



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 487/04 (2006.01); C07D 519/00 (2006.01); C07F 5/02 (2006.01); A61K 31/519 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2015156524, 11.08.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.08.2014Дата регистрации:
07.09.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.08.2013 JP 2013-167600(43) Дата публикации заявки: 14.09.2017 Бюл. №
26

(45) Опубликовано: 07.09.2018 Бюл. № 25

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 14.03.2016(86) Заявка РСТ:
JP 2014/071158 (11.08.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/022926 (19.02.2015)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ИГУТИ Сатору (JP),
ХОСОЙ Фумихито (JP),
САГАРА Такеси (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ТАЙХО ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.
(JP)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2013/10889 A1, 25.07.2013. WO
2008/054827 A2, 08.05.2008. WO 2013/010136
A2, 17.01.2013. JP 2009-518434 A, 07.05.2009.
WO 2009/057733 A1, 07.05.2009. EA 0017865
B1, 29.03.2013. RU 2001111034 A, 20.05.2003.

(54) НОВОЕ КОНДЕНСИРОВАННОЕ ПИРИМИДИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ ИЛИ ЕГО СОЛЬ

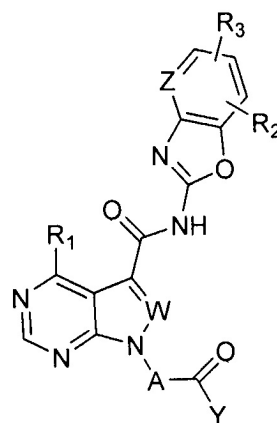
(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению, представленному следующей общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли, где А представляет собой $-(CH_2)_n-X-$, $-(CH_2)_m-NH-$ или $-(C_3-C_7 \text{ циклоалкилен})-NH-$; n представляет собой целое число от 0 до 2; m представляет собой целое число от 1 до 4; X представляет собой азотсодержащий C_3-C_5 гетероциклоалкилен; Y представляет собой $C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ или $-C\equiv C-R_7$; каждый из W и Z независимо представляет собой

N или CH ; R_1 представляет собой аминогруппу; один из R_2 и R_3 представляет собой атом водорода или C_1-C_6 алкильную группу, в то время как второй из R_2 и R_3 представляет собой атом водорода, атом галогена, C_1-C_6 алкильную группу, галоген- C_1-C_6 алкильную группу, C_1-C_6 алкоксизамещенную C_1-C_6 алкильную группу, C_1-C_6 алкоксигруппу, фенильную группу, которая может содержать один или несколько заместителей, выбранных из атома галогена, 4-6-

членную моноциклическую ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1 гетероатом серы, или цианогруппу; если Y представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$, каждый из R_4, R_5, R_6 и R_7 , которые могут быть одинаковыми или различаться, представляет собой атом водорода или C_1-C_6 алкильную группу, которая может быть замещена аминогруппой, замещенной двумя C_1-C_6 алкильными группами (C_1-C_6 алкильные группы могут образовывать 4-8-членную гетероциклоалкильную группу вместе с атомом азота, к которому они присоединены); и если Y представляет собой $-C\equiv C-R_7, R_7$ представляет собой атом азота или C_1-C_6 алкильную группу. Соединения формулы (I) обладают ингибирующим действием в отношении тирозинкиназы Брутона (ВТК) и предназначены

для лечения опухолевых заболеваний. Соединение формулы (I) представляет также соединение-зонд для обнаружения ВТК. 8 н. и 8 з.п. ф-лы, 1 ил., 52 табл., 93 пр.



(I)

С 2
6 4 3 9 9 2
2 6 6 6 3 4 9
R U

R U
2 6 6 6 3 4 9
С 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 487/04 (2006.01); C07D 519/00 (2006.01); C07F 5/02 (2006.01); A61K 31/519 (2006.01)(21)(22) Application: **2015156524, 11.08.2014**(24) Effective date for property rights:
11.08.2014Registration date:
07.09.2018

Priority:

(30) Convention priority:
12.08.2013 JP 2013-167600(43) Application published: **14.09.2017** Bull. № 26(45) Date of publication: **07.09.2018** Bull. № 25(85) Commencement of national phase: **14.03.2016**(86) PCT application:
JP 2014/071158 (11.08.2014)(87) PCT publication:
WO 2015/022926 (19.02.2015)Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spaskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"**

(72) Inventor(s):

**IGUTI Satoru (JP),
KHOSJ Fumikhito (JP),
SAGARA Takesi (JP)**

(73) Proprietor(s):

TAJKHO FARMASYUTIKAL KO., LTD. (JP)(54) **NOVEL FUSED PYRIMIDINE COMPOUND OR SALT THEREOF**

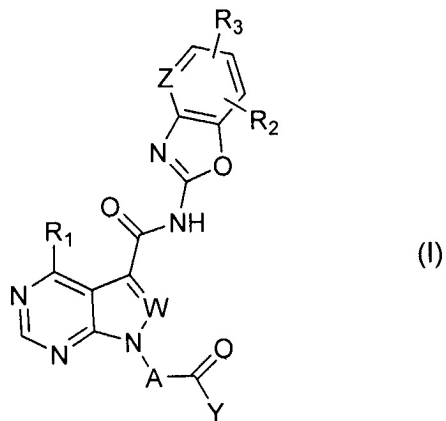
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a compound represented by following general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where A is $-(CH_2)_n-X-$, $-(CH_2)_m-NH-$ or $-(C_3-C_7 \text{ cycloalkylene})-NH-$; n is an integer from 0 to 2; m is an integer from 1 to 4; X is a nitrogen-containing C_3-C_5 heterocycloalkylene; Y represents $C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ or $-C\equiv C-R_7$; W and Z each independently represent N or CH; R_1 is an amino group; one of R_2 and R_3 represents a hydrogen atom or C_1-C_6 alkyl group, while the second of R_2 and R_3 represents a hydrogen atom, a halogen

atom, C_1-C_6 alkyl group, halogen- C_1-C_6 alkyl group, C_1-C_6 alkoxy-substituted C_1-C_6 alkyl group, C_1-C_6 alkoxy group, a phenyl group which may contain one or more substituents selected from a halogen atom, 4-6 membered monocyclic unsaturated heterocyclic group containing 1 sulfur heteroatom, or a cyano group; if Y is $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$, each of R_4 , R_5 , R_6 and R_7 , which may be the same or different, represents a hydrogen atom or C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with an amino group substituted with two C_1-C_6 alkyl groups (C_1-C_6 alkyl groups can form a 4-8 membered heterocycloalkyl group together with the nitrogen atom

to which they are attached); and if Y is $-C\equiv C-R_7$, R_7 is a nitrogen atom or C_1-C_6 alkyl group. Compound of formula (I) also represents a probe compound for the detection of BTK.



EFFECT: compounds of formula (I) have an inhibitory effect on Bruton's tyrosine kinase (BTK) and are intended for the treatment of tumors.

16 cl, 1 dwg, 52 tbl, 93 ex

R U
2 6 6 6 3 4 9
C 2
6 4 3 9 9 2

R U
2 6 6 6 3 4 9
C 2

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к новому конденсированному пиримидиновому соединению или его соли, которое обладает ингибирующим действием в отношении тирозинкиназы Брутона (ВТК), и к фармацевтической композиции, содержащей такое

Предпосылки создания изобретения

Известно, что различные протеинкиназы присутствуют *in vivo* и вовлечены в регуляцию ряда функций. Тирозинкиназа Брутона (ВТК) является протеинкиназой, которая относится к семейству Тес-киназ, и представляет собой нерецепторную тирозинкиназу, которая играет важную роль, связанную с регуляцией, например, пролиферации, выживания, дифференцировки и активации В-клеток в сигнальном пути ниже В-клеточного рецептора (BCR) (непатентный документ 1). Ингибитор, способный регулировать активность ВТК, считается применимым в качестве терапевтического средства для заболеваний, ассоциированных с аномальной гиперактивностью сигнального пути ВТК (например, злокачественная опухоль).

Что касается соединения, обладающего ингибирующей активностью в отношении ВТК, то известны PCI-32765 (непатентный документ 2) и соединения, описанные в патентных документах 1 и 2.

Также известно, что в дополнение к ВТК соединения, раскрытые в патентных документах 1 и 2, демонстрируют высокую ингибирующую активность, например, в отношении EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) и JAK3 (Янус-киназа 3). Однако, поскольку такой мультикиназный ингибитор супрессирует, например, пролиферацию клеток посредством ингибирования различных сигнальных путей, существует обеспокоенность целым рядом побочных эффектов. Например, известно, что EGFR связывается со своим лигандом, например, эпидермальным фактором роста (EGF), и участвует в пролиферации и выживании (например, ингибировании апоптоза) различных клеток (непатентный документ 3). Однако известно, что нацеленные на EGFR ингибиторы вызывают побочные эффекты, такие как кожные нарушения и одновременно желудочно-кишечную дисфункцию, и широко предполагается, что такие побочные эффекты могут быть связаны с ингибированием сигнального пути EGFR дикого типа (непатентный документ 4).

Таким образом, PCI-45292 известен в качестве соединения, которое обладает ингибирующей активностью в отношении ВТК со слабой ингибирующей активностью в отношении EGFR (непатентный документ 5).

Как описано выше, с точки зрения снижения побочных эффектов, требуется высокоселективный ингибитор ВТК, который обладает высокой ингибирующей активностью в отношении ВТК с низкими ингибирующими активностями в отношении других киназ, таких как EGFR.

Список цитирования

Патентные документы

Патентный документ 1: WO 2011/090760

Патентный документ 2: WO 2009/158571

Непатентные документы

Непатентный документ 1: Schaeffer and Schwartzberg, Curr. Op. Imm., 2000, 282-288

Непатентный документ 2: Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2010 Jul 20; 107(29):13075-80

Непатентный документ 3: Nature Rev. Cancer, Vol. 6, pp. 803-811 (2006)

Непатентный документ 4: Nature Rev. Clin. Oncol., Vol. 6, pp. 98-109 (2012)

Непатентный документ 5: American College of Rheumatology Annual Meeting, Atlanta,

GA, 6-11 November, 2010)

Краткое описание настоящего изобретения

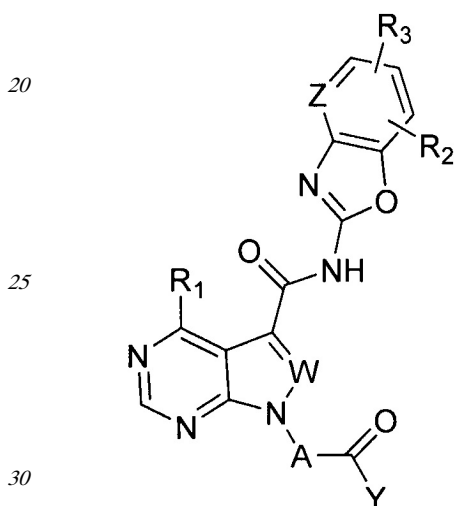
Техническая задача

Целью настоящего изобретения является предоставление нового соединения, которое
5 сильно ингибирует ВТК с селективностью относительно EGFR, или его соли, и
фармацевтической композиции, содержащей такое соединение.

Решение задачи

Авторы настоящего изобретения провели широкомасштабные исследования с целью
10 решения описанных выше задач, и в результате обнаружили, что группа соединений,
представленная следующей формулой (I), демонстрирует превосходную ингибирующую
активность в отношении ВТК и превосходную селективность в отношении киназ и
применима в качестве лекарственных средств для лечения заболеваний с вовлечением
ВТК, таких как злокачественная опухоль. Таким образом, авторы изобретения
завершили настоящее изобретение.

15 Таким образом, настоящее изобретение относится к соединению, представленному
следующей общей формулой (I), или его соли:



(I)

где А представляет собой $-(CH_2)_n-X-$, $-(CH_2)_m-NH-$ или $-(C_3-C_7\text{циклоалкилен})-NH-$;

n представляет собой целое число от 0 до 2;

35 m представляет собой целое число от 1 до 4;

X представляет собой азотсодержащий C_3-C_{10} гетероциклоалкилен, который может
содержать один или несколько заместителей;

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

каждый из W и Z независимо представляет собой N или CH;

40 R₁ представляет собой аминогруппу, которая может содержать один или несколько
заместителей;

каждый из R₂ и R₃, которые могут быть одинаковыми или отличаться, представляет
собой атом водорода, атом галогена, C₁-C₆алкильную группу, которая может содержать
45 один или несколько заместителей, C₁-C₆алкоксигруппу, которая может содержать один
или несколько заместителей, C₃-C₇циклоалкильную группу, которая может содержать
один или несколько заместителей, C₆-C₁₄ароматическую углеводородную группу,
которая может содержать один или несколько заместителей, 4-10-членную

моноциклическую или полициклическую ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы, которая может содержать один или несколько заместителей, или цианогруппу; и

5 каждый из R₄, R₅, R₆ и R₇, которые могут быть одинаковыми или отличаться, представляет собой атом водорода или C₁-C₆алкильную группу, которая может содержать один или несколько заместителей.

Кроме того, настоящее изобретение относится к соединению-зонду, содержащему соединение, представленное описанной выше общей формулой (I), или его соль, детектируемую метку или аффинный маркер и линкер, в котором линкер связывает соединение с такой меткой или маркером.

Кроме того, настоящее изобретение относится к ингибитору ВТК, содержащему в качестве активного ингредиента соединение, представленное описанной выше общей формулой (I), или его соль.

15 Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, представленное описанной выше общей формулой (I), или его соль.

Кроме того, настоящее изобретение относится к противоопухолевому средству, содержащему в качестве активного ингредиента соединение, представленное описанной выше общей формулой (I), или его соль.

Кроме того, настоящее изобретение относится к соединению, представленному описанной выше общей формулой (I), или его соли, предназначенным для противоопухолевой терапии.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения, представленного описанной выше общей формулой (I), или его соли для производства противоопухолевого средства.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения опухоли, причем такой способ включает в себя введение соединения, представленного описанной выше общей формулой (I), или его соли.

30 В качестве родственного с настоящим изобретением соединения, находящееся на клиническом этапе соединения PCI-32765 известно в качестве ВТК ингибитора. PCI-32765 содержит феноксифенильную группу; однако это соединение существенно отличается от соединения согласно настоящему изобретению ввиду того, что оно не содержит бензоксазольную группу или оксазолопиридиновую группу, которые представляют собой характерную черту соединения согласно настоящему изобретению. Кроме того, соединение согласно настоящему изобретению характеризуется более высокой селективностью в отношении ВТК по сравнению с PCI-32765 (эталонное соединение 1), как описано далее.

Кроме того, соединения, описанные в патентных документах 1 и 2, также не содержат бензоксазольную группу или оксазолопиридиновую группу, которые представляют собой характерную черту соединения согласно настоящему изобретению, и их структуры существенно отличаются.

Кроме того, в качестве соединения, имеющего структуру, родственную соединению согласно настоящему изобретению, известно соединение, раскрытое в WO 2007/067781. Однако соединение, раскрытое в указанном документе, представляет собой соединение, которое ингибирует ангио-киназы, и описание наличия или отсутствия у него ингибирующей ВТК активности отсутствует. Кроме того, раскрытие конкретных соединений, содержащих бензоксазольную группу или оксазолопиридиновую группу,

отсутствует.

ПОЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В соответствии с настоящим изобретением, предложено новое соединение, представленное описанной выше формулой (I), или его соль, которые применимы в качестве ингибитора ВТК.

Было выяснено, что соединение согласно настоящему изобретению или его соль обладают превосходной селективной ингибирующей активностью в отношении ВТК и демонстрируют эффект супрессии пролиферации на линиях клеток злокачественных опухолей. Кроме того, поскольку соединение согласно настоящему изобретению или его соль сильно ингибируют ВТК селективно относительно EGFR, неблагоприятные побочные эффекты могут быть снижены, и может ожидаться повышение безопасности.

Соединение согласно настоящему изобретению или его соль характеризуются преимуществом того, что соединение или соль не только демонстрируют превосходную метаболическую стабильность по сравнению с общепринятыми ВТК ингибиторами, но также может ожидаться благоприятное воздействие на плазму, и, кроме того, можно избежать риска ингибирования Сур.

Соединение согласно настоящему изобретению или его соль применимы в качестве профилактического и/или терапевтического средства для злокачественной опухоли.

Соединение согласно настоящему изобретению или его соль могут супрессировать метастазирование в кости злокачественной опухоли или опухолей.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖА

На фиг. 1 представлены результаты обнаружения посредством мечения ВТК с использованием флуоресцентно-меченого соединения.

Описание варианта осуществления

Соединение согласно настоящему изобретению, представленное описанной выше формулой (I), представляет собой соединение, содержащее 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидиновый остов или 7Н-пирроло[2,3-d]пиримидиновый остов, замещенный бензоксазольной группой или оксазолопиридиновой группой в качестве одного или нескольких заместителей, соединенных посредством амидной связи, и соединение представляет собой новое соединение, которое никогда не было описано в любой из упомянутых выше ссылок на известный уровень техники.

