,80 (с, 1 H) 6,19 - 6,29 (м, 1 H) 6,09 - 6,17 (м, 1 H) 5,63 (дт, <i>J</i> =10,12, 1,98 Гц, 1 H) 5,06 - 5,24 (м, 1 H) 4,69 (ш с, 1 H) 4,41 - 4,54 (м, 1 H) 3,82 - 3,85 (м, 3 H) 3,73 - 3,90 (м, 3 H) 3,68 (д, <i>J</i> =11,66 Гц, 1 H) 3,62 (с, 3 H) 2,80 (д, <i>J</i> =7,70 Гц, 2 H) 2,63 (т, <i>J</i> =8,25 Гц, 1 H) 2,29 - 2,37 (м, 2 H) 2,26 (с, 3 H) 1,90 (ш с, 1 H)
80 (Схема D)	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-этил-6-((3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)амино)-9<i>H</i>-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламид (один диастереомер с неизвестной ABS)</p>	483,4 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 8,82 (ш с, 1 H) 8,49 (ш с, 1 H) 8,25 (ш с, 1 H) 7,88 (ш с, 1 H) 6,22 (д, <i>J</i> =9,90 Гц, 1 H) 6,08 - 6,17 (м, 1 H) 5,63 (д, <i>J</i> =9,90 Гц, 1 H) 5,05 - 5,22 (м, 1 H) 4,77 (ш с, 1 H) 4,48 (ш с, 1 H) 4,07 (д, <i>J</i> =6,60 Гц, 3 H) 3,82 (д, <i>J</i> =12,32 Гц, 3 H) 2,65 - 2,85 (м, 3 H) 2,34 (ш с, 2 H) 2,26 (ш с, 3 H) 2,19 (ш с, 3 H) 1,95 (ш с, 1 H) 1,35 - 1,42 (м, 3 H)