В соответствии с настоящим описанием, примеры «заместителя(ей)» включают в себя атом галогена, гидроксильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, алкильную группу, галогеналкильную группу, циклоалкильную группу, циклоалкилалкильную группу, аралкильную группу, алкенильную группу, алкинильную группу, алкоксигруппу, галогеналкоксигруппу, циклоалкоксигруппу, циклоалкилалкоксигруппу, аралкилоксигруппу, алкилтиогруппу, циклоалкилалкилтиогруппу, аминогруппу, моно- или диалкиламиногруппу, циклоалкиламиногруппу, ацильную группу, ацилоксигруппу, оксогруппу, карбоксильную группу, алкоксикарбонильную группу, аралкилоксикарбонильную группу, карбамоильную группу, насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую группу, ароматическую углеводородную группу и насыщенную гетероциклическую оксигруппу. Если упомянутые выше заместители присутствуют, то число заместителей обычно равно 1, 2 или 3.

Примеры «атома галогена» в соответствии с настоящим описанием включают в себя атом фтора, атом хлора, атом брома и атом йода.

«Алкильная группа» в соответствии с настоящим описанием может представлять собой любую неразветвленную группу или разветвленную группу, и ее примеры включают в себя C₁-C₆алкильные группы, такие как метильная группа, этильная группа,

н-пропильная группа, изопропильная группа, н-бутильная группа, изобутильная группа, трет-бутильная группа, н-пентильная группа, изопентильная группа и гексильная группа.

5 «Галогеналкильная группа» в соответствии с настоящим описанием представляет собой неразветвленную или разветвленную алкильную группу, содержащую 1-6 атомов углерода и 1-13 атомов галогена (галоген-С₁-С₆алкильная группа), и ее примеры включают в себя галоген-С₁-С₆алкильные группы, такие как фторметильная группа, дифторметильная группа, трифторметильная группа, трихлорметильная группа, фторэтильная группа, 1,1,1-трифторэтильная группа, монофтор-н-пропильная группа, 10 перфтор-н-пропильная группа и перфторизопротильная группа, тогда как предпочтительные примеры включают в себя галоген-С₁-С₄алкильные группы.

Конкретные примеры «циклоалкильной группы» в соответствии с настоящим описанием включают в себя С₃-С₇циклоалкильные группы, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. «Циклоалкилен» в соответствии с настоящим описанием представляет собой двухвалентный циклоалкил.

Примеры «циклоалкилалкильной группы» в соответствии с настоящим описанием включают в себя С₃-С₇циклоалкил-замещенные С₁-С₄алкильные группы, такие как циклопропилметильная группа, циклобутилметильная группа, циклопентилметильная группа, циклогексилметильная группа и циклогептилметильная группа.

Примеры «аралкильной группы» в соответствии с настоящим описанием включают в себя С₇-С₁₃аралкильные группы, такие как бензильная группа, фенэтильная группа, нафтилметильная группа и флуоренилметильная группа.

25 «Алкенильная группа» в соответствии с настоящим описанием означает ненасыщенную углеводородную группу, которая может представлять собой любую неразветвленную группу, разветвленную группу или циклическую группу и содержит, по меньшей мере, одну двойную связь. Ее примеры включают в себя С₂-С₆алкенильные группы, такие как винильная группа, аллильная группа, 1-пропенильная группа, 2-метил-2-пропенильная группа, изопропенильная группа, 1-, 2- или 3-бутенильная группа, 2-, 3- или 4-пентенильная группа, 2-метил-2-бутенильная группа, 3-метил-2-бутенильная группа, 5-гексенильная группа, 1-циклопентенильная группа, 1-циклогексенильная группа и 3-метил-3-бутенильная группа.

35 «Алкинильная группа» в соответствии с настоящим описанием означает ненасыщенную углеводородную группу, которая может представлять собой любую неразветвленную группу, разветвленную группу или циклическую группу и содержит, по меньшей мере, одну тройную связь. Ее примеры включают в себя С₂-С₆алкинильные группы, такие как этинильная группа, 1- или 2-пропинильная группа, 1-, 2- или 3-бутинильная группа и 1-метил-2-пропинильная группа.

40 «Алкоксигруппа» в соответствии с настоящим описанием может представлять собой любую неразветвленную группу или разветвленную группу, и ее примеры включают в себя С₁-С₆алкоксигруппы, такие как метоксигруппа, этоксигруппа, пропоксигруппа, изопропоксигруппа, бутоксигруппа, изобутоксигруппа, трет-бутоксигруппа, пентилоксигруппа, изопентилоксигруппа и гексиллоксигруппа.

45 «Галогеналкоксигруппа» в соответствии с настоящим описанием представляет собой неразветвленную или разветвленную алкоксигруппу, содержащую 1-6 атомов углерода и 1-13 атомов галогена (галоген-С₁-С₆алкоксигруппа), и ее примеры включают в себя галоген-С₁-С₆алкоксигруппы, такие как фторметоксигруппа, дифторметоксигруппа,

трифторметоксигруппа, трихлорметоксигруппа, фторэтоксигруппа, 1,1,1-трифторэтоксигруппа, монофтор-н-пропоксигруппа, перфтор-н-пропоксигруппа и перфтор-изопропоксигруппа, тогда как предпочтительные примеры включают в себя галоген-С₁-С₄алкоксигруппы.

5 Конкретные примеры «циклоалкоксигруппы» в соответствии с настоящим описанием включают в себя С₃-С₇циклоалкоксигруппы, такие как циклопропоксигруппа, циклобутоксигруппа, циклопентилоксигруппа, циклогексиллоксигруппа и циклогептилоксигруппа.

10 Примеры «циклоалкилалкоксигруппы» в соответствии с настоящим описанием включают в себя С₃-С₇циклоалкил-замещенные С₁-С₄алкоксигруппы, такие как циклопропилметоксигруппа, циклобутилметоксигруппа, циклопентилметоксигруппа, циклогексилметоксигруппа и циклогептилметоксигруппа.

15 Примеры «аралкилоксигруппы» в соответствии с настоящим описанием включают в себя С₇-С₁₃аралкилоксигруппы, такие как бензилоксигруппа, фенэтилоксигруппа, нафтилметилоксигруппа и флуоренилметилоксигруппа.

20 «Алкилтиогруппа» в соответствии с настоящим описанием может представлять собой любую неразветвленную группу или разветвленную группу, и ее примеры включают в себя С₁-С₆алкилтиогруппы, такие как метилтиогруппа, этилтиогруппа, н-пропилтиогруппа, изопропилтиогруппа, н-бутилтиогруппа, изобутилтиогруппа, трет-бутилтиогруппа, н-пентилтиогруппа, изопентилтиогруппа и гексилтиогруппа.

25 Примеры «циклоалкилалкилтиогруппы» в соответствии с настоящим описанием включают в себя С₃-С₇циклоалкил-замещенные С₁-С₄алкилтиогруппы, такие как циклопропилметилтиогруппа, циклобутилметилтиогруппа, циклопентилметилтиогруппа, циклогексилметилтиогруппа и циклогептилметилтиогруппа.

30 Примеры «моноалкиламиногруппы» в соответствии с настоящим описанием включают в себя аминогруппы, которые являются монозамещенными неразветвленными или разветвленными С₁-С₆алкильными группами, такие как метиламиногруппа, этиламиногруппа, н-пропиламиногруппа, изопропиламиногруппа, н-бутиламиногруппа, изобутиламиногруппа, трет-бутиламиногруппа, н-пентиламиногруппа, изопентиламиногруппа и гексиламиногруппа.

35 Примеры «диалкиламиногруппы» в соответствии с настоящим описанием включают в себя аминогруппы, которые являются дизамещенными неразветвленными или разветвленными С₁-С₆алкильными группами, такие как диметиламиногруппа, диэтиламиногруппа, ди(н-пропил)аминогруппа, диизопропиламиногруппа, ди(н-бутил)аминогруппа, изобутиламиногруппа, ди(трет-бутил)аминогруппа, ди(н-пентил)аминогруппа, диизопентиламиногруппа и дигексиламиногруппа.

40 Примеры «циклоалкилалкиламиногруппы» в соответствии с настоящим описанием включают в себя С₃-С₇циклоалкил-замещенные С₁-С₄алкиламиногруппы, такие как циклопропилметиламиногруппа, циклобутилметиламиногруппа, циклопентилметиламиногруппа, циклогексилметиламиногруппа и циклогептилметиламиногруппа.

45 «Ацильная группа» в соответствии с настоящим описанием означает алкилкарбонильную группу или арилкарбонильную группу.

Примеры «алкилкарбонильной группы» в соответствии с настоящим описанием включают в себя неразветвленные или разветвленные (С₁-С₆алкил)карбонильные группы, такие как метилкарбонил, этилкарбонил, н-пропилкарбонил,

изопропилкарбонил, н-бутилкарбонил, изобутилкарбонил, трет-бутилкарбонил, н-пентилкарбонил, изопентилкарбонил и гексилкарбонил.

Примеры «арилкарбонильной группы» в соответствии с настоящим описанием включают в себя (C_6 - C_{14} арил)карбонильные группы, такие как фенолкарбонил, 5 нафтилкарбонил, флуоренилкарбонил, антрилкарбонил, бифенилкарбонил, тетрагидронафтилкарбонил, хроманилкарбонил, 2,3-дигидро-1,4-диоксанафталинилкарбонил, инданилкарбонил и фенантрилкарбонил.

«Ацилоксигруппа» в соответствии с настоящим описанием означает алкилкарбонилоксигруппу или арилкарбонилоксигруппу.

10 Примеры «алкилкарбонилоксигруппы» в соответствии с настоящим описанием включают в себя неразветвленные или разветвленные (C_1 - C_6 алкил)карбонилоксигруппы, такие как метилкарбонилокси, этилкарбонилокси, н-пропилкарбонилокси, изопропилкарбонилокси, н-бутилкарбонилокси, изобутилкарбонилокси, трет-бутилкарбонилокси, н-пентилкарбонилокси, изопентилкарбонилокси и 15 гексилкарбонилокси.

Примеры «арилкарбонилоксигруппы» в соответствии с настоящим описанием включают в себя (C_6 - C_{14} арил)карбонилоксигруппы, такие как фенолкарбонилокси, нафтилкарбонилокси, флуоренилкарбонилокси, антрилкарбонилокси, 20 бифенилкарбонилокси, тетрагидронафтилкарбонилокси, хроманилкарбонилокси, 2,3-дигидро-1,4-диоксанафталинилкарбонилокси, инданилкарбонилокси и фенантрилкарбонилокси.

«Алкоксикарбонильная группа» в соответствии с настоящим описанием может представлять собой любую неразветвленную группу или разветвленную группу, и ее 25 примеры включают в себя (C_1 - C_6 алкокси)карбонильные группы, такие как метоксикарбонильная группа, этоксикарбонильная группа, пропоксикарбонильная группа, изопропоксикарбонильная группа, буюксикарбонильная группа, изобуюксикарбонильная группа, трет-буюксикарбонильная группа, пентилоксикарбонильная группа, изопентилоксикарбонильная группа и 30 гексилоксикарбонильная группа.

Примеры «аралкилоксикарбонильной группы» в соответствии с настоящим описанием включают в себя (C_7 - C_{13} аралкил)оксикарбонильные группы, такие как бензилоксикарбонильная группа, фенэтилоксикарбонильная группа, нафтилметилоксикарбонильная группа и флуоренилметилоксикарбонильная группа.

35 «Насыщенная гетероциклическая группа» в соответствии с настоящим описанием может представлять собой насыщенную гетероциклическую группу, содержащую гетероатомы, выбранные из атома азота, атома кислорода и атома серы, и ее конкретные примеры включают в себя морфолиногруппу, 1-пирролидинильную группу, пиперидиногруппу, пиперазинильную группу, 4-метил-1-пиперазинильную группу, 40 тетрагидрофуранильную группу, тетрагидропиранильную группу, тетрагидротиофенильную группу, тиазолидинильную группу и оксазолидинильную группу.

«Ненасыщенная гетероциклическая группа» в соответствии с настоящим описанием представляет собой моноциклическую и полициклическую полностью ненасыщенную 45 или частично ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую гетероатомы, выбранные из атома азота, атома кислорода и атома серы, и ее конкретные примеры включают в себя имидазолильную группу, тиенильную группу, фуранильную группу, пирролильную группу, оксазолильную группу, изоксазолильную группу, тиазолильную

группу, изотиазолильную группу, тиадиазолильную группу, пиразолильную группу, триазолильную группу, тетразолильную группу, пиридилную группу, пиразильную группу, пиримидильную группу, пиридазинильную группу, индолильную группу, изоиндолильную группу, индазолильную группу, триазолопиридилную группу, бензимидазолильную группу, бензоксазолильную группу, бензотиазолильную группу, бензотиенильную группу, бензофуранильную группу, пуринилную группу, хинолильную группу, изохинолильную группу, хиназолинилную группу, хиноксалинилную группу, метилendioксифенильную группу, этилendioксифенильную группу и дигидробензофуранильную группу.

Примеры «ароматической углеводородной группы» в соответствии с настоящим описанием включают в себя C_6-C_{14} ароматические углеводородные группы, такие как фенильная группа, толуильная группа, ксилильная группа, нафтильная группа, антраценильная группа, фенантрильная группа, флуоренильная группа и тетрагидронафтильная группа.

«Насыщенная гетероциклическая оксигруппа» в соответствии с настоящим описанием представляет собой насыщенную гетероциклическую оксигруппу, содержащую гетероатомы, выбранные из атома азота, атома кислорода и атома серы, и ее конкретные примеры включают в себя морфолинилоксигруппу, 1-пирролидинилоксигруппу, пиперидиноксигруппу, пиперазинилоксигруппу, 4-метил-1-пиперазинилоксигруппу, тетрагидрофуранилоксигруппу, тетрагидропиранилоксигруппу, тетрагидротиофенилоксигруппу, тиазолидинилоксигруппу и оксазолидинилоксигруппу.

Между тем, выражение « C_A-C_B » при описании одного или нескольких заместителей в настоящем описании означает, что заместитель представляет собой один или несколько заместителей, число атомов углерода в котором равно от А до В. Например, « C_1-C_6 алкильная группа» означает алкильную группу, содержащую 1-6 атомов углерода, и « C_6-C_{14} ароматическая углеводородная оксигруппа» означает оксигруппу, к которой присоединена ароматическая углеводородная группа, содержащая 6-14 атомов углерода. Кроме того, выражение «А-В-членный» означает, что число атомов углерода, которые формируют кольцо (число кольцевых атомов), равно от А до В. Например, «4-10-членная насыщенная гетероциклическая группа» означает насыщенную гетероциклическую группу, число кольцевых атомов в которой равно от 4 до 10.

В общей формуле (I), А представляет собой $-(CH_2)_n-X-$, $-(CH_2)_m-NH-$ или $-(C_3-C_7\text{циклоалкилен})-NH-$.

n представляет собой целое число от 0 до 2, но более предпочтительно n равно 0. Кроме того, m представляет собой целое число от 1 до 4, но более предпочтительно m равно 2 или 3, и еще более предпочтительно m равно 2. Примеры C_3-C_7 циклоалкилена включают в себя циклопропилен, циклобутилен, циклопентилен и циклогексилен, где более предпочтительным является циклогексилен.

X представляет собой азотсодержащий C_3-C_{10} гетероциклоалкилен, который может содержать один или несколько заместителей; однако более конкретно, X представляет собой двухвалентный гетероциклоалкил, содержащий 3-10 атомов углерода, который может содержать один или несколько заместителей, содержит в кольце, по меньшей мере, один атом азота и содержит 0-2 одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из атома кислорода или атома серы (азотсодержащий C_3-C_{10} гетероциклоалкилен). Его более конкретные примеры включают в себя азетидинилен, пирролидинилен, пиперидинилен, пиперазинилен, морфолиниллен, октагидрохинолиниллен и

октагидроиндолилен.

Предпочтительно, X представляет собой гетероциклоалкилен, содержащий 3-5 атомов углерода, который может содержать один или несколько заместителей и содержит в

5 предпочтительно X представляет собой азетидинилен, пирролидинилен или пиперидинилен, и еще более предпочтительно, 1,3-азетидинилен, 1,3-пирролидинилен или 1,3-пиперидинилен.

Что касается заместителей указанных гетероциклоалкиленов, то примеры включают в себя заместители, такие как раскрытые выше; однако предпочтительно, когда

10 гетероциклоалкилены являются незамещенными.
Предпочтительно, когда атом азота азотсодержащей C_3 - C_{10} гетероциклоалкиленовой группы, представленной X, связан с карбонильной группой $-COY$ в общей формуле (I). Кроме того, предпочтительно, когда атом азота азотсодержащей

15 C_3 - C_5 гетероциклоалкиленовой группы, представленной X, связан с карбонильной группой $-COY$ в общей формуле (I).

Более предпочтительно, A представляет собой $-(CH_2)_n-X$.

В общей формуле (I), Y представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ или $-C\equiv C-R_7$.

В общей формуле (I), каждый из W и Z независимо представляет собой N или CH.

20 Предпочтительно, если Z представляет собой N, то W представляет собой N, или если Z представляет собой CH, то W представляет собой N или CH.

В общей формуле (I), что касается «заместителя(ей)» «аминогруппы, которая может содержать один или несколько заместителей», представленной R_1 , то примеры включают

25 в себя заместители, такие как описанные выше; однако предпочтительно, когда аминогруппа является незамещенной.

«Аминогруппа, которая может содержать один или несколько заместителей», представленная R_1 , предпочтительно представляет собой аминогруппу.

В общей формуле (I), «атом галогена», представленный R_2 или R_3 , предпочтительно

30 представляет собой атом фтора, атом хлора или атом брома.

В общей формуле (I), « C_1 - C_6 алкильная группа» в « C_1 - C_6 алкильной группе, которая может содержать один или несколько заместителей», представленной R_2 или R_3 ,

предпочтительно представляет собой C_1 - C_4 алкильную группу, и C_1 - C_6 алкильная группа более предпочтительно представляет собой, метильную группу, этильную группу, н-

35 пропильную группу, изопропильную группу, н-бутильную группу, изобутильную группу или трет-бутильную группу, и еще более предпочтительно, метильную группу или этильную группу.

Что касается «заместителя(ей)» « C_1 - C_6 алкильной группы, которая может содержать

40 один или несколько заместителей», представленной R_2 или R_3 , то предпочтительно,

когда C_1 - C_6 алкильная группа, является незамещенной или содержит один или несколько заместителей, таких как атом галогена или C_1 - C_4 алкоксигруппа. Более предпочтительно,

когда C_1 - C_6 алкильная группа является незамещенной или содержит один или несколько

45 заместителей, таких как атом фтора или метоксигруппа. В том случае, когда алкильная группа содержит один или несколько заместителей, число заместителей конкретно не ограничено; однако если заместитель представляет собой атом галогена, то число заместителей предпочтительно равно от 1 до 3, а если один или несколько заместителей

представляют собой C_1 - C_4 алкоксигруппу, то число заместителей предпочтительно равно 1.

« C_1 - C_6 алкильная группа, которая может содержать один или несколько заместителей», представленная R_2 или R_3 , предпочтительно представляет собой C_1 - C_6 алкильную группу, галоген- C_1 - C_6 алкильную группу или C_1 - C_4 алкокси-замещенную C_1 - C_6 алкильную группу; более предпочтительно, C_1 - C_4 алкильную группу, галоген- C_1 - C_4 алкильную группу или C_1 - C_4 алкокси-замещенную C_1 - C_4 алкильную группу; еще более предпочтительно, метильную группу, этильную группу, н-пропильную группу, изопропильную группу, н-бутильную группу, изобутильную группу, трет-бутильную группу, трифторметильную группу, трихлорметильную группу, метоксиэтильную группу или этоксиэтильную группу; и еще более предпочтительно, метильную группу, трифторметильную группу или метоксиэтильную группу.

В общей формуле (I), « C_1 - C_6 алкоксигруппа» в « C_1 - C_6 алкоксигруппе, которая может содержать один или несколько заместителей», представленной R_2 или R_3 , предпочтительно представляет собой « C_1 - C_4 алкоксигруппу», и « C_1 - C_6 алкоксигруппа» более предпочтительно представляет собой метоксигруппу, этоксигруппу, изопропоксигруппу или н-бутоксигруппу, и еще более предпочтительно, метоксигруппу.

Что касается «заместителя(ей)» « C_1 - C_6 алкоксигруппы, которая может содержать один или несколько заместителей», представленной R_2 или R_3 , то примеры включают в себя заместители, такие как описанные выше; однако предпочтительно, когда C_1 - C_6 алкоксигруппа является незамещенной.

« C_1 - C_6 алкоксигруппа, которая может содержать один или несколько заместителей», представленная R_2 или R_3 , предпочтительно представляет собой C_1 - C_6 алкоксигруппу; более предпочтительно, C_1 - C_4 алкоксигруппу; еще более предпочтительно, метоксигруппу, этоксигруппу, изопропоксигруппу или н-бутоксигруппу; и еще более предпочтительно, метоксигруппу.

В общей формуле (I), « C_3 - C_7 циклоалкильная группа» в « C_3 - C_7 циклоалкильной группе, которая может содержать один или несколько заместителей», представленной R_2 или R_3 , предпочтительно представляет собой C_3 - C_6 циклоалкильную группу, и более предпочтительно, циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу или циклогексильную группу.

Что касается «заместителя(ей)» « C_3 - C_7 циклоалкильной группы, которая может содержать один или несколько заместителей», представленной R_2 или R_3 , то примеры включают в себя заместители, такие как описанные выше; однако предпочтительно, когда C_3 - C_7 циклоалкильная группа является незамещенной.

« C_3 - C_7 циклоалкильная группа, которая может содержать один или несколько заместителей», представленная R_2 или R_3 , предпочтительно представляет собой C_3 - C_6 циклоалкильную группу, и более предпочтительно, циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу или циклогексильную группу.

В общей формуле (I), « C_6 - C_{14} ароматическая углеводородная группа» в « C_6 - C_{14} ароматической углеводородной группе, которая может содержать один или несколько заместителей», представленной R_2 или R_3 , предпочтительно представляет

собой фенильную группу или нафтильную группу, и более предпочтительно, фенильную группу.

Что касается «заместителя(ей)» «заместителю(ям)» «С₆-С₁₄ароматической углеводородной группы, которая может содержать один или несколько заместителей»,
5 представленной R₂ или R₃, то предпочтительно, когда С₆-С₁₄ароматическая углеводородная группа является незамещенной или содержит атом галогена. Более предпочтительно, когда С₆-С₁₄ароматическая углеводородная группа является
10 незамещенной или содержит атом хлора или атом фтора. Если С₆-С₁₄ароматическая углеводородная группа содержит один или несколько заместителей, то число заместителей конкретно не ограничено; однако предпочтительно, когда число заместителей равно от 1 до 3.

«С₆-С₁₄ароматическая углеводородная группа, которая может содержать один или несколько заместителей», представленная R₂ или R₃, предпочтительно представляет
15 собой фенильную группу или нафтильную группу, которая является незамещенной или может содержать один или несколько заместителей с атомом галогена, и более предпочтительно представляет собой фенильную группу, хлорфенильную группу, фторфенильную группу, дихлорфенильную группу или трихлорфенильную группу; еще
20 более предпочтительно, фенильную группу или хлорфенильную группу; и особенно предпочтительно, фенильную группу или 4-хлорфенильную группу.

В общей формуле (I), «4-10-членная моноциклическая или полициклическая ненасыщенная гетероциклическая группа, содержащая 1-3 одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы» в «4-10-
25 членной моноциклической или полициклической ненасыщенной гетероциклической группе, содержащей 1-3 одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы, которая может содержать один или несколько заместителей», представленной R₂ или R₃, предпочтительно представляет собой 4-6-
30 членную моноциклическую ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую один атом азота, атом кислорода и атом серы; более предпочтительно, 4-6-членную моноциклическую ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую один атом серы; еще более предпочтительно, тиенильную группу; и еще более предпочтительно, 2-тиенильную группу.

Что касается «заместителя(ей)» «4-10-членной моноциклической или полициклической ненасыщенной гетероциклической группе, содержащей 1-3 одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы, которая
35 может содержать один или несколько заместителей», представленной R₂ или R₃, то примеры включают в себя заместители, такие как описанные выше; однако предпочтительно, когда ненасыщенная гетероциклическая группа является
40 незамещенной.

«4-10-членная моноциклическая или полициклическая ненасыщенная гетероциклическая группа, содержащая 1-3 одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы, которая может содержать
45 один или несколько заместителей», представленная R₂ или R₃, предпочтительно представляет собой 4-6-членную моноциклическую ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую атом азота, атом кислорода или атом серы; более предпочтительно, 4-6-членную моноциклическую ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую один атом серы; еще более предпочтительно, тиенильную группу; и еще более

предпочтительно, 2-тиенильную группу.

В общей формуле (I), «С₁-С₆алкильная группа» в «С₁-С₆алкильной группе, которая может содержать один или несколько заместителей», представленной R₄, R₅ или R₆, предпочтительно представляет собой С₁-С₄алкильную группу; более предпочтительно, метильную группу, этильную группу, н-пропильную группу, изопропильную группу, н-бутильную группу, изобутильную группу или трет-бутильную группу; и еще более предпочтительно, метильную группу.

Что касается «заместителя(ей)» «С₁-С₆алкильной группы, которая может содержать один или несколько заместителей», представленной R₄, R₅ или R₆, то предпочтительно, когда С₁-С₆алкильная группа является незамещенной или содержит аминогруппу, замещенную двумя С₁-С₄алкильными группами (С₁-С₄алкильные также могут формировать вместе с атомом азота, к которому эти алкильные группы присоединены, гетероциклоалкильную группу с 4-8-членным кольцом). Более предпочтительно, когда С₁-С₆ алкильная группа является незамещенной или содержит диметиламиногруппу, метилэтиламиногруппу, диэтиламиногруппу, метилизопропиламиногруппу, 1-пиперидинильную группу или 1-пирролидинильную группу. Если «С₁-С₆алкильная группа, которая может содержать один или несколько заместителей», содержит один или несколько заместителей, то число заместителей конкретно не ограничено; однако предпочтительно, когда число заместителей равно 1.

«С₁-С₆алкильная группа, которая может содержать один или несколько заместителей», представленная R₄, R₅ или R₆, предпочтительно представляет собой С₁-С₄алкильную группу или С₁-С₄алкильную группу, которая замещена аминогруппой, замещенной двумя С₁-С₄алкильными группами (С₁-С₄алкильные также могут формировать вместе с атомом азота, к которому эти алкильные группы присоединены, гетероциклоалкильную группу с 4-8-членным кольцом). Ее более предпочтительные примеры включают в себя метильную группу, этильную группу, н-пропильную группу, изопропильную группу, н-бутильную группу, диметиламинометильную группу, метилэтиламинометильную группу, диэтиламинометильную группу, метилизопропиламинометильную группу, диметиламиноэтильную группу, диэтиламиноэтильную группу, 1-пиперидинилметильную группу и 1-пирролидинилметильную группу.

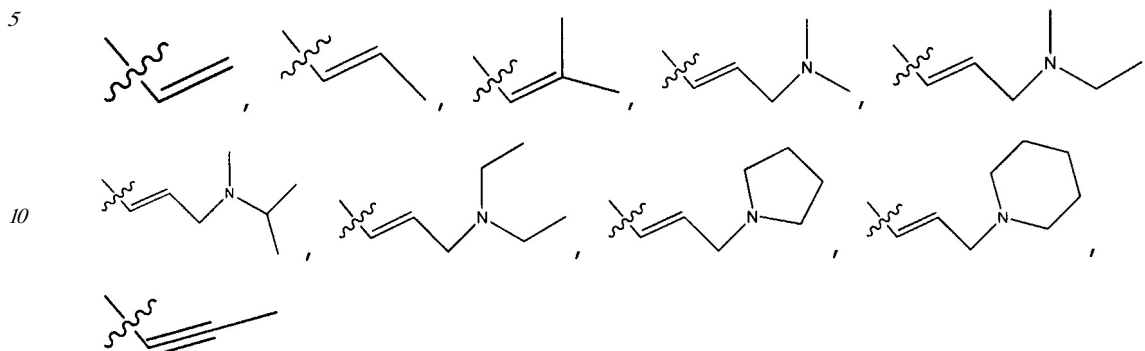
В общей формуле (I), «С₁-С₆алкильная группа» в «С₁-С₆алкильной группе, которая может содержать один или несколько заместителей», представленной R₇, предпочтительно представляет собой С₁-С₄алкильную группу; более предпочтительно, метильную группу, этильную группу, н-пропильную группу, изопропильную группу или н-бутильную группу; и еще более предпочтительно, метильную группу.

Что касается «заместителя(ей)» «С₁-С₆алкильной группы, которая может содержать один или несколько заместителей», представленной R₇, то примеры включают в себя заместители, такие как описанные выше; однако предпочтительно, когда С₁-С₆алкильная группа является незамещенной.

«С₁-С₆алкильная группа, которая может содержать один или несколько заместителей», представленная R₇, предпочтительно представляет собой С₁-С₄алкильную группу; более предпочтительно, метильную группу, этильную группу, н-пропильную группу, изопропильную группу или н-бутильную группу; и еще более предпочтительно,

метильную группу.

В общей формуле (I), $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ или $-C\equiv C-R_7$, представленные Y, особенно предпочтительно выбирают из любого из:



Что касается соединения согласно настоящему изобретению, представленному общей формулой (I), то предпочтительным является соединение или его соль, в котором:

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0;

X представляет собой азотсодержащий C_3-C_{10} гетероциклоалкилен;

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

каждый из W и Z независимо представляет собой N или CH;

R_1 представляет собой аминогруппу;

каждый из R_2 и R_3 , которые могут быть одинаковыми или различаться, представляет собой атом водорода, атом галогена, C_1-C_6 алкильную группу, которая может содержать один или несколько заместителей, C_1-C_6 алкоксигруппу, которая может содержать один или несколько заместителей, C_3-C_7 циклоалкильную группу, которая может содержать один или несколько заместителей, C_6-C_{14} ароматическую углеводородную группу, которая может содержать один или несколько заместителей, 4-10-членную моноциклическую или полициклическую ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-3 одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы, которая может содержать один или несколько заместителей, или цианогруппу; и

каждый из R_4 , R_5 , R_6 и R_7 , которые могут быть одинаковыми или различаться, представляет собой атом водорода или C_1-C_6 алкильную группу, которая может содержать один или несколько заместителей.

В этом случае, что касается соединения согласно настоящему изобретению, представленному общей формулой (I), то более предпочтительным является соединение или его соль, в котором:

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0;

X представляет собой азотсодержащий C_3-C_{10} гетероциклоалкилен (в данном случае,

атом азота связан с карбонильной группой $-COY$ в общей формуле (I));

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

каждый из W и Z независимо представляет собой N или CH;

R_1 представляет собой аминогруппу;

каждый из R_2 и R_3 , которые могут быть одинаковыми или различаться, представляет собой атом водорода, атом галогена, C_1 - C_6 алкильную группу, которая может содержать один или несколько заместителей, C_1 - C_6 алкоксигруппу, которая может содержать один или несколько заместителей, C_3 - C_7 циклоалкильную группу, которая может содержать один или несколько заместителей, C_6 - C_{14} ароматическую углеводородную группу, которая может содержать один или несколько заместителей, 4-10-членную моноциклическую или полициклическую ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-3 одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы, которая может содержать один или несколько заместителей, или цианогруппу; и

каждый из R_4 , R_5 , R_6 и R_7 , которые могут быть одинаковыми или различаться, представляет собой атом водорода или C_1 - C_6 алкильную группу, которая может содержать один или несколько заместителей.

Что касается соединения согласно настоящему изобретению, представленному общей формулой (I), то более предпочтительным является соединение или его соль, в котором:

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0;

X представляет собой азетидинилен, пирролидинилен или пиперидинилен;

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

каждый из W и Z независимо представляет собой N или CH;

R_1 представляет собой аминогруппу;

каждый из R_2 и R_3 , которые могут быть одинаковыми или различаться, представляет собой атом водорода, атом галогена, C_1 - C_6 алкильную группу, которая может содержать один или несколько заместителей, C_1 - C_6 алкоксигруппу, которая может содержать один или несколько заместителей, C_3 - C_7 циклоалкильную группу, которая может содержать один или несколько заместителей, C_6 - C_{14} ароматическую углеводородную группу, которая может содержать один или несколько заместителей, 4-10-членную моноциклическую или полициклическую ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-3 одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы, которая может содержать один или несколько заместителей, или цианогруппу; и

каждый из R_4 , R_5 , R_6 и R_7 , которые могут быть одинаковыми или различаться, представляет собой атом водорода или C_1 - C_6 алкильную группу, которая может содержать один или несколько заместителей.