<p>81 (Схема D)</p>	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-фтор-1-(9-метил-6-((3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1<i>H</i>-пирозол-4-ил)амино)-9<i>H</i>-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид (один диастереоизомер с неизвестной ABS)</p>	<p>469,2 [M+H]⁺</p> <p>¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.ч. 8,83 (ш с, 1 H) 8,49 (д, <i>J</i>=5,94 Гц, 1 H) 8,26 (д, <i>J</i>=9,02 Гц, 1 H) 7,82 (с, 1 H) 6,20 - 6,29 (м, 1 H) 6,11 - 6,18 (м, 1 H) 5,63 (дд, <i>J</i>=10,12, 2,20 Гц, 1 H) 5,05 - 5,21 (м, 1 H) 4,71 - 4,83 (м, 1 H) 4,48 (дт, <i>J</i>=12,05, 5,97 Гц, 1 H) 3,74 - 3,91 (м, 3 H) 3,69 (д, <i>J</i>=11,66 Гц, 1 H) 3,63 (с, 3 H) 2,73 - 2,90 (м, 2 H) 2,62 - 2,69 (м, 1 H) 2,29 - 2,41 (м, 2 H) 2,26 (д, <i>J</i>=3,96 Гц, 3 H) 2,19 (с, 3 H) 1,90 - 2,00 (м, 1 H)</p>
<p>82 (Схема D)</p>	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(6-((1,3-диметил-1<i>H</i>-пирозол-4-ил)амино)-9-метил-9<i>H</i>-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>422,0 [M+Na]⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,92 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,12 (м, 1H), 6,34-6,39 (д, 1H), 6,08-6,15 (м, 2H), 5,68-5,71 (м, 1H), 5,17-5,30 (м, 1H), 4,72 (м, 1H), 3,82-3,95 (м, 7H), 3,68 (с, 3H), 2,30 (с, 3H)</p>
<p>83 (Схема D)</p>	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-фтор-1-(6-((1-(2-гидроксипропил)-3-метокси-1<i>H</i>-пирозол-4-ил)амино)-9-метил-9<i>H</i>-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>460,2 [M+H]⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.ч. 8,45 (д, <i>J</i>=6,5 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,90 (ш с, 1H), 7,78 (с, 1H), 6,29 - 6,19 (м, 1H), 6,18 - 6,10 (м, 1H), 5,65 - 5,59 (м, 1H), 5,11 (д, <i>J</i>=51,0 Гц, 1H), 4,82 (д, <i>J</i>=4,9 Гц, 1H), 4,45 (тд, <i>J</i>=5,9, 11,9 Гц, 1H), 3,98 - 3,89 (м, 1H), 3,85 (д, <i>J</i>=7,5 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,79 (м, 1H), 3,66 (д, <i>J</i>=12,0, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,54 (с, 2H), 1,04 (д, <i>J</i>=6,1 Гц, 3H)</p>
<p>84 (Схема D)</p>	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-фтор-1-(6-((1-(2-гидроксипропил)-3-метокси-1<i>H</i>-пури-9<i>H</i>-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>488,2 [M+H]⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.ч. 8,46 (д, <i>J</i>=6,6 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,90 (с, 2H), 6,24 (дд, <i>J</i>=10,0, 16,5 Гц, 1H), 6,14 (дд, <i>J</i>=3,0, 16,5 Гц, 1H), 5,62 (дд, <i>J</i>=2,9, 10,0 Гц, 1H), 5,11 (д, <i>J</i>=51,0 Гц, 1H), 4,82 (д, <i>J</i>=4,9 Гц, 1H), 4,62 (квнн, <i>J</i>=6,7 Гц, 1H), 4,46 (тд, <i>J</i>=5,9, 11,7 Гц, 1H), 3,99 - 3,90 (м, 1H), 3,89 - 3,67 (м, 5H), 3,83 (с, 3H), 3,63 (д, <i>J</i>=11,9 Гц, 1H), 1,50 (д, <i>J</i>=6,7 Гц, 6H), 1,05 (д, <i>J</i>=6,1 Гц, 3H)</p>
<p>85 (Схема D)</p>	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((5-метил-1-(<i>R</i>)-1-метилпирролидин-3-ил)-1<i>H</i>-пирозол-4-ил)амино)-9<i>H</i>-пури-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>497,2 [M+H]⁺</p> <p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.ч. 8,79 (ш с, 1 H) 8,43 (д, <i>J</i>=6,60 Гц, 1 H) 7,91 (с, 1 H) 7,70 (ш с, 1 H) 6,18 - 6,27 (м, 1 H) 6,09 - 6,16 (м, 1 H) 5,62 (дд, <i>J</i>=9,90, 2,38 Гц, 1 H) 5,02 - 5,20 (м, 1 H) 4,79 - 4,90 (м, 1 H) 4,62 (дт, <i>J</i>=13,57, 6,79 Гц, 1 H) 4,38 - 4,52 (м, 1 H) 3,66 - 3,80 (м, 3 H) 3,58 (д, <i>J</i>=11,55 Гц, 1 H) 3,00 (т, <i>J</i>=8,34 Гц, 1 H) 2,69 (тд, <i>J</i>=8,12, 5,04 Гц, 1 H) 2,53 - 2,61 (м, 2 H) 2,28 (с, 3 H) 2,24 - 2,26 (м, 1 H) 2,23 (с, 3 H) 2,17 - 2,22 (м, 1 H) 1,50 (д, <i>J</i>=6,60 Гц, 6 H)</p>
<p>86 (Схема D)</p>	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-этил-6-((1-(2-гидроксипропил)-3-метокси-1<i>H</i>-пирозол-4-ил)амино)-9<i>H</i>-пури-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>474,2 [M+H]⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.ч. 8,46 (д, <i>J</i>=6,5 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,90 (ш с, 1H), 7,84 (с, 1H), 6,24 (дд, <i>J</i>=9,8, 16,5 Гц, 1H), 6,14 (дд, <i>J</i>=3,0, 17,0 Гц, 1H), 5,62 (дд, <i>J</i>=3,0, 10,0 Гц, 1H), 5,11 (д, <i>J</i>=51,0 Гц, 1H), 4,82 (ш с, 1H), 4,46 (тд, <i>J</i>=5,8, 11,6 Гц, 1H), 4,06 (д, <i>J</i>=7,3 Гц, 2H), 3,94 (ш с, 1H), 3,87 - 3,69 (м, 5H), 3,83 (с, 3H), 3,64 (д, <i>J</i>=12,0 Гц, 1H), 1,39 (т, <i>J</i>=7,3 Гц, 3H), 1,04 (д, <i>J</i>=6,1 Гц, 3H)</p>