В этом случае, что касается соединения согласно настоящему изобретению, представленному общей формулой (I), то более предпочтительным является соединение или его соль, в котором:

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0;

X представляет собой азетидинилен, пирролидинилен или пиперидинилен (в данном случае, атом азота связан с карбонильной группой $-COY$ в общей формуле (I));

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

каждый из W и Z независимо представляет собой N или CH;

R_1 представляет собой аминогруппу;

каждый из R_2 и R_3 , которые могут быть одинаковыми или различаться, представляет собой атом водорода, атом галогена, C_1 - C_6 алкильную группу, которая может содержать один или несколько заместителей, C_1 - C_6 алкоксигруппу, которая может содержать один или несколько заместителей, C_3 - C_7 циклоалкильную группу, которая может содержать один или несколько заместителей, C_6 - C_{14} ароматическую углеводородную группу, которая может содержать один или несколько заместителей, 4-10-членную моноциклическую или полициклическую ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-3 одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы, которая может содержать один или несколько заместителей, или цианогруппу; и

каждый из R_4 , R_5 , R_6 и R_7 , которые могут быть одинаковыми или различаться, представляет собой атом водорода или C_1 - C_6 алкильную группу, которая может содержать один или несколько заместителей.

Что касается соединения согласно настоящему изобретению, представленному общей формулой (I), то более предпочтительным является соединение или его соль, в котором:

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0;

X представляет собой азетидинилен, пирролидинилен или пиперидинилен;

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

каждый из W и Z независимо представляет собой N или CH;

R_1 представляет собой аминогруппу;

любой из R_2 и R_3 представляет собой атом водорода или C_1 - C_6 алкильную группу, тогда как другой представляет собой атом водорода, атом галогена, C_1 - C_6 алкильную группу, галоген- C_1 - C_6 алкильную группу, C_1 - C_4 алкокси-замещенную C_1 - C_6 алкильную группу, C_1 - C_6 алкоксигруппу, фенильную группу, которая может содержать один или несколько заместителей с атомом галогена, 4-6-членную моноциклическую ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую атом серы, или цианогруппу; и

если Y представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

то каждый из R_4 , R_5 и R_6 , которые могут быть одинаковыми или различаться, представляет собой атом водорода, C_1 - C_6 алкильную группу или C_1 - C_6 алкильную группу, которая замещена аминогруппой, замещенной двумя C_1 - C_6 алкильными группами (C_1 - C_6 алкильные группы могут формировать вместе с атомом азота, к которому эти алкильные группы присоединены, гетероциклоалкильную группу с 4-8-членным кольцом);

если Y представляет собой $-C\equiv C-R_7$,

то R_7 представляет собой атом водорода или C_1 - C_6 алкильную группу.

В этом случае, что касается соединения согласно настоящему изобретению, представленному общей формулой (I), то более предпочтительным является соединение или его соль, в котором:

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0;

X представляет собой азетидинилен, пирролидинилен или пиперидинилен (в данном

случае, атом азота связан с карбонильной группой $-COY$ в общей формуле (I);

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

каждый из W и Z независимо представляет собой N или CH ;

R_1 представляет собой аминогруппу;

любой из R_2 и R_3 представляет собой атом водорода или C_1-C_6 алкильную группу, тогда как другой представляет собой атом водорода, атом галогена, C_1-C_6 алкильную группу, галоген- C_1-C_6 алкильную группу, C_1-C_4 алкокси-замещенную C_1-C_6 алкильную группу, C_1-C_6 алкоксигруппу, фенильную группу, которая может содержать один или несколько заместителей с атомом галогена, 4-6-членную моноциклическую ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую атом серы, или цианогруппу;

и если Y представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

то каждый из R_4 , R_5 и R_6 , которые могут быть одинаковыми или различаться, представляет собой атом водорода, C_1-C_6 алкильную группу или C_1-C_6 алкильную группу, которая замещена аминогруппой, замещенной двумя C_1-C_6 алкильными группами (C_1-C_6 алкильные группы могут формировать вместе с атомом азота, к которому эти алкильные группы присоединены, гетероциклоалкильную группу с 4-8-членным кольцом);

если Y представляет собой $-C\equiv C-R_7$,

то R_7 представляет собой атом водорода или C_1-C_6 алкильную группу.

Что касается соединения согласно настоящему изобретению, представленному общей формулой (I), то более предпочтительным является соединение или его соль, в котором:

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0;

X представляет собой 1,3-азетидинилен, 1,3-пирролидинилен или 1,3-пиперидинилен;

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

если Z представляет собой N , то W представляет собой N , тогда как если Z представляет собой CH , то W представляет собой N или CH ;

R_1 представляет собой аминогруппу;

любой из R_2 и R_3 представляет собой атом водорода или C_1-C_4 алкильную группу, тогда как другой представляет собой атом водорода, атом галогена, C_1-C_4 алкильную группу, галоген- C_1-C_4 алкильную группу, C_1-C_4 алкоксизамещенную C_1-C_4 алкильную группу, C_1-C_4 алкоксигруппу, фенильную группу, которая может содержать один или несколько заместителей с атомом галогена, 4-6-членную моноциклическую ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую атом серы, или цианогруппу;

и если Y представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

то каждый из R_4 , R_5 и R_6 , которые могут быть одинаковыми или различаться, представляет собой атом водорода, C_1-C_6 алкильную группу или C_1-C_6 алкильную группу, которая замещена аминогруппой, замещенной двумя C_1-C_6 алкильными группами (C_1-C_6 алкильные группы могут формировать вместе с атомом азота, к которому эти алкильные группы присоединены, гетероциклоалкильную группу с 4-8-членным кольцом);

если Y представляет собой $-C\equiv C-R_7$,

то R_7 представляет собой атом водорода или C_1 - C_4 алкильную группу.

В этом случае, что касается соединения согласно настоящему изобретению, представленному общей формулой (I), то более предпочтительным является соединение или его соль, в котором:

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0;

X представляет собой 1,3-азетидинилен, 1,3-пирролидинилен или 1,3-пиперидинилен (в данном случае, атом азота связан с карбонильной группой $-COY$ в общей формуле (I));

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

если Z представляет собой N, то W представляет собой N, тогда как если Z представляет собой CH, то W представляет собой N или CH;

R_1 представляет собой аминогруппу;

любой из R_2 и R_3 представляет собой атом водорода или C_1 - C_4 алкильную группу, тогда как другой представляет собой атом водорода, атом галогена, C_1 - C_4 алкильную группу, галоген- C_1 - C_4 алкильную группу, C_1 - C_4 алкоксизамещенную C_1 - C_4 алкильную группу, C_1 - C_4 алкоксигруппу, фенильную группу, которая может содержать один или несколько заместителей с атомом галогена, 4-6-членную моноциклическую ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую атом серы, или цианогруппу; и

если Y представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

то каждый из R_4 , R_5 и R_6 , которые могут быть одинаковыми или различаться, представляет собой атом водорода, C_1 - C_6 алкильную группу или C_1 - C_6 алкильную группу, которая замещена аминогруппой, замещенной двумя C_1 - C_6 алкильными группами (C_1 - C_6 алкильные группы могут формировать вместе с атомом азота, к которому эти алкильные группы присоединены, гетероциклоалкильную группу с 4-8-членным кольцом);

если Y представляет собой $-C\equiv C-R_7$,

то R_7 представляет собой атом водорода или C_1 - C_4 алкильную группу.

Что касается соединения согласно настоящему изобретению, представленному общей формулой (I), то более предпочтительным является соединение или его соль, в котором:

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0;

X представляет собой 1,3-азетидинилен, 1,3-пирролидинилен или 1,3-пиперидинилен;

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

если Z представляет собой N, то W представляет собой N, тогда как если Z представляет собой CH, то W представляет собой N или CH;

R_1 представляет собой аминогруппу;

любой из R_2 и R_3 представляет собой атом водорода или метильную группу, тогда как другой представляет собой атом водорода, атом галогена, метильную группу, трифторметильную группу, метоксиэтильную группу, метоксигруппу, фенильную группу, 4-хлорфенильную группу, 2-тиенильную группу или цианогруппу; и

если Y представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

то каждый из R_4 , R_5 и R_6 , которые могут быть одинаковыми или различаться, представляет собой атом водорода, метильную группу, диметиламинометильную группу, метилэтиламинометильную группу, диэтиламинометильную группу, метилизопропиламинометильную группу, 1-пиперидинилметильную группу или 1-пирролидинилметильную группу;

если Y представляет собой $-C\equiv C-R_7$,

то R_7 представляет собой метильную группу.

В этом случае, что касается соединения согласно настоящему изобретению, представленному общей формулой (I), то более предпочтительным является соединение или его соль, в котором:

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0;

X представляет собой 1,3-азетидинилен, 1,3-пирролидинилен или 1,3-пиперидинилен (в данном случае, атом азота связан с карбонильной группой $-COY$ в общей формуле (I));

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

если Z представляет собой N , то W представляет собой N , тогда как если Z представляет собой CH , то W представляет собой N или CH ;

R_1 представляет собой аминогруппу;

любой из R_2 и R_3 представляет собой атом водорода или метильную группу, тогда как другой представляет собой атом водорода, атом галогена, метильную группу, трифторметильную группу, метоксиэтильную группу, метоксигруппу, фенильную группу, 4-хлорфенильную группу, 2-тиенильную группу или цианогруппу; и

если Y представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

то каждый из R_4 , R_5 и R_6 , которые могут быть одинаковыми или различаться, представляет собой атом водорода, метильную группу, диметиламинометильную группу, метилэтиламинометильную группу, диэтиламинометильную группу, метилизопропиламинометильную группу, 1-пиперидинилметильную группу или 1-пирролидинилметильную группу;

если Y представляет собой $-C\equiv C-R_7$,

то R_7 представляет собой метильную группу.

Что касается соединения согласно настоящему изобретению, представленному общей формулой (I), то более предпочтительным является соединение или его соль, в котором:

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0;

R_1 представляет собой аминогруппу;

любой из R_2 и R_3 представляет собой атом водорода или метильную группу, тогда как другой представляет собой атом водорода, атом галогена, трифторметильную группу, метоксиэтильную группу, фенильную группу, 2-тиенильную группу или цианогруппу;

(1) если Z представляет собой N , и W представляет собой N ,

то X представляет собой 1,3-пиперидинилен, и

Y представляет собой винильную группу;

(2) если Z представляет собой CH , и W представляет собой N ,

то X представляет собой 1,3-пирролидинилен или 1,3-пиперидинилен,

Y представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ или $-C\equiv C-(R_7)$, и

если Y представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

то каждый из R_4 , R_5 и R_6 , которые могут быть одинаковыми или различаться,
 5 представляет собой атом водорода, метильную группу, диметиламинометильную группу, метилэтиламинометильную группу, диэтиламинометильную группу, метилизопропиламинометильную группу, 1-пиперидинилметильную группу или 1-пирролидинилметильную группу,

если Y представляет собой $-C\equiv C-(R_7)$,

10 то R_7 представляет собой метильную группу; и

(3) если Z представляет собой CH, и W представляет собой CH,
 то X представляет собой 1,3-азетидинилен или 1,3-пирролидинилен,
 Y представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$, и

каждый из R_4 , R_5 и R_6 , которые могут быть одинаковыми или различаться,
 15 представляет собой атом водорода, диметиламинометильную группу, метилэтиламинометильную группу, диэтиламинометильную группу, метилизопропиламинометильную группу, 1-пиперидинилметильную группу или 1-пирролидинилметильную группу.

В этом случае, что касается соединения согласно настоящему изобретению,
 20 представленному общей формулой (I), то более предпочтительным является соединение или его соль, в котором:

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0;

25 R_1 представляет собой аминогруппу;

любой из R_2 и R_3 представляет собой атом водорода или метильную группу, тогда как другой представляет собой атом водорода, атом галогена, трифторметильную группу, метоксиэтильную группу, фенильную группу, 2-тиенильную группу или цианогруппу;

30 (1) если Z представляет собой N, и W представляет собой N,

то X представляет собой 1,3-пиперидинилен (в данном случае, атом азота связан с карбонильной группой $-COY$ в общей формуле (I)), и

Y представляет собой винильную группу;

(2) если Z представляет собой CH, и W представляет собой N,

35 то X представляет собой 1,3-пирролидинилен или 1,3-пиперидинилен (в данном случае, атом азота связан с карбонильной группой $-COY$ в общей формуле (I)),

Y представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ или $-C\equiv C-(R_7)$, и

если Y представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

40 то каждый из R_4 , R_5 и R_6 , которые могут быть одинаковыми или различаться, представляет собой атом водорода, метильную группу, диметиламинометильную группу, метилэтиламинометильную группу, диэтиламинометильную группу, метилизопропиламинометильную группу, 1-пиперидинилметильную группу или 1-пирролидинилметильную группу,

45 если Y представляет собой $-C\equiv C-(R_7)$,

то R_7 представляет собой метильную группу; и

(3) если Z представляет собой CH, и W представляет собой CH,

X представляет собой 1,3-азетидинилен или 1,3-пирролидинилен (в данном случае,

атом азота связан с карбонильной группой -COY в общей формуле (I),

Y представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$, и

каждый из R_4 , R_5 и R_6 , которые могут быть одинаковыми или различаться,

представляет собой атом водорода, диметиламинометильную группу,

метилэтиламинометильную группу, диэтиламинометильную группу,

метилизопропиламинометильную группу, 1-пиперидинилметильную группу или 1-

пирролидинилметильную группу.

Что касается соединения согласно настоящему изобретению, представленному общей формулой (I), то более предпочтительным является соединение или его соль, в котором:

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0;

X представляет собой 1,3-пиперидинилен;

Y представляет собой винильную группу;

Z представляет собой CH;

W представляет собой N;

R_1 представляет собой аминогруппу; и

любой из R_2 и R_3 представляет собой атом водорода, тогда как другой представляет собой атом водорода, атом галогена или цианогруппу.

В этом случае, что касается соединения согласно настоящему изобретению, представленному общей формулой (I), то более предпочтительным является соединение или его соль, в котором:

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0;

X представляет собой 1,3-пиперидинилен (в данном случае, атом азота связан с карбонильной группой -COY в общей формуле (I));

Y представляет собой винильную группу;

Z представляет собой CH;

W представляет собой N;

R_1 представляет собой аминогруппу; и

любой из R_2 и R_3 представляет собой атом водорода, тогда как другой представляет собой атом водорода, атом галогена или цианогруппу.

Что касается соединения согласно настоящему изобретению, представленному общей формулой (I), то более предпочтительным является соединение или его соль, в котором:

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0;

X представляет собой 1,3-пиперидинилен;

Y представляет собой винильную группу;

Z представляет собой CH;

W представляет собой N;

R_1 представляет собой аминогруппу; и

любой из R_2 и R_3 представляет собой атом водорода, тогда как другой представляет собой атом водорода или атом галогена.

В этом случае, что касается соединения согласно настоящему изобретению, представленному общей формулой (I), то более предпочтительным является соединение или его соль, в котором:

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0;

X представляет собой 1,3-пиперидинилен (в данном случае, атом азота связан с карбонильной группой -COY в общей формуле (I));

Y представляет собой винильную группу;

5 Z представляет собой CH;

W представляет собой N;

R₁ представляет собой аминогруппу; и

любой из R₂ и R₃ представляет собой атом водорода, тогда как другой представляет собой атом водорода или атом галогена.

10 Конкретные примеры соединения согласно настоящему изобретению включают в себя соединения, полученные в описанных ниже примерах; однако соединение согласно настоящему изобретению, как предполагается, не ограничивается указанными соединениями.