<p>87 (Схема D)</p>	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-фтор-1-(9-изопропил-6-((3-метокси-1-((<i>S</i>)-1-метилпирролидин-3-ил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)амино)-9<i>H</i>-пурин-2-ил)пирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>513,2 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.ч. 8,48 (д, J=6,5 Гц, 1H), 8,15 - 8,07 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 6,29 - 6,19 (м, 1H), 6,18 - 6,10 (м, 1H), 5,63 (дд, J=2,7, 10,0 Гц, 1H), 5,13 (д, J=51,0 Гц, 1H), 4,76 (ш с, 1H), 4,62 (тд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 4,48 (тд, J=5,9, 11,6 Гц, 1H), 3,91 - 3,79 (м, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,79 - 3,59 (м, 3H), 2,98 - 2,70 (м, 3H), 2,36 - 2,28 (м, J=4,4 Гц, 2H), 1,98 (ш с, 1H), 1,50 (д, J=6,7 Гц, 6H)</p>
<p>88 (Схема D)</p>	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(6-((1-этил-3-метокси-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)амино)-9-метил-9<i>H</i>-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>430,2 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.ч. 8,44 (д, J=6,5 Гц, 1H) 7,98 (с, 1H) 7,87 (с, 1H) 7,78 (с, 1H) 6,23 (дд, J=9,7, 17,0 Гц, 1H) 6,14 (дд, J=3,0, 17,0 Гц, 1H) 5,62 (дд, J=3,0, 9,7 Гц, 1H) 5,13 (д, J=51,0 Гц, 1H) 4,45 (тд, J=5,7, 11,7 Гц, 1H) 3,99 (q, J=7,2 Гц, 2H) 3,83 (с, 3H) 3,84 - 3,69 (м, 3H) 3,66 (д, J=11,9 Гц, 1H) 3,62 (с, 3H) 1,33 (т, J=7,2 Гц, 3H)</p>
<p>89 (Схема D)</p>	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(6-((4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)амино)-9-изопропил-9<i>H</i>-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>536,1 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,50 (ш с, 1H) 7,91 (с, 1H) 7,81-7,79 (д, 2H) 7,06-7,04 (д, 2H) 6,29-6,27 (м, 2H) 5,71-5,68 (м, 1H) 5,24-5,11 (д, 1H) 4,78-4,75 (м, 1H) 4,63-4,61 (м, 1H) 3,98-3,80 (м, 6H) 3,25-3,20 (м, 1H) 2,87 (с, 6H) 2,82-2,76 (т, 2H) 2,19-2,16 (д, 2H) 1,89-1,86 (м, 2H) 1,62-1,60 (м, 6H)</p>
<p>90 (Схема D)</p>	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(6-((4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)-9-изопропил-9<i>H</i>-пурин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил)акриламид</p>	<p>566,3 [M+H]⁺</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,60-8,57 (д, 1H) 8,52 (ш с, 1H) 7,93 (с, 1H) 6,74 (д, 1H) 6,67-6,64 (м, 1H) 6,29-6,27 (м, 2H) 5,71-5,68 (м, 1H) 5,24-5,11 (д, 1H) 4,78-4,75 (м, 1H) 4,63-4,61 (м, 1H) 4,00-3,83 (м, 9H) 3,25-3,23 (м, 1H) 2,87-2,77 (м, 8H) 2,19-2,16 (м, 2H) 1,89-1,85 (м, 2H) 1,62-1,60 (м, 6H)</p>

Твердофазный анализ ИФА рEGFR Y1068.

Для того чтобы определить эффективность ингибиторов EGFR T790M в клетках с различным EGFR мутационным статусом, определяли ингибирование фосфорилирования EGFR на Tyr1068 (Y1068) в клетках с не мутантным типом EGFR или различными EGFR мутациями - или EGFR единичный мутант (L858R, E746-A750 делеция), или EGFR двойной мутант (L858R + T790M, делеция + T790M).

Фосфорилирование EGFR на Y1068 измеряли с помощью PathScan фосфо-EGF рецепторного (Tyr1068) набора для "сэндвич" ИФА (# 7240, Cell Signaling Technology®, Danvers, MA). PathScan® фосфо-EGF рецепторный (Tyr1068) набор для "сэндвич" ИФА представляет собой твердофазный сэндвич фермент-связанный иммуносорбентный анализ (ИФА), который обнаруживает эндогенные уровни протеина фосфо-EGF рецептора (Tyr1068). Следующие клеточные линии не мелкоклеточного рака легких (NSCLC) оценивали в данном анализе: A549 (EGFR немутантный тип, эндогенный), NCI-H1975 (EGFR L858R + T790M, эндогенный), NCI-H3255 (EGFR L858R), PC9 (EGFR del) и PC9-DRH (EGFR

del/T790M). Клетки A549 и NCI-H1975 были приобретены в American Type Culture Collection (Manassas, VA). Клетки PC9 были приобретены в RIKEN BioResource Center (Japan). Клетки NCI-H3255 были лицензированы в NCI. Клетки PC9-DRH были сформированы путем долгосрочной выдержки в присутствии дакомитиниба, чтобы достичь резистентности к дакомитинибу и получить мутацию T790M. Все клетки культивировали в соответствии с ATCC рекомендациями. Клетки A549, NCI-H1975, PC9 и NCI-H3255 выращивали в PRMI среде (Invitrogen, Carlsbad, CA), дополненной 10% FBS (Sigma, St Louis, MO), и с 1% пенициллин/стрептомицин (Invitrogen). Клетки PC9-DRH выращивали в PRMI среде с 10% FBS и 1 мкМ дакомитиниба.

Клетки высевали по 40000/лунку в полную культуральную среду (50 мкл/лунку) на дно чистой тканевой культуры, обработанных планшетов для микротитрования (# 3595, Corning Inc, Corning, NY) и давали приклеиться в течение ночи при 37°C, 5% CO₂. На следующий день планшеты с разбавленным соединением получали в 96-луночных, с прозрачным V-образным дном, 0,5 мл полипропиленовых блок-планшетах (# 3956, Corning, Inc.). Каждое соединение получали в виде исходного ДМСО раствора (10 мМ). Соединения исследовали в повторе на каждый планшет с 11-точечными кривыми серийного разбавления (разбавление 1:3). Соединение для обработки (50 мкл) добавляли с планшета разбавления соединения к планшету с клетками. Наиболее высокая концентрация соединения составляла 1 или 10 мкМ (конечная), с 0,3% конечной концентрацией ДМСО (# D-5879, Sigma). Планшеты затем инкубировали в течение 2 ч при 37°C, 5% CO₂. Для анализа A549 (EGFR немутантный тип) клетки высевали в полных сывороточных (10%) средах в течение 24 ч перед обработкой соединением; клетки обрабатывали в полных сывороточных средах, как описано, и затем стимулировали в течение 10 мин EGF (40 нг/мл/минимальная среда, Invitrogen). Непосредственно перед завершением инкубирования получали ледяной буфер для лизиса (1× буфер для лизиса клеток (# 9803, Cell Signaling Technology), 1 мМ ортованадат натрия (Na₃VO₄, # 96508, Sigma), 1 мМ фенолметансульфонилфторид (PMSF, 52332, CalBiochem/EMD Chemicals), полнокомплектную мини-таблетку смеси ингибиторов протеазы, которая не содержит ЭДТУ (1 таблетка/10 мл, # 11836170001, Roche, Indianapolis, IN) и таблетку смеси ингибиторов фосфатазы PhosSTOP (1 таблетка/10 мл, # 04906837001, Roche) в чистой воде. В конце 2 часа среду сливали и клетки промывали один раз ледяным 1мМ Na₃VO₄ в PBS (100 мкл/лунку, Invitrogen). Промывные жидкости затем сливали и ледяной буфер для лизиса добавляли к клеткам (50 мкл/лунку). Планшеты встряхивали в течение 20-30 мин при 4°C, чтобы клетки полностью лизировали. Разбавитель для образцов (50 мкл/лунку) добавляли к планшету ИФА, и лизат (50 мкл) разбавляли в разбавителе для образцов в каждой лунке планшета ИФА. Планшеты герметично закрывали и инкубировали в течение ночи при 4°C со встряхиванием. На следующий день лунки промывали четыре раза 1× буфером для промывки; планшеты похлопывали безворсовой бумагой после конечного промывания перед добавлением дополнительного детекторного антитела (зеленый, 100 мкл/лунку) в каждую лунку и инкубировали в течение 1 ч при 37°C. После инкубирования лунки промывали, как описано. HRP-связанное вторичное антитело (красный, 100 мкл/лунку) добавляли в каждую лунку и инкубировали в течение 30 мин при 37°C. После инкубирования лунки промывали, как описано. Субстрат ТМВ (100 мкл/лунку) добавляли в каждую лунку и планшет инкубировали в течение 10 мин при 37°C или в течение максимум 30 мин при к.т. Раствор для остановки (100 мкл/лунку) добавляли в каждую лунку в конце инкубирования и планшеты осторожно встряхивали в течение нескольких секунд. Абсорбцию считывали на 450 нм в пределах 30 мин после добавления раствора, для остановки применяя способ считывания на PerkinElmer EnVision Excite Multi-label для абсорбции или на ридере Molecular Devices SpectraMax³⁸⁴ для абсорбции. Данные анализировали, используя выравнивание по четырем параметрам в Microsoft Excel.