15 Подходящие примеры соединения согласно настоящему изобретению включают в себя следующие соединения:

(1) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 1)

(2) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5-бромбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 2)

20 (3) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5-(тиофен-2-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 3)

(4) (R)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-метакрилоилпиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 4)

25 (5) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 5)

(6) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5-цианбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 6)

(7) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 7)

30 (8) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5-(2-метоксиэтил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 8)

(9) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(оксазоло[4,5-b]пиримидин-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 9)

35 (10) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(4-метилбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 10)

(11) (R)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-метакрилоилпиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 11)

(12) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 12)

40 (13) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 13)

(14) (R,E)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 14)

45 (15) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 15)

(16) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(этил(метил)амино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение

примера 16)

(17) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диэтиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 17)

5 (18) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(изопропил(метил)амино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 18)

10 (19) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 19)

(20) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 20)

15 (21) (R,E)-4-амино-N-(5-(тиофен-2-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 21)

(22) (R)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 22)

20 (23) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5,6-диметилбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 23)

(24) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 24)

(25) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 25)

25 (26) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(3-метилбут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 26)

(27) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 27)

30 (28) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-(тиофен-2-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 28)

(29) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-метилбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 29)

35 (30) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 30)

(31) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-(4-хлорфенил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 31)

40 (32) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 32)

(33) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(этил(метил)амино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 33)

45 (34) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диэтиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пирролидин-3-карбоксамид (соединение примера 34)

(35) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(изопропил(метил)амино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение

примера 35)

(36) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 36)

5 (37) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 37)

(38) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 38)

10 (39) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-цианбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 39)

(40) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-(2-метоксиэтил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 40)

15 (41) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 41)

(42) (R,E)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 42)

20 (43) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 43)

(44) (R,E)-4-амино-N-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 44)

25 (45) 1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 45)

(46) 7-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 46)

(47) (E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 47)

30 (48) (R)-7-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 48)

(49) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 49)

35 (50) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(этил(метил)амино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 50)

(51) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(диэтиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 51)

40 (52) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(изопропил(метил)амино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 52)

45 (53) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 53)

(54) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение

примера 54)

(55) (R)-7-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 55)

5 (56) (R,E)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 56)

(57) (R,E)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(этил(метил)амино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 57)

10 (58) (R,E)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(диэтиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 58)

15 (59) (R,E)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(изопропил(метил)амино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 59)

(60) (R,E)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 60)

20 (61) (R,E)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 61)

(64) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(7-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 64)

25 (65) (S)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 65)

(66) 1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)метил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 66)

(67) 1-((1-акрилоилпиперидин-3-ил)метил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 67)

30 (68) 1-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)метил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 68)

(69) 1-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 69)

35 (70) 1-((1-акрилоилазетидин-3-ил)метил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 70)

(71) 1-((1S,4S)-4-акриламидоциклогексил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 71)

(72) 1-((1R,4R)-4-акриламидоциклогексил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 72)

40 (73) (S,E)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 73)

(74) 1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 74)

45 (75) 1-((1-акрилоилазетидин-3-ил)метил)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 75)

(76) 1-((1-акрилоилазетидин-3-ил)метил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 76)

(77) 1-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)метил)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 77)

(78) 1-((1S,4S)-4-акриламидоциклогексил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 78)

5 (79) 1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 79)

(80) 1-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)метил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 80)

10 (81) 1-((1S,4S)-4-акриламидоциклогексил)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 81)

(82) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 82)

(83) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 83)

15 (84) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 84)

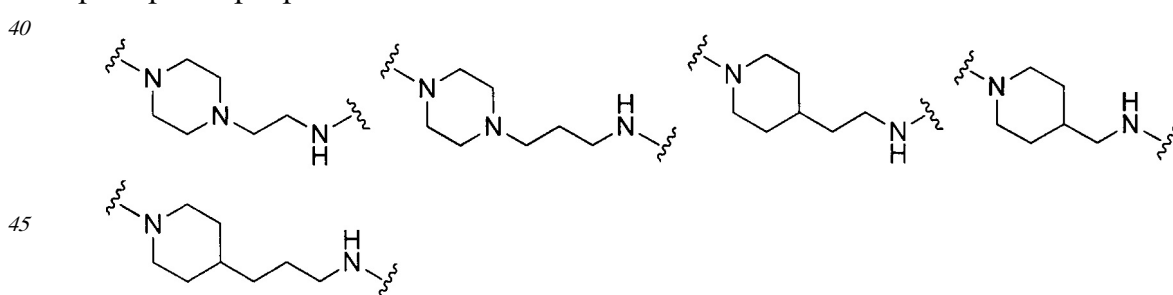
(85) 1-(3-акриламидопропил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 85)

20 (86) 1-(2-акриламидоэтил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 86).

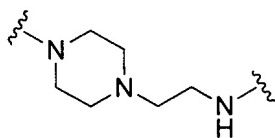
Соединение-зонд согласно настоящему изобретению включает в себя детектируемую метку или аффинный маркер, которые могут быть объединены с соединением согласно настоящему изобретению, и линкер. Такой линкер связывает соединение согласно настоящему изобретению с меткой или маркером.

25 Особых ограничений для детектируемой метки или аффинного маркера не существует при условии, что метка или аффинный маркер могут обнаруживать связывание зонда согласно настоящему изобретению с ВТК; однако желательно, когда метка или аффинный маркер содержат функциональную группу, способную связываться с линкерным элементом посредством, например, алкилирования или амидирования. В
30 качестве люминофоров предпочтительно используют, например, BODIPY™ FL, BODIPY™ R6G, BODIPY™ TMR, BODIPY™ 581/591 и BODIPY™ TR, а в качестве линкера используют, например, биотин. Более предпочтительно используют BODIPY™ FL и биотин.

Линкер особо не ограничен при условии, что линкер представляет собой часть,
35 которая связывает метку или маркер с соединением согласно настоящему изобретению. Однако, желательно, когда линкер имеет подходящую длину, свойства, которые существенно бы не влияют на соединение согласно настоящему изобретению, и функциональную группу, которая может удлинять метку или маркер. Предпочтительные
40 примеры маркера включают в себя:



и более предпочтительный пример представляет собой:



5

Предпочтительные примеры зонда согласно настоящему изобретению включают в себя 4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1-((R)-1-((E)-4-(4-(2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-
 10 оксигексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамидо)этил)пиперазин-1-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид и (R,E)-7-(3-((2-(4-(4-(3-(4-амино-3-(бензо[d]оксазол-2-илкарбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)этил)амино)-3-оксопропил)-5,5-дифтор-1,3-диметил-5H-дипирроло[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]диазаборинин-4-иум-5-уид.

10

Состояние связывания соединения согласно настоящему изобретению с ВТК может быть обнаружено или количественно проанализировано путем совместной обработки зондом согласно настоящему изобретению, например, образца крови или селезенки, или путем совместной обработки зондом клеточного экстракта, полученного, например, из крови или селезенки. Для обнаружения или количественного анализа могут быть использованы, например, биохимические методики (например, люминесценция и флуоресценция).

15

Далее разъяснен способ получения соединения, относящегося к настоящему изобретению.

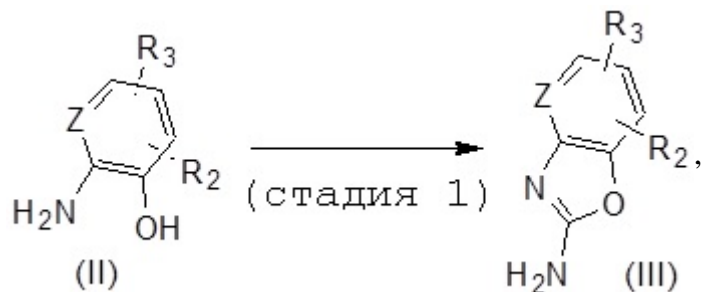
20

Соединение (I) согласно настоящему изобретению может быть получено, например, посредством описанного ниже способа получения или посредством способа, раскрытого в разделе «Примеры». Однако способ получения соединения (I) согласно настоящему изобретению не предусматривает его ограничение указанными примерами реакций.

25

Способ получения 1

30



35

где Z, R₂ и R₃ соответственно характеризуются теми же значениями, что и определенные выше.

(стадия 1) Данная стадия представляет собой способ синтеза бензоксазольного соединения, представленного общей формулой (III), из аминофенола, представленного общей формулой (II).

40

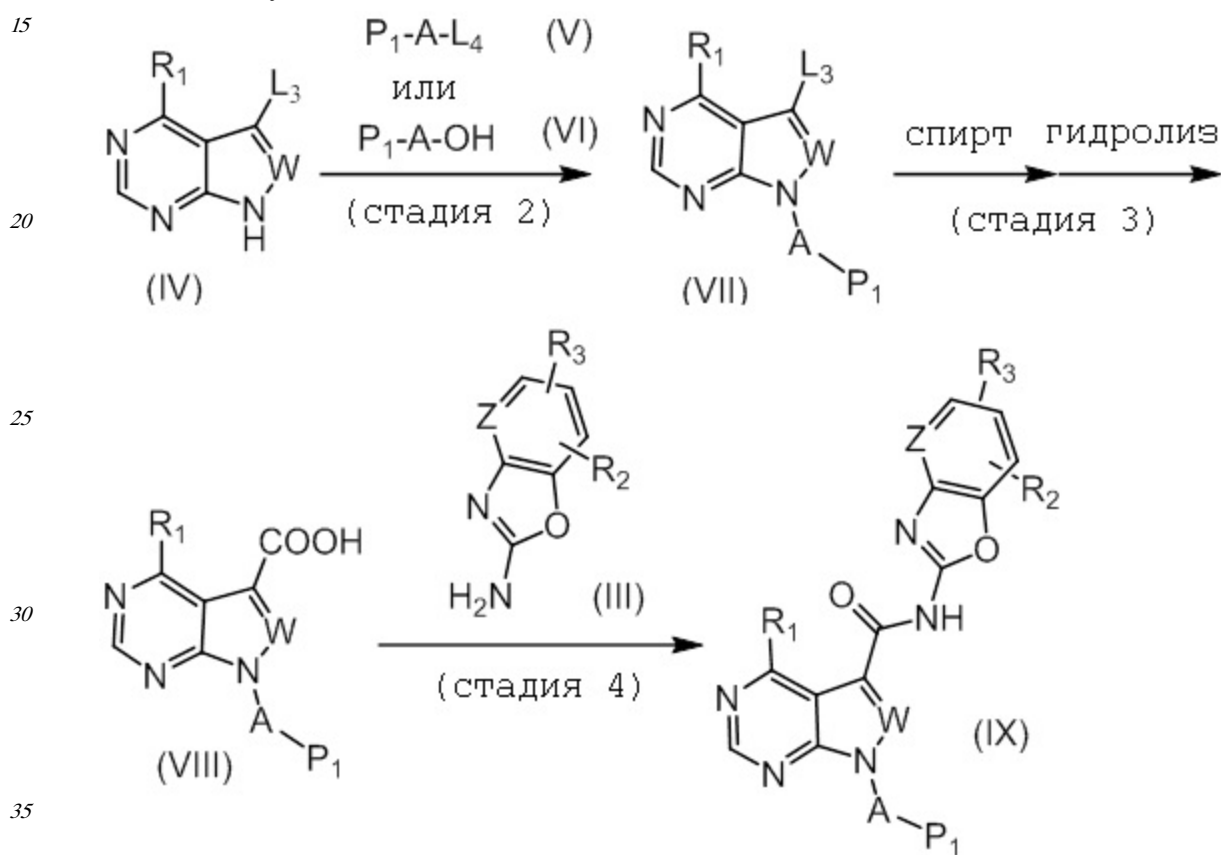
Примеры использованного реагента включают в себя цианосоединения, такие как бромциан, хлорциан, йодциан и 1,1-карбонимидоилбис-1H-имидазол. Реакцию проводят с использованием от 0,5 до 5 моль, и предпочтительно 0,9 до 1,5 моль, цианосоединения по отношению к 1 молью соединения, представленного общей формулой (II). При этом, что касается рассматриваемого цианосоединения, то может быть использован коммерчески доступный продукт, или цианосоединение может быть получено известным способом. Используемый в реакции растворитель может представлять собой любой растворитель при условии, что он не оказывает отрицательного влияния на реакцию, и, например, используют спирты (например, метанол и этанол), углеводороды (например,

45

бензол, толуол и ксилол), галогенированные углеводороды (например, метиленхлорид, хлороформ и 1,2-дихлорэтан), нитрилы (например, ацетонитрил), эфиры (например, диметоксиэтан и тетрагидрофуран), апротонные полярные растворители (например, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид и гексаметилфосфорамида), воду или их смеси. Время реакции составляет от 0,1 до 100 часов, и предпочтительно от 0,5 до 24 часов. Температура реакции составляет от 0°C до 120°C, и предпочтительно от 0°C до 90°C.

Соединение, представленное общей формулой (III), которое может быть получено без дополнительной очистки, выделяют и очищают известными способами выделения и очистки, например, путем концентрирования, концентрирования в условиях пониженного давления, кристаллизации, экстрагирования растворителями, повторного осаждения и хроматографии, или оно может быть использовано в следующей стадии без выделения и очистки.

Способ получения 2



где каждый из L₃ и L₄ представляет собой уходящую группу; P₁ представляет собой защитную группу аминогруппы, содержащейся в А; и W, А, Y, Z, R₁, R₂ и R₃ соответственно характеризуются теми же значениями, что и определенные выше.

(стадия 2) Данная стадия представляет собой способ получения соединения, представленного общей формулой (VII), с использованием соединения, представленного общей формулой (IV), и соединения, представленного общей формулой (V) или общей формулой (VI).

Если в качестве алкилирующего реагента используют соединение, представленное общей формулой (V), то соединение, представленное общей формулой (VII), может быть получено в присутствии основания. В общей формуле (V), L₄ представляет собой уходящую группу, например, атом хлора, атом брома, атом йода, сложный эфир метансульфоновой кислоты или сложный эфир пара-толуолсульфоновой кислоты, и

может быть использован коммерчески доступный продукт, или соединение может быть получено известным способом. Соединение, представленное общей формулой (V), может быть использовано в количестве от 1 до 10 моль, и предпочтительно от 1 до 5 моль, по отношению к 1 молю соединения, представленному общей формулой (IV).

5 Примеры основания включают в себя неорганические основания, такие как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид цезия, гидрид натрия и гидрид калия; и органические амины, такие как триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, пиридин, 4-(N,N-диметиламино)пиридин, лутидин и коллидин. Что касается количества
10 используемого основания, то оно может быть использовано в количестве от 1 до 100 моль, и предпочтительно от 2 до 10 моль, по отношению к 1 молю соединения, представленному общей формулой (IV).

Что касается растворителя, то по отдельности или в виде смесей могут быть использованы, например, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид,
15 диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, N-метилпирролидин-2-он и ацетонитрил. Время реакции составляет от 0,1 до 100 часов, и предпочтительно от 0,5 до 24 часов. Температура реакции составляет от 0°C до температуры закипания растворителя, и предпочтительно от 0°C до 100°C.

При использовании в качестве алкилирующего реагента соединения общей формулы
20 (VI), соединение, представленное общей формулой (VII), может быть получено с использованием реакции Мицунобу. Обычно, данный процесс может проводиться известным способом (например, Chemical Reviews, Vol. 109, p. 2551, 2009), и, например, процесс может проводиться в присутствии реагента Мицунобу и фосфинового реагента в растворителе, который не оказывает отрицательного влияния на реакцию. Способ
25 согласно настоящему изобретению обычно осуществляют с использованием соединения, представленного общей формулой (VI), в количестве 1 до 10 моль, и предпочтительно 1 до 5 моль, по отношению к 1 молю соединения, представленному общей формулой (IV).

Примеры реагента Мицунобу включают в себя диэтилазодикарбоксилат и
30 диизопропилазодикарбоксилат. Что касается количества используемого реагента Мицунобу, то способ осуществляют с использованием реагента в количестве 1 до 10 моль, и предпочтительно 1 до 5 моль, по отношению к 1 молю соединения, представленному общей формулой (IV).

Примеры фосфинового реагента включают в себя трифенилфосфин и
35 трибутилфосфин. Что касается фосфинового реагента, то способ осуществляют с использованием реагента в количестве 1 до 10 моль, и предпочтительно 1 до 5 моль, по отношению к 1 молю соединения, представленному общей формулой (IV).

Реакционный растворитель особо не ограничен при условии, что реакционный растворитель не прерывает реакцию; тем не менее, подходящими являются, например,
40 толуол, бензол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидинон, диметилсульфоксид или смеси этих растворителей.

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

45 Соединение, представленное общей формулой (VII), которое может быть получено без дополнительной очистки, выделяют и очищают известными способами выделения и очистки, например, путем концентрирования, концентрирования в условиях пониженного давления, кристаллизации, экстрагирования растворителями, повторного

осаждения и хроматографии, или оно может быть использовано на следующей стадии без выделения и очистки.

(стадия 3) Данная стадия представляет собой способ получения соединения, представленного общей формулой (VIII), путем осуществления взаимодействия соединения, представленного общей формулой (VII), например, с переходным металлом и необязательно основанием в атмосфере монооксида углерода в присутствии спирта в растворителе, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию.

В общей формуле (VII), представленная L_3 уходящая группа представляет собой атом брома или атом йода, и что касается рассматриваемого соединения, то может быть использован коммерчески доступный продукт, или соединение может быть получено известным способом.

В данном способе, давление монооксида углерода обычно составляет от 1 атмосферы до 10 атмосфер, и предпочтительно от 1 атмосферы до 5 атмосфер. Что касается количества используемого спиртового соединения, то соединение может быть использовано в количестве 1 до 10 моль, и предпочтительно 1 до 5 моль, по отношению к 1 молю соединения, представленному общей формулой (VII). Примеры спиртового соединения включают в себя метанол, этанол, пропанол, изопропиловый спирт, диэтиламиноэтанол, изобутанол, 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, 3-морфолинопропанол и диэтиламинопропанол.