Результаты анализа ИФА pEGFR Y1068 для исследуемых соединений представлены в табл. 2.

Таблица 2

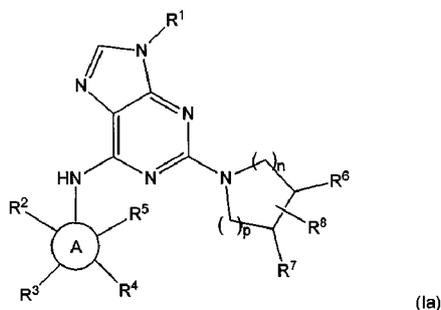
Номер примера	H1975 IC ₅₀ (нМ)	PC9 IC ₅₀ (нМ)	H3255 IC ₅₀ (нМ)	PC9-DRH IC ₅₀ (нМ)	A549 IC ₅₀ (нМ)
1	19	22	19	18	277
2	7	9	2	2	178
3	20	H/O	H/O	8	162
4	52	52	59	H/O	652
5	17	H/O	H/O	8	546
6	1041	H/O	H/O	H/O	10000
7	12	5	4	2	307

8	97	H/O	H/O	37	4479
9	32	H/O	H/O	26	2735
10	846	H/O	H/O	H/O	10000
11	162	H/O	H/O	H/O	2840
12	6	H/O	H/O	10	140
13	40	40	80	25	2442
14	285	H/O	H/O	H/O	10000
15	55	H/O	H/O	H/O	117
16	88	H/O	H/O	91	507
17	468	H/O	H/O	2500	10000
18	32	H/O	H/O	27	4572
19	10	H/O	H/O	25	194
20	11	H/O	H/O	2	119
21	14	8	8	18	181
22	6	H/O	H/O	9	39
23	39	H/O	H/O	H/O	1424
24	39	H/O	H/O	H/O	1140
25	49	H/O	H/O	6	805
26	25	H/O	H/O	H/O	682
27	29	H/O	H/O	H/O	387
28	48	H/O	H/O	H/O	723
29	35	40	35	61	698
30	82	H/O	H/O	H/O	3855
31	76	H/O	H/O	H/O	1353
32	65	H/O	H/O	H/O	1233
33	18	H/O	H/O	4	324
34	161	H/O	H/O	H/O	2666
35	11	H/O	H/O	H/O	95
36	8	H/O	H/O	9	242
37	391	H/O	H/O	H/O	7607
38	15	H/O	H/O	6	255
39	66	20	H/O	10	2848
40	8	H/O	H/O	5	74
41	64	38	9	3	3040
42	26	H/O	H/O	38	1347
43	74	H/O	H/O	18	1476
44	24	H/O	H/O	7	1152
45	26	7	H/O	3	1907
46	387	31	7	H/O	4192
47	14	H/O	H/O	19	308
48	204	H/O	H/O	H/O	4361
49	21	8	3	2	787
50	26	8	3	34	587
51	H/O	H/O	H/O	H/O	H/O
52	742	H/O	H/O	6	10000
53	5	2	2	1	160
54	17	16	H/O	4	673
55	9	3	2	3	273
56	108	H/O	H/O	2	504
57	89	H/O	H/O	44	3040
58	58	H/O	H/O	H/O	983
59	162	H/O	H/O	H/O	4047
60	317	H/O	H/O	H/O	1386
61	6138	6651	H/O	2127	10000
62	6	3	1	2	32
63	32	14	H/O	5	551
64	8	H/O	H/O	8	127
65	14	11	H/O	9	1255
66	H/O	H/O	H/O	H/O	H/O
67	8	H/O	H/O	H/O	90
68	18	H/O	H/O	H/O	707
69	37	H/O	H/O	H/O	712
70	29	H/O	H/O	H/O	609
71	20	H/O	H/O	H/O	167
72	6	2	5	3	142
73	9	H/O	H/O	H/O	92
74	5	H/O	H/O	2	49
75	11	H/O	1	2	64
76	30	H/O	H/O	2	394
77	8	H/O	2	2	83
78	7	H/O	H/O	3	649
79	6	3	3	1	100

80	22	H/O	H/O	10	425
81	19	21	15	8	575
82	H/O	H/O	H/O	H/O	H/O
83	132	H/O	H/O	H/O	3452
84	15	45	9	3	1198
85	17	104	34	15	647
86	32	H/O	H/O	H/O	1218
87	3	H/O	2	3	64
88	6	6	2	1	194
89	H/O	H/O	H/O	3	H/O
90	H/O	H/O	H/O	9	H/O

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (Ia)



в котором

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 циклоалкил, где C_1 - C_6 алкил является необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C_1 - C_3 алкокси, и где C_3 - C_6 циклоалкил независимо является необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила, гидрокси и C_1 - C_3 алкокси;

кольцо А представляет собой C_6 - C_{10} арил или пиразолил;

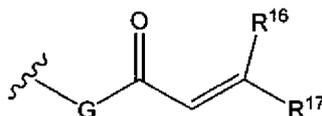
R^2 и R^5 , каждый независимо, отсутствуют или представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, где C_1 - C_6 алкил является необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, C_1 - C_6 алкокси и $-N(R^{12})(R^{13})$;

R^3 отсутствует или представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один или два атома азота в качестве кольцевых атомов, где оставшиеся кольцевые атомы являются углеродом, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси, каждый, являются необязательно замещенными одним, двумя или тремя R^{14} группами, и где и 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо является необязательно замещенным одним, двумя или тремя R^{15} группами;

R^4 отсутствует или представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил,

R^6 и R^8 , каждый независимо, отсутствуют или представляют собой водород, галоген, гидрокси, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_3 алкокси;

R^7 представляет собой



G представляет собой $-NR^{18}$;

R^{12} и R^{13} , каждый независимо, представляют собой водород или C_1 - C_3 алкил;

каждый R^{14} независимо представляет собой гидрокси, C_1 - C_6 алкокси или $-N(R^{19})(R^{20})$;

каждый R^{15} независимо представляет собой C_1 - C_3 алкил, $-NH_2$, $-NHCH_3$ или $N(CH_3)_2$;

R^{16} и R^{17} , каждый независимо, представляют собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R^{18} представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил;

каждый R^{19} или R^{20} независимо представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил;

n представляет собой 0, 1 или 2;

p представляет собой 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение или его соль по п.1, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 циклоалкил, где C_1 - C_6 алкил является необязательно замещенным гидрокси и где C_3 - C_6 циклоалкил является необязательно замещенным C_1 - C_3 алкилом.

3. Соединение или его соль по п.1, где R^1 представляет собой метил, этил, изопропил или трет-бутил.

4. Соединение или его соль по какому-либо одному из пп.1-3, где R^2 представляет собой водород,

метил или метокси.

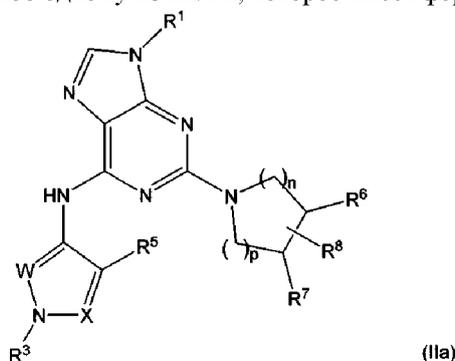
5. Соединение или его соль по какому-либо одному из пп.1-3, где R^5 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси.

6. Соединение или его соль по какому-либо одному из пп.1-3, где R^5 представляет собой водород, метил или метокси.

7. Соединение или его соль по какому-либо одному из пп.1-3, где R^3 представляет собой, C_1 - C_6 алкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, где C_1 - C_6 алкил является необязательно замещенным одной или двумя R^{14} группами, где 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо является необязательно замещенным C_1 - C_3 алкилом.