Катализатор на основе переходного металла, который может быть использован в данном способе, представляет собой, например, палладиевый катализатор (например, ацетат палладия, трис(дибензилиденацетон)дипалладий, дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) или комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) и дихлорметана), и, при необходимости, к нему добавлен лиганд (например, трифенилфосфин, ксантофос или три-трет-бутилфосфин). Количество используемого катализатора на основе переходного металла может варьировать в зависимости от вида катализатора; однако обычно используемое количество составляет от 0,0001 до 1 моль, и предпочтительно от 0,001 до 0,5 моль, по отношению к 1 молю соединения, представленному общей формулой (VII). Количество используемого лиганда обычно составляет от 0,0001 до 4 моль, и предпочтительно от 0,01 до 2 моль, по отношению к 1 молю соединения, представленному общей формулой (VII).

Кроме того, при необходимости, к реакционной смеси может быть добавлено основание. Примеры основания включают в себя органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, лутидин, коллидин, 4-диметиламинопиридин, N-метилморфолин, трет-бутират калия, трет-бутират натрия, метилат натрия, этилат натрия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия и бутиллитий; и неорганические основания, такие как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия и гидрид натрия. Количество используемого основания обычно составляет от 0,1 до 50 моль, и предпочтительно 1 до 20 моль, по отношению к 1 молю соединения, представленному общей формулой (VII).

Реакционный растворитель особо не ограничен при условии, что реакционный растворитель не прерывает реакцию, и его примеры включают в себя углеводороды (например, бензол, толуол и ксилол), нитрилы (например, ацетонитрил), эфиры (например, диметоксиэтан, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан), спирты (например, метанол и этанол), апротонные полярные растворители (например, диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидинон, диметилсульфоксид и гексаметилфосфорамид), воду или их смеси. Время реакции составляет от 0,1 до 100 часов, и предпочтительно

от 0,5 до 24 часов. Температура реакции составляет от 0°C до температуры закипания растворителя, и предпочтительно от 0°C до 150°C.

При условии получения смеси соединения-карбоновой кислоты (VIII) и сложноэфирной формы, соответствующей используемому спирту, после этой реакции проводят реакцию гидролиза для преобразования смеси в соединение, представленное общей формулой (VIII). Гидролиз проводят с использованием основания, и его примеры включают в себя органические основания, такие как диэтиламин, диизопропиламин, трет-бутират калия, трет-бутират натрия, метилат натрия, этилат натрия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия и бутиллитий; и неорганические основания, такие как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и гидроксид натрия.

Реакционный растворитель особо не ограничен при условии, что реакционный растворитель не прерывает реакцию, и его примеры включают в себя углеводороды (например, бензол, толуол и ксилол), нитрилы (например, ацетонитрил), эфиры (например, диметоксиэтан, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан), спирты (например, метанол и этанол), апротонные полярные растворители (например, диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидинон, диметилсульфоксид и гексаметилфосфорамид), воду или их смеси. Время реакции составляет от 0,1 до 100 часов, и предпочтительно от 0,5 до 24 часов. Температура реакции составляет от 0°C до температуры закипания растворителя, и предпочтительно от 0°C до 150°C.

Соединение, представленное общей формулой (VIII), которое может быть получено без дополнительной очистки, выделяют и очищают известными способами выделения и очистки, например, путем концентрирования, концентрирования в условиях пониженного давления, кристаллизации, экстрагирования растворителями, повторного осаждения и хроматографии, или оно может быть использовано на следующей стадии без выделения и очистки.

(стадия 4) Данная стадия представляет собой способ получения соединения, представленного общей формулой (IX), путем проведения реакции амидирования с использованием соединений, представленных общей формулой (VIII) и общей формулой (III).

Способ проводят с использованием соединения общей формулы (III) в количестве от 0,5 до 10 моль, и предпочтительно 1 до 3 моль, по отношению к 1 молью соединения, представленному общей формулой (VIII), в присутствии соответствующего конденсирующего агента или активатора, такого как реагент амидирования.

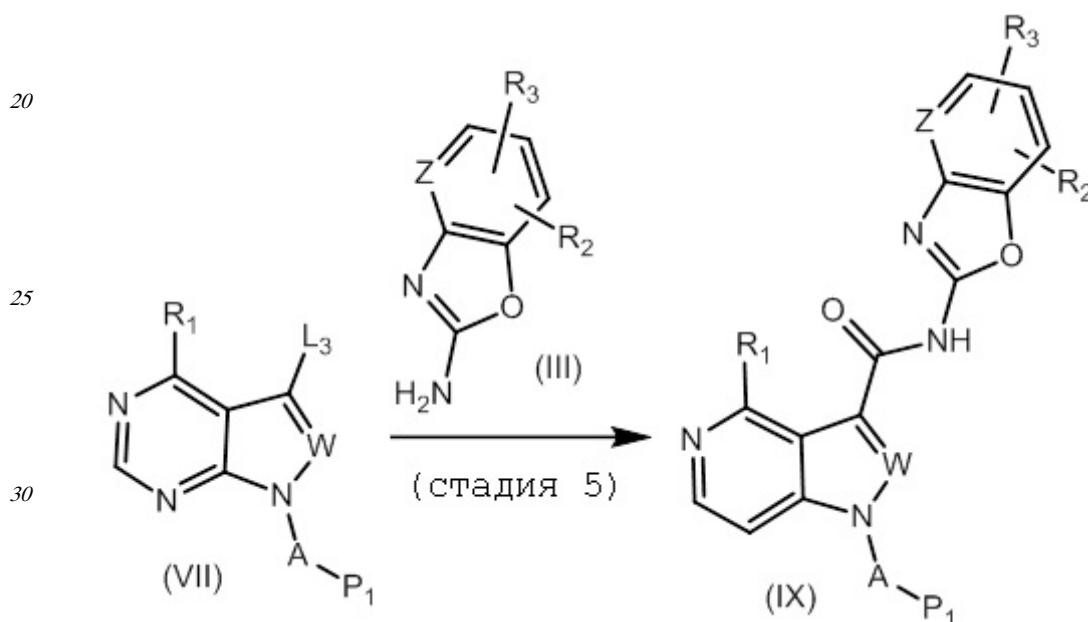
Реакционный растворитель особо не ограничен при условии, что реакционный растворитель не прерывает реакцию, и подходящими являются, например, изопропанол, трет-бутиловый спирт, толуол, бензол, метиленхлорид, хлороформ, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидинон, диметилсульфоксид или смеси этих растворителей. Температура реакции обычно составляет от -78°C до 200°C, и предпочтительно от 0°C до 50°C. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 3 суток, и предпочтительно от 5 минут до 10 часов.

Примеры конденсирующего агента и активатора включают в себя азид дифенилфосфорной кислоты, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, бензотриазол-1-илокси-трисдиметиламинофосфониевую соль, хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолина, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, комбинацию 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида и 1-гидроксibenзотриазола, хлорид 2-хлор-1,3-диметилимидазолия, гексафторфосфат O-(7-азабензотриазо-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилгексаурония, 1,1-карбонилдимидазол и имид N-гидроксисукциновой кислоты.

Кроме того, что касается описанной выше реакции, то при необходимости может быть добавлено основание. Примеры основания включают в себя органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, лутидин, коллидин, 4-диметиламинопиридин, трет-бутират калия, трет-бутират натрия, метилат натрия, этилат натрия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия, диазабициклоундецен, диазабициклононен и бутиллитий; и неорганические основания, такие как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия и гидрид натрия. Добавляемое количество составляет 1 до 100 моль, и предпочтительно 1 до 10 моль, по отношению к 1 молю соединения, представленному общей формулой (VIII).

Соединение, представленное общей формулой (IX), которое может быть получено без дополнительной очистки, выделяют и очищают известными способами выделения и очистки, например, путем концентрирования, концентрирования в условиях пониженного давления, кристаллизации, экстрагирования растворителями, повторного осаждения и хроматографии, или оно может быть использовано при получении соединения (I) согласно настоящему изобретению без выделения и очистки.

Способ получения 3



где L_3 представляет собой уходящую группу; и W , A , Y , Z , P_1 , R_1 , R_2 и R_3 соответственно характеризуются теми же значениями, что и определенные выше.

(стадия 5) Данная стадия представляет собой способ получения соединения, представленного общей формулой (IX), путем осуществления взаимодействия соединения, представленного общей формулой (VII), например, с переходным металлом и необязательно основанием в атмосфере монооксида углерода в присутствии соединения (III) в растворителе, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию.

В общей формуле (VII), представленная L_3 уходящая группа представляет собой атом брома или атом йода, и может быть использован коммерчески доступный продукт, или рассматриваемое соединение может быть получено известным способом.

В данном способе, давление монооксида углерода составляет от 1 атмосферы до 10 атмосфер, и предпочтительно от 1 атмосферы до 5 атмосфер.

Катализатор на основе переходного металла, который может быть использован в данном способе, представляет собой, например, палладиевый катализатор (например, ацетат палладия, трис(дибензилиденацетон)дипалладий, дихлорид бис(трифенилфосфин)

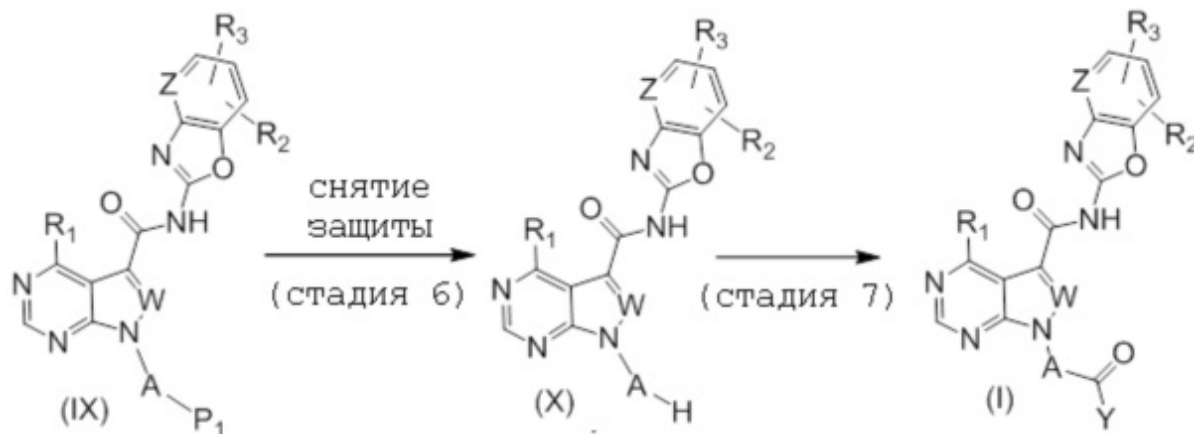
палладия (II) и комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) и дихлорметана, и, при необходимости, к нему добавляют лиганд (например, трифенилфосфин, ксантифос или три-трет-бутилфосфин). Количество используемого катализатора на основе переходного металла может варьировать в зависимости от вида катализатора; однако обычно используемое количество составляет от 0,0001 до 1 моль, и предпочтительно от 0,001 до 0,5 моль, по отношению к 1 молю соединения, представленному общей формулой (IX). Количество используемого лиганда обычно составляет от 0,0001 до 4 моль, и предпочтительно от 0,01 до 2 моль, по отношению к 1 молю соединения, представленному общей формулой (VII).

Кроме того, что касается описанной выше реакции, то при необходимости может быть добавлено основание. Примеры основания включают в себя органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, лутидин, коллидин, 4-диметиламинопиридин, N-метилморфолин, трет-бутират калия, трет-бутират натрия, метилат натрия, этилат натрия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия и бутиллитий; и неорганические основания, такие как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия и гидрид натрия. Количество используемого основания обычно составляет от 0,1 до 50 моль, и предпочтительно 1 до 20 моль, по отношению к 1 молю соединения, представленному общей формулой (VII).

Реакционный растворитель особо не ограничен при условии, что реакционный растворитель не прерывает реакцию, и его примеры включают в себя углеводороды (например, бензол, толуол и ксилол), нитрилы (например, ацетонитрил), эфиры (например, диметоксиэтан, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан), спирты (например, метанол и этанол), апротонные полярные растворители (например, диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидинон, диметилсульфоксид и гексаметилфосфорамид), воду или их смеси. Время реакции составляет от 0,1 до 100 часов, и предпочтительно от 0,5 до 24 часов. Температура реакции составляет от 0°C до температуры закипания растворителя, и предпочтительно от 0°C до 150°C.

Соединение, представленное общей формулой (IX), которое может быть получено без дополнительной очистки, выделяют и очищают известными способами выделения и очистки, например, путем концентрирования, концентрирования в условиях пониженного давления, кристаллизации, экстрагирования растворителями, повторного осаждения и хроматографии, или оно может быть использовано при получении соединения (I) согласно настоящему изобретению без выделения и очистки.

Способ получения 4



где P₁, A, X, Y, Z, R₁, R₂ и R₃ соответственно характеризуются теми же значениями, что и определенные выше.

(стадия 6) Данная стадия представляет собой способ получения соединения, представленного общей формулой (X), путем снятия защиты с аминокруппы соединения, представленного общей формулой (IX). Снятие защитных групп обычно может проводиться известным способом, например, способом, описанным в Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & sons (1981), или эквивалентным способом. Примером защитной группы является трет-бутилоксакарбонил. В том случае, когда в качестве защитной группы используют трет-бутилоксикарбонильную группу, предпочтительно снятие защитных групп в кислых условиях, и примеры кислоты включают в себя соляную кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, серную кислоту, метансульфоновую кислоту и тозилловую кислоту. В качестве альтернативы, также предпочтительно снятие защитных групп с использованием кислоты Льюиса, и ее примеры включают в себя триметилсилилийод и комплекс трифторида бора и диэтилового эфира. Количество используемой кислоты предпочтительно составляет 1 до 100 моль по отношению к 1 молю соединения (IX).

Используемый в реакции растворитель может представлять собой любой растворитель при условии, что он не оказывает отрицательного влияния на реакцию, и используют, например, спирты (например, метанол), углеводороды (например, бензол, толуол и ксилол), галогенированные углеводороды (например, метиленхлорид, хлороформ и 1,2-дихлорэтан), нитрилы (например, ацетонитрил), эфиры (например, диметоксиэтан и тетрагидрофуран), апротонные полярные растворители (например, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид и гексаметилфосфорамид) или их смеси. Время реакции составляет от 0,1 до 100 часов, и предпочтительно от 0,5 до 24 часов. Температура реакции составляет от 0°C до 120°C, и предпочтительно от 0°C до 90°C.

Соединение, представленное общей формулой (X), которое может быть получено без дополнительной очистки, выделяют и очищают известными способами выделения и очистки, например, путем концентрирования, концентрирования в условиях пониженного давления, кристаллизации, экстрагирования растворителями, повторного осаждения и хроматографии, или оно может быть использовано в последующем способе без выделения и очистки.

(стадия 7) Данная стадия представляет собой способ получения соединения согласно настоящему изобретению, представленного общей формулой (I), путем проведения реакции амидирования между соединением, представленным общей формулой (X), и карбоновой кислотой, представленной Y-COOH, или галогенангидридом, представленным Y-C(=O)-L (где L представляет собой атом хлора или атом брома).

При использовании в качестве реагента амидирования карбоновой кислоты, представленной Y-COOH, реакцию амидирования проводят с применением от 0,5 до 10 моль, и предпочтительно 1 до 3 моль, карбоновой кислоты по отношению к 1 молю соединения, представленному общей формулой (X), в присутствии соответствующего конденсирующего агента. При этом, что касается рассматриваемой карбоновой кислоты, то может быть использован коммерчески доступный продукт, или карбоновая кислота может быть получена известным способом.

Реакционный растворитель особо не ограничен при условии, что реакционный растворитель не прерывает реакцию, и подходящим является, например, изопропанол, трет-бутиловый спирт, толуол, бензол, метиленхлорид, хлороформ, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидинон, диметилсульфоксид или смеси этих растворителей. Температура реакции обычно составляет от -78°C до 200°C, и предпочтительно от 0°C до 50°C. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 3 суток, и предпочтительно от 5 минут до 10 часов.

Примеры конденсирующего агента включают в себя азид дифенилфосфорной кислоты, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, соль бензотриазол-1-илокси-трисдиметиламинофосфония, хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолина, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, комбинацию 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида и 1-гидроксибензотриазола, хлорид 2-хлор-1,3-диметилимидазолия и гексафторфосфат O-(7-азабензотриазо-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилгексаурония.

Кроме того, что касается реакции, то при необходимости может быть добавлено основание. Примеры основания включают в себя органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, лутидин, коллидин, 4-диметиламинопиридин, трет-бутират калия, трет-бутират натрия, метилат натрия, этилат натрия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия и бутиллитий; и неорганические основания, такие как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия и гидрид натрия. Добавляемое количество составляет 1 до 100 моль, и предпочтительно 1 до 10 моль, по отношению к 1 молю соединения, представленному общей формулой (X).