8. Соединение или его соль по какому-либо одному из пп.1-3, где R^3 представляет собой метил.

9. Соединение по какому-либо одному из пп.1-3, которое имеет формулу (IIa)



его фармацевтически приемлемая соль, в которой

X представляет собой CH или N;

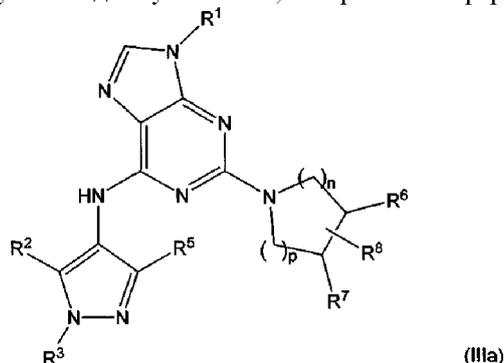
W представляет собой CR^2 или N,

при условии, что один из X или W представляет собой N и X и W не могут одновременно быть N, дополнительно при условии, что, когда W представляет собой CR^2 , по меньшей мере один из R^2 и R^5 представляет собой водород;

R^2 и R^5 , каждый независимо, представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси, где C_1 - C_6 алкил является необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксид, C_1 - C_6 алкокси и $-N(R^{12})(R^{13})$; и

R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один или два атома азота в качестве кольцевых атомов, где оставшиеся кольцевые атомы являются углеродом, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси, каждый, являются необязательно замещенными одной, двумя или тремя R^{14} группами, и где 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо является необязательно замещенным одной, двумя или тремя R^{15} группами.

10. Соединение по какому-либо одному из пп.1-3, которое имеет формулу (IIIa)



его фармацевтически приемлемая соль, где

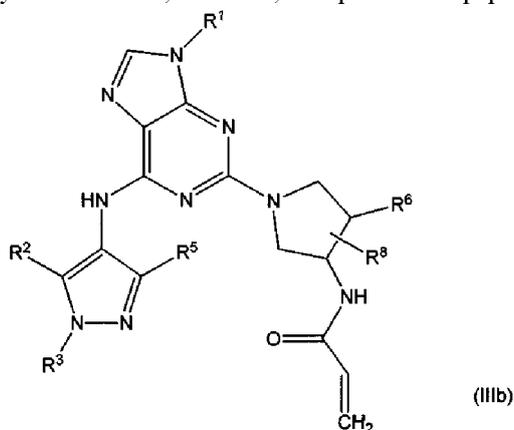
R^2 и R^5 , каждый независимо, представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси, где C_1 - C_6 алкил является необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_1 - C_6 алкокси и $-N(R^{12})(R^{13})$,

при условии, что по меньшей мере один из R^2 и R^5 представляет собой водород и R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один или два атома азота в качестве кольцевых атомов, где оставшиеся кольцевые атомы являются углеродом, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси, каждый, являются необязательно замещенными одной, двумя или тремя R^{14} группами, и где 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо является необязательно замещенным одной, двумя или тремя R^{15} группами.

11. Соединение или его соль по пп.1, 9 или 10, в котором $n = 0$.

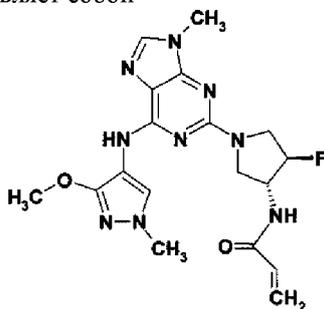
12. Соединение или его соль по пп.1, 9 или 10, в котором $n = 1$.

13. Соединение или его соль по пп.1, 9 или 10, в котором $p = 1$.
 14. Соединение или его соль по пп.1, 9 или 10, в котором $n = 1$ и $p = 1$.
 15. Соединение или его соль по пп.1, 9 или 10, где R^6 и R^8 , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 алкокси.
 16. Соединение или его соль по пп.1, 9 или 10, где R^6 представляет собой водород, фтор, метил или метокси.
 17. Соединение или его соль по пп.1, 9 или 10, где R^6 представляет собой фтор.
 18. Соединение или его соль по пп.1, 9 или 10, где R^8 представляет собой водород, фтор или метил.
 19. Соединение по какому-либо из пп.1, 9 или 10, которое имеет формулу (IIIb)



или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