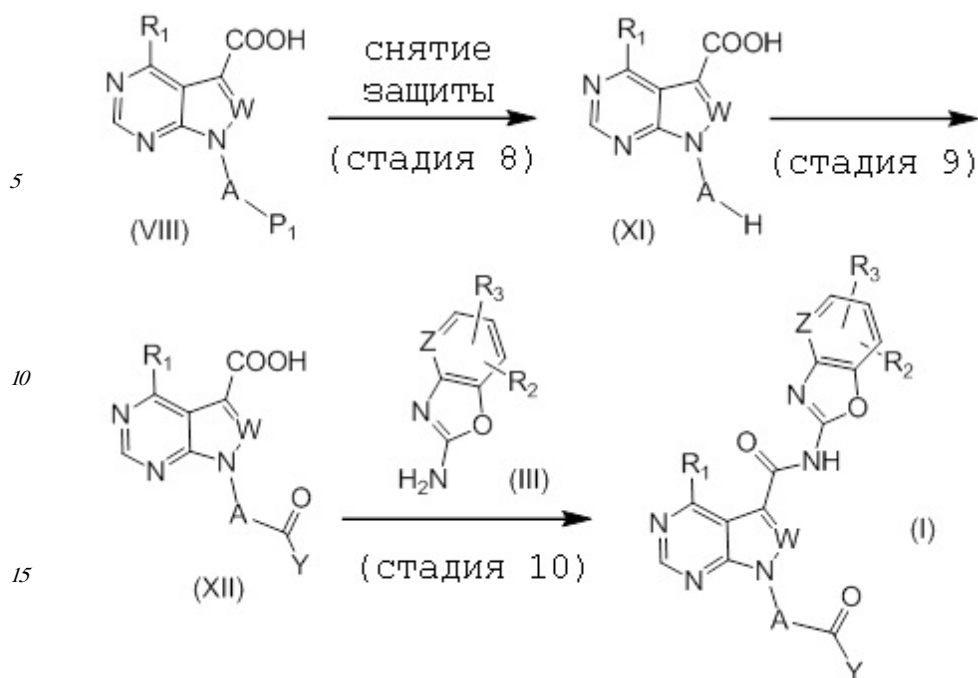
При использовании в качестве реагента амидирования галогенангидрида, представленного Y-C(=O)-L (где L представляет собой атом хлора или атом брома), реакцию проводят с использованием от 0,5 до 5 моль, и предпочтительно от 0,9 до 1,1 моль, галогенангидрида по отношению к 1 молю соединения, представленному общей формулой (X). При этом, что касается рассматриваемого галогенангидрида, то может быть использован коммерчески доступный продукт, или галогенангидрид может быть получен известным способом.

Реакционный растворитель особо не ограничен при условии, что реакционный растворитель не прерывает реакцию, и подходящими являются, например, вода, толуол, бензол, метиленхлорид, хлороформ, тетрагидрофуран, ацетонитрил, 1,4-диоксан, диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидинон или смеси этих растворителей. Температура реакции обычно составляет от -78°C до 200°C, и предпочтительно от -20°C до 50°C. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 3 суток, и предпочтительно от 5 минут до 10 часов.

Кроме того, что касается описанной выше реакции, при необходимости может быть добавлено основание. Примеры основания включают в себя органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, лутидин, коллидин, 4-диметиламинопиридин, трет-бутират калия, трет-бутират натрия, метилат натрия, этилат натрия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия и бутиллитий; и неорганические основания, такие как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия и гидрид натрия. Что касается добавляемого количества, то основание может использоваться в количестве 1 до 100 моль, и предпочтительно 1 до 10 моль, по отношению к 1 молю соединения, представленному общей формулой (X).

Соединение, представленное общей формулой (I), которое может быть получено без дополнительной очистки, может быть выделено и очищено известными способами выделения и очистки, например, путем концентрирования, концентрирования в условиях пониженного давления, кристаллизации, экстрагирования растворителями, повторного осаждения и хроматографии.

Способ получения 5



где P₁, W, A, Y, Z, R₁, R₂ и R₃ соответственно характеризуются теми же значениями, что и определенные выше. (стадия 8 и стадия 9)

Данные стадии представляют собой способы получения соединения, представленного общей формулой (XII), путем подвергания соединения, представленного общей формулой (VIII), методикам, подобным способу получения 4 (стадии 6 и 7).

(стадия 10) Данная стадия представляет собой способ получения соединения, представленного общей формулой (I), путем подвергания соединения, представленного общей формулой (XII), методикам, подобным способу получения 2 (стадия 4).

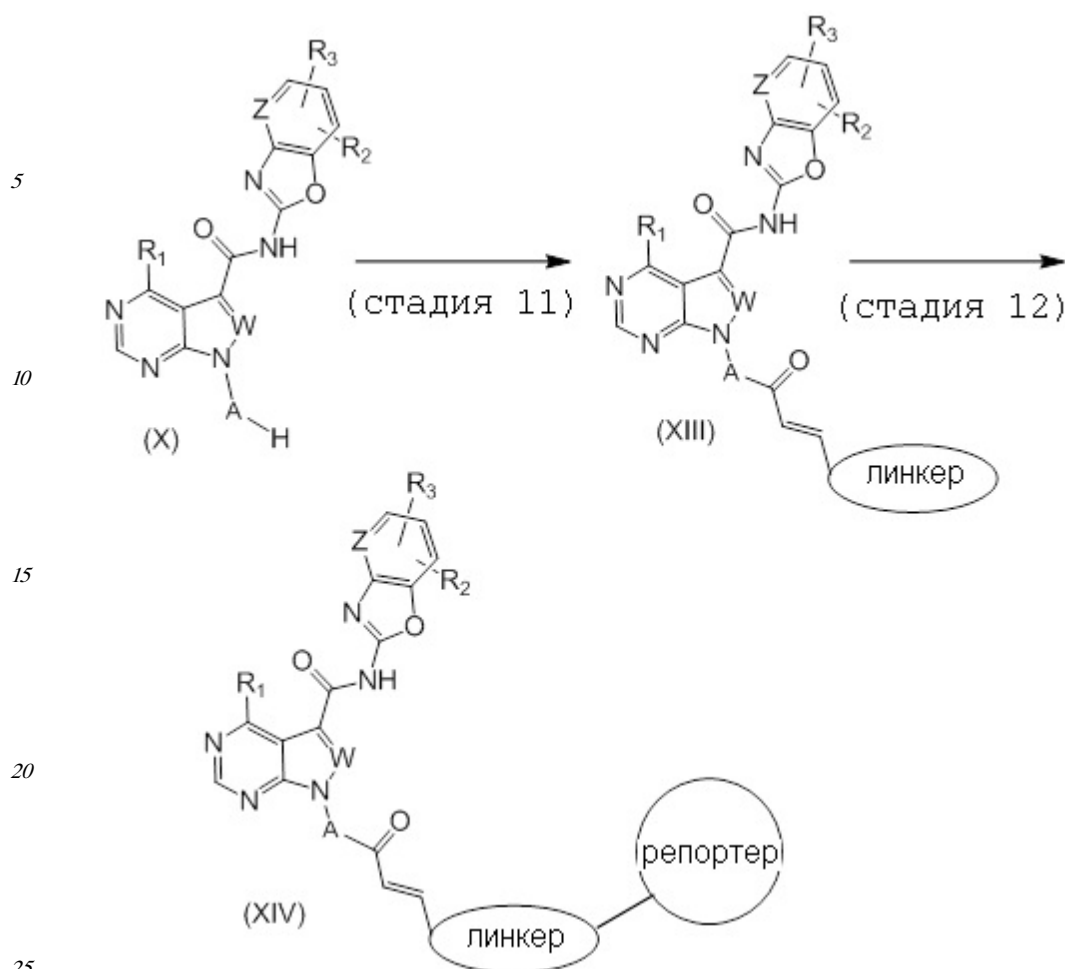
Соединение, представленное общей формулой (I), которое может быть получено без дополнительной очистки, может быть выделено и очищено известными способами выделения и очистки, например, путем концентрирования, концентрирования в условиях пониженного давления, кристаллизации, экстрагирования растворителями, повторного осаждения и хроматографии.

Способ получения 6

35

40

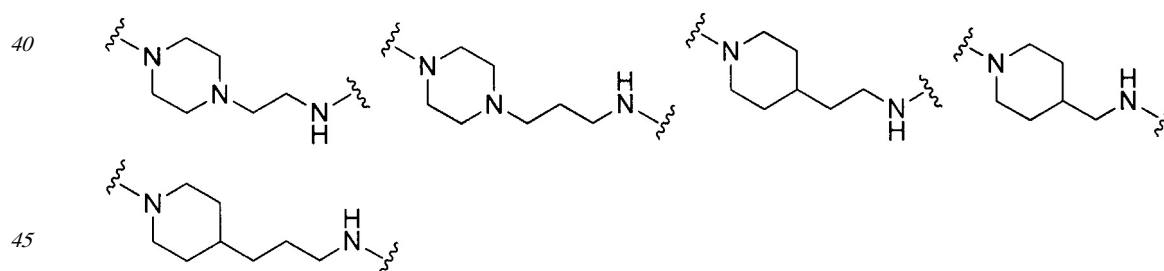
45



где W, A, Z, R₁, R₂ и R₃ соответственно характеризуются теми же значениями, что и определенные выше.

(стадия 11) Данная стадия представляет собой способ получения соединения, представленного общей формулой (XIII), путем проведения реакции амидирования между соединением, представленным общей формулой (X), и карбоновой кислотой, представленной «линкер-CH=CH-COОН», или галогенангидридом, представленным «линкер-CH=CH-CO-L» (где L представляет собой атом хлора или атом брома). Эту реакцию проводят со ссылкой на способ получения 4 (стадия 7).

Желательно, чтобы в части сцепления репортерного элемента и соединения, линкерный элемент содержал функциональную группу, которая обладала подходящей длиной и свойствами, которые существенно не влияют на профили соединения, и была способна удлинять репортерный элемент. Примеры линкерного элемента включают в себя:



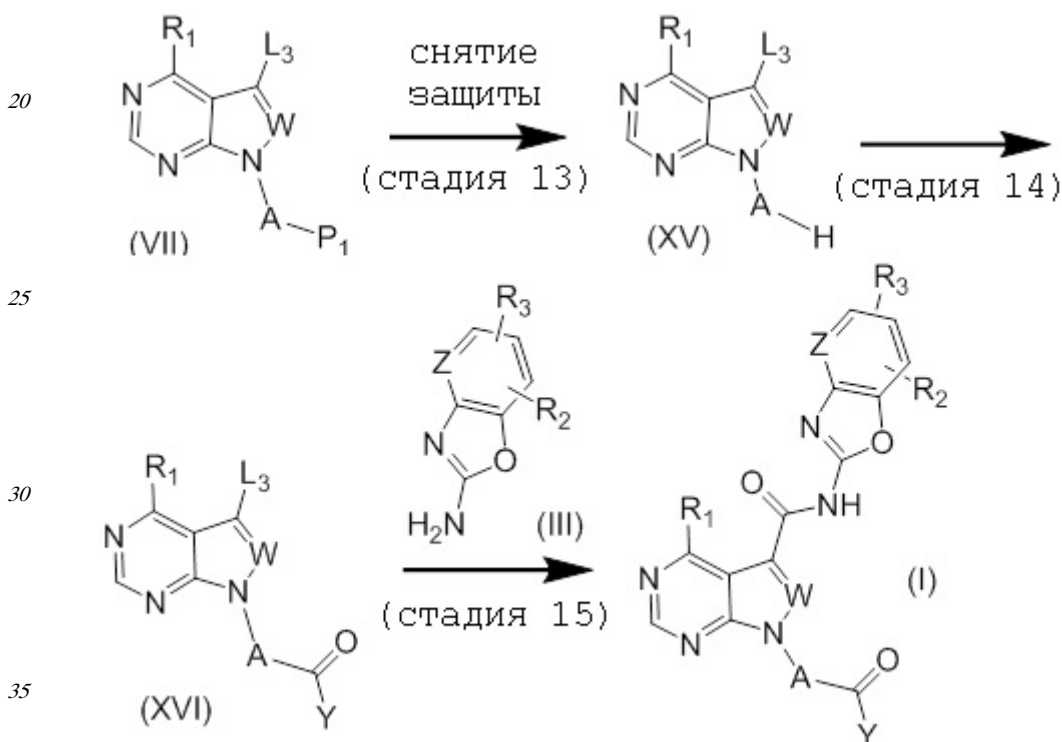
(стадия 12) Данная стадия представляет собой реакцию для синтеза соединения-зонда, представленного общей формулой (XIV), путем удлиняющего присоединения

репортерного элемента к соединению, представленному общей формулой (XIII). Эта реакция может проводиться путем выбора, например, алкилирования или амидирования в зависимости от видов линкера и репортера, и реакции могут быть проводиться, со ссылкой на способ получения 2 (стадия 2) и способ получения 4 (стадия 7),

соответственно.

Репортерный элемент представляет собой участок, предназначенный для облегчения обнаружения состояния связывания с ВТК с использованием биохимических способов (например, люминесценция и флуоресценция) путем совместной обработки соединением-зондом, содержащим репортерный элемент, например, образца крови или селезенки, или путем совместной обработки соединением-зондом клеточного экстракта, полученного, например, из крови или селезенки. Желательно, чтобы репортерный элемент содержал функциональную группу, которая может быть соединена с линкерным элементом, например, путем алкилирования или амидирования, как описано выше. Что касается репортерного элемента, то в качестве люминофоров используют, например, BODIPY™ FL, BODIPY™ R6G, BODIPY™ TMR, BODIPY™ 581/591 и BODIPY™ TR, а в качестве линкера используют, например, биотин.

Способ получения 7



где L_3 представляет собой уходящую группу; и P_1 , W , A , Y , Z , R_1 , R_2 и R_3 соответственно характеризуются теми же значениями, что и определенные выше.

(Стадии 13 и 14)

Данные стадии представляют собой способы получения соединения, представленного общей формулой (XV), путем применения к соединению, представленному общей формулой (VII), методик, подобных способу получения 4 (стадии 6 и 7).

(стадия 15)

Данная стадия представляет собой способ получения соединения общей формулы (I) путем применения к соединению, представленному общей формулой (XVI), методик, подобных способу получения 3 (стадия 5).

Соединение, представленное общей формулой (I), которое может быть получено без

дополнительной очистки, может быть выделено и очищено известными способами выделения и очистки, например, путем концентрирования, концентрирования в условиях пониженного давления, кристаллизации, экстрагирования растворителями, повторного осаждения и хроматографии.

5 Что касается способов получения 1 - 7, то для аминогруппы, иминогруппы, гидроксильной группы, карбоксильной группы, карбонильной группы, амидной группы и функциональной группы с активным протоном, таким как индол, в соответствующих стадиях в различных способах получения может быть использован защищенный реагент, или защитная группа может быть введена в рассматриваемую функциональную группу
10 в соответствии с традиционным способом, а затем защитная группа может быть удалена.

«Защитная группа для аминогруппы или иминогруппы» особо не ограничена при условии, что группа выполняет свою функцию, и ее примеры включают в себя, например, аралкильные группы, такие как бензильная группа, пара-метоксибензильная группа, 3,4-диметоксибензильная группа, орто-нитробензильная группа, пара-нитробензильная
15 группа, бензгидрильная группа, тритильная группа и кумильная группа; например, низшие алканоильные группы, такие как формильная группа, ацетильная группа, пропионильная группа, бутирильная группа, пивалоильная группа, трифторацетильная группа и трихлорацетильная группа; например, бензоильная группа; например, арилалканоильные группы, такие как фенилацетильная группа и феноксиацетильная
20 группа; например, низшие алкоксикарбонильные группы, такие как метоксикарбонильная группа, этоксикарбонильная группа, пропилоксикарбонильная группа и трет-бутоксикарбонильная группа; например, аралкилоксикарбонильные группы, такие как пара-нитробензилоксикарбонильная группа и фенэтилоксикарбонильная группа; например, низшие алкилсилильные группы, такие
25 как триметилсилилная группа и трет-бутилдиметилсилилная группа; например, тетрагидропиранильная группа; например, триметилсилилэтоксиметильная группа; например, низшие алкилсульфонильные группы, такие как метилсульфонильная группа, этилсульфонильная группа и трет-бутилсульфонильная группа; например, низшие алкилсульфинильные группы, такие как трет-бутилсульфинильная группа; например,
30 арилсульфонилные группы, такие как бензолсульфонильная группа и толуолсульфонильная группа; и, например, имидные группы, такие как фталимидная группа. В частности, предпочтительными являются трифторацетильная группа, ацетильная группа, трет-бутоксикарбонильная группа, бензилоксикарбонильная группа, триметилсилилэтоксиметильная группа и кумильная группа.

35 «Защитная группа для гидроксильной группы» особо не ограничена при условии, что группа выполняет свою функцию, и ее примеры включают в себя низшие алкильные группы, такие как метильная группа, этильная группа, пропильная группа, изопропильная группа и трет-бутильная группа; например, низшие алкилсилильные группы, такие как триметилсилилная группа и трет-бутилдиметилсилилная группа;
40 например, низшие алкоксиметильные группы, такие как метоксиметильная группа и 2-метоксиэтоксиметильная группа; например, тетрагидропиранильная группа; например, триметилсилилэтоксиметильная группа; например, аралкильные группы, такие как бензильная группа, пара-метоксибензильная группа, 2,3-диметоксибензильная группа, орто-нитробензильная группа, пара-нитробензильная группа и тритильная группа; и,
45 например, ацильные группы, такие как формильная группа, ацетильная группа и трифторацетильная группа. В частности, предпочтительными являются, например, метильная группа, метоксиметильная группа, тетрагидропиранильная группа, триметилсилилэтоксиметильная группа, трет-бутилдиметилсилилная группа и

ацетильная группа.

«Защитная группа для карбоксильной группы» особо не ограничена при условии, что группа выполняет свою функцию, и ее примеры включают в себя низшие алкильные группы, такие как метильная группа, этильная группа, пропильная группа, 5 изопропильная группа и трет-бутильная группа; например, низшие галогеналкильные группы, такие как 2,2,2-трихлорэтильная группа; например, низшие алкенильные группы, такие как аллильная группа; например, триметилсилилэтоксиметильная группа; и, например, аралкильные группы, такие как бензильная группа, пара-метоксибензильная группа, пара-нитробензильная группа, бензгидрильная группа и 10 тритильная группа. В частности, предпочтительными являются, например, метильная группа, этильная группа, трет-бутильная группа, аллильная группа, бензильная группа, пара-метоксибензильная группа и триметилсилилэтоксиметильная группа.

«Защитная группа для карбонильной группы» особо не ограничена при условии, что группа выполняет свою функцию, и ее примеры включают в себя кетали и ацетали, 15 такие как этиленкеталь, триметиленкеталь, диметилкеталь, этиленацеталь, триметиленацеталь и диметилацеталь.

Способ удаления защитной группы может варьировать в зависимости от вида рассматриваемой защитной группы и стабильности целевого соединения. Тем не менее, например, удаление защитной группы проводят в соответствии со способами, 20 описанными в документе (см. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., written by T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1999), или эквивалентными им способами, например, путем проведения сольволиза с использованием кислоты или основания, т.е., например, введением в реакционную смесь от 0,01 моль до большого избытка кислоты, 25 предпочтительно трифторуксусной кислоты, муравьиной кислоты или соляной кислоты; или от эквимолярного количества до большого избытка основания, предпочтительно гидроксида калия или гидроксида кальция; или путем химического восстановления с использованием, например, металлгидридного комплекса, или путем каталитического восстановления с использованием, например, палладиевого катализатора на углеродном носителе или никелевого катализатора Ренея.

30 Соединение согласно настоящему изобретению может быть легко выделено и очищено общепринятыми способами разделения. Примеры таких способов включают в себя экстрагирование растворителем, перекристаллизацию, высокоэффективную жидкостную хроматографию с обращенной фазой для фракционирования, колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию для фракционирования.

35 В том случае, когда соединение согласно настоящему изобретению имеет изомеры, такие как оптические изомеры, стереоизомеры, региоизомеры и ротамеры, все смеси любых изомеров включены в понятие соединения согласно настоящему изобретению. Например, если соединение согласно настоящему изобретению имеет оптические 40 изомеры, то оптические изомеры, расщепленные из рацематов, также включены в понятие соединения согласно настоящему изобретению. Каждые из указанных изомеров могут быть получены в виде отдельных соединений путем методик синтеза, которые известны *per se*, и методик разделения (например, концентрирование, экстрагирование растворителем, колоночная хроматография и перекристаллизация).

45 Соединение согласно настоящему изобретению или его соль может иметь кристаллическую структуру, и независимо от того, представляет ли кристаллическая форма единственную форму или полиморфную смесь, кристаллические формы также включены в понятие соединения согласно настоящему изобретению или его соли. Кристаллическая форма может быть получена путем применения способа

кристаллизации, который известен *per se*, и проведения кристаллизации. Соединение согласно настоящему изобретению или его соль может представлять собой сольват (например, гидрат) или может не являться сольватом, причем оба варианта включены в понятие соединения согласно настоящему изобретению или его соли. Соединения, меченные изотопами (например, ^3H , ^{14}C , ^{35}S и ^{125}I), также включены в понятие соединения согласно настоящему изобретению или его соли.

Пролекарство соединения согласно настоящему изобретению или его соли относится к соединению, которое преобразуется до соединения согласно настоящему изобретению или его соли в результате реакции, обусловленной ферментом или желудочным соком в живом организме в физиологических условиях, т.е., к соединению, которое ферментативно индуцирует, например, окисление, восстановление или гидролиз, и преобразуется до соединения согласно настоящему изобретению или его соли, или к соединению, которое индуцирует, например, гидролиз посредством желудочного сока и преобразуется до соединения согласно настоящему изобретению или его соли. Кроме того, пролекарство соединения согласно настоящему изобретению или его соли также может представлять собой соединение, которое преобразуется до соединения согласно настоящему изобретению или его соли в физиологических условиях, описанных в Hirokawa Shoten Annual of 1990 "Iyakuhi no Kaihatsu (Development of Pharmaceutical Products)", Vol. 7, Molecule Design, pp. 163-198.

Соль соединения согласно настоящему изобретению означает соль, которая традиционно используется в области органической химии, и их примеры включают в себя соли, такие как основно-аддитивная соль, ассоциированная с карбоксильной группой в том случае, когда соединение согласно настоящему изобретению содержит рассматриваемую карбоксильную группу; и кислотно-аддитивная соль, ассоциированная с аминогруппой или основной гетероциклической группой в том случае, когда соединение согласно настоящему изобретению содержит рассматриваемую аминогруппу или основную гетероциклическую группу.

Примеры основно-аддитивной соли включают в себя, например, соли щелочных металлов, такие как соль натрия и соль калия; например, соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция и соль магния; например, соль аммония; и, например, соли органических аминов, такие как соль триметиламина, соль триэтиламина, соль дициклогексиламина, соль этаноламина, соль диэтанолламина, соль триэтанолламина, соль прокаина и соль N,N'-добензилэтилендиамина.

Примеры кислотно-аддитивной соли включают в себя, например, соли неорганической кислоты, такие как гидрохлорид, сульфат, нитрат, фосфат и перхлорат; например, соли органической кислоты, такие как ацетат, формат, малеат, тартрат, цитрат, аскорбат и трифторацетат; и, например, соли сульфоновой кислоты, такие как метансульфонат, изетионат, бензолсульфонат и пара-толуолсульфонат.

Соединение согласно настоящему изобретению или его соль обладают превосходной ингибирующей активностью в отношении ВТК и применимы в качестве противоопухолевого средства. Кроме того, соединение или его соль обладают превосходной селективностью в отношении ВТК и обладают преимуществом в виде сниженного числа неблагоприятных побочных эффектов, которые обусловлены ингибированием также других киназ.

Соединение согласно настоящему изобретению или его соль обладают превосходной ингибирующей активностью в отношении ВТК. Термин «ВТК» согласно настоящему описанию включает в себя ВТК человека или ВТК отличных от человека млекопитающих, и предпочтительно ВТК представляет собой ВТК человека. Кроме

того, термин «ВТК» включает в себя изоформы.

Кроме того, вследствие превосходной ВТК ингибирующей активности, соединения согласно настоящему изобретению или его соль применимы в качестве лекарственного средства для профилактики или лечения заболеваний, ассоциированных с ВТК. Термин «заболевания, ассоциированные с ВТК» включает в себя заболевания, для которых снижение коэффициента заболеваемости и ремиссии, облегчение и/или полное восстановление от симптомов является результатом делеции, супрессии и/или ингибирования функций ВТК. Примеры таких заболеваний включают в себя злокачественные опухоли и доброкачественные опухоли, но ограничение указанными заболеваниями не предполагается. Не существует особых ограничений для объекта злокачественных опухолей и доброкачественных опухолей, и их примеры включают в себя эпителиальные злокачественные опухоли (например, злокачественные опухоли респираторной системы, злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта, злокачественные опухоли репродуктивной системы и злокачественные опухоли выделительной системы), саркомы, гематопозитические системные опухоли, опухоли центральной нервной системы и опухоли периферической нервной системы. Предпочтительные примеры представляют собой гематопозитические системные опухоли (например, лейкоз, множественная миелома и злокачественная лимфома). Кроме того, не существует особых ограничений для вида органов, в которых развивается опухоль, и их примеры включают в себя карциному головы и шеи, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль желудка, злокачественную опухоль толстого кишечника, злокачественную опухоль прямой кишки, злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль желчного пузыря/желчных протоков, злокачественную опухоль желчевыводящих путей, злокачественную опухоль поджелудочной железы, злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль яичников, злокачественную опухоль шейки матки, злокачественную опухоль матки, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль предстательной железы, опухоль яичек, костную/мягкотканную саркому, гематологическую опухоль, множественную миелому, злокачественную опухоль кожи, опухоль головного мозга и мезотелиальную злокачественную опухоль. Предпочтительные примеры опухолей гематопозитической системы включают в себя острый лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, лимфобластную лимфому, миелопролиферативные неоплазмы, хронический лимфоцитарный лейкоз, мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому, миелодиспластические синдромы, фолликулярную лимфому, MALT лимфому, лимфому маргинальной зоны, лимфоплазматитарную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, мантийноклеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, внеузловую НК/Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина и множественную миелому. Особенно предпочтительные примеры включают в себя гематологические опухоли, такие как В-лимфобластный лейкоз/лимфома, фолликулярная лимфома, мантийноклеточная лимфома, узловая фолликулярная лимфома маргинальной зоны, диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта, хронический лимфоцитарный лейкоз, мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема, внеузловая НК/Т-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина, миелодиспластические синдромы, острый миелогенный лейкоз и острый лимфоцитарный лейкоз.

В случае применения соединения согласно настоящему изобретению или его соли в

качестве лекарственного средства, различные лекарственные формы могут использоваться в соответствии с целью профилактики или лечения путем включения, при необходимости, носителей в состав фармацевтических. Лекарственная форма может представлять собой, например, любой пероральный препарат, инъекционный препарат, препарат в виде суппозитория, мазь или пластырь. Такие лекарственные формы могут быть соответственно получены путем способов составления, которые традиционно используются и известны специалисту в данной области техники.

Что касается фармацевтических носителей, то используются различные органические или неорганические вещества-носители, которые традиционно используются в качестве составных веществ, и фармацевтические носители включают в состав твердых препаратов, например, в качестве наполнителя, связующего вещества, разрыхлителя, смазки и покровного средства; и в качестве растворителя, средства, способствующего растворению, средства, способствующего суспендированию, изотонического средства, рН-регулирующего средства, буферного средства и анальгезирующего средства в жидких препаратах. Кроме того, при необходимости, также могут быть использованы добавки к составу, такие как антисептик, антиоксидант, краситель, вкусоароматизатор/вкусовая добавка и стабилизатор.

Примеры наполнителя включают в себя лактозу, сахарозу, D-маннит, крахмал, кристаллическую целлюлозу и силикат кальция.

Примеры связующего вещества включают в себя гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, сахарный порошок и гипромеллозу.

Примеры разрыхлителя включают в себя гликолят крахмала натрия, кармелозу кальция, кроскармелозу натрия, кросповидон, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу и частично желатинизированный крахмал.

Примеры смазки включают в себя тальк, стеарат магния, сложные эфиры жирной кислоты сахарозы, стеариновую кислоту и стеарилфумарат натрия.

Примеры покровного средства включают в себя этилцеллюлозу, аминоалкилметакрилат кополимер RS, гипромеллозу и сахарозу.

Примеры растворителя включают в себя воду, пропиленгликоль и физиологический солевой раствор.

Примеры средства, способствующего растворению, включают в себя полиэтиленгликоль, этанол, α -циклодекстрин, Макрогол 400 и Полисорбат 80.

Примеры средства, способствующего суспендированию, включают в себя каррагенан, кристаллическую целлюлозу, кармелозу натрия и касторовое масло, отвержденное полиоксиэтиленом.

Примеры изотонического средства включают в себя хлорид натрия, глицерин и хлорид калия.

Примеры рН-регулирующего средства и буферного средства включают в себя цитрат натрия, соляную кислоту, молочную кислоту, фосфорную кислоту и натрия дигидрофосфат.

Примеры анальгезирующего средства включают в себя гидрохлорид прокаина и лидокаин.

Примеры антисептического средства включают в себя этилпараоксибензоат, крезол и бензалкония хлорид.

Примеры антиоксиданта включают в себя сульфит натрия, аскорбиновую кислоту и натуральный витамин E.

Примеры красителя включают в себя оксид титана, окись железа, пищевой синий №1 и медный хлорофилл.

Примеры вкусоароматизатора/вкусовой добавки включают в себя аспартам, сахарин, сукралозу, 1-ментол и мятный вкусоароматизатор.

Примеры стабилизатора включают в себя пиросульфит натрия, эдетат натрия, эриторбовую кислоту, оксид магния и дибутилгидрокситолуол.

5 В случае приготовления перорального твердого препарата, к соединению согласно настоящему изобретению добавляют наполнитель, необязательно наполнитель, связующее вещество, разрыхлитель, смазку, краситель и вкусоароматизатор/вкусовую добавку, а затем посредством общепризнанных способов может быть получена, например, таблетка, таблетка с покрытием, гранулярный препарат, порошкообразный
10 препарат и капсулированный препарат.

В случае приготовления инъекционного препарата, к соединению согласно настоящему изобретению добавляют рН-регулирующее средство, буферное средство, стабилизатор, изотоническое средство и местный анестетик, и посредством общепризнанных способов могут быть приготовлены подкожные, внутримышечные
15 и внутривенные инъекционные препараты.

Количества соединения согласно настоящему изобретению, подлежащие включению в состав различных стандартных лекарственных форм могут варьировать в зависимости от симптомов пациента, которому такое соединение должно быть введено, или в зависимости от лекарственной формы; однако в целом желательно регулировать
20 количество от 0,05 до 1000 мг в пероральном препарате, от 0,01 до 500 мг в инъекционном препарате и от 1 до 1000 мг в препарате в виде суппозитория, на стандартную лекарственную форму.

Кроме того, количество вводимого в сутки лекарственного средства, имеющего описанную выше лекарственную форму, может варьировать, например, в зависимости
25 от симптомов, массы тела, возраста и пола пациента, и не может быть определено бессистемно. Однако вводимое количество обычно может использоваться в количестве от 0,05 до 5000 мг, и предпочтительно от 0,1 до 1000 мг в сутки для взрослого человека (масса тела: 50 кг), и это количество предпочтительно вводить один раз в сутки или порциями, отдельными приблизительно в 2-3 раза.

30 Примеры

Здесь и далее в тексте, настоящее изобретение будет описано более подробно посредством примеров, но настоящее изобретение, как предполагается, не ограничивается указанными примерами.

Если конкретно не указано иное, то что касается различных реагентов,
35 использованных в примерах, использовали коммерчески доступные продукты. Для колоночной хроматографии на силикагеле использовали PURIF-PACK™ SI производства Schott Moritex Corp., заполненную силикагелем KP-Sil™ колонку производства Biotage AB или заполненную силикагелем HP-Sil™ колонку производства Biotage AB. Для колоночной хроматографии на щелочном силикагеле использовали PURIF-PACK™ NH
40 производства Moritex Corp. или заполненную KP-NH™ колонку производства Biotage AB. Для тонкослойной хроматографии с целью фракционирования использовали KIESELGEL TM60F254, артикул 5744 производства Merck KGaA или пластины с NH₂-силикагелем 60F254 производства Wako Pure Chemical Industries, Ltd. ЯМР-спектры измеряли с использованием спектрометра AL400 (400 МГц; JEOL, Ltd.), MERCURY400
45 (400 МГц; Agilent Technologies, Inc.) или INOVA400 (400 МГц; Agilent Technologies, Inc.), оснащенного детекторного зонда OMNMR (Protasis Corp.), и с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта в случае, когда дейтерированный растворитель содержит тетраметилсилан, тогда как в других случаях в качестве

внутреннего стандарта использовали ЯМР-растворитель. Все значения δ выражали в миллионных долях. Взаимодействия с обработкой микроволнами проводили с использованием реактора DISCOVER S-класса производства CEM Corp.

Спектры LC/MS измеряли с использованием спектрометра ACQUITY SQD (квадрупольного типа) производства Waters Corp. в условиях, описанных ниже.

Колонка: YMC-TRIART C18 производства YMC Co., Ltd., 2,0×50 мм, 1,9 мкм

MS-детекция: ESI (режим регистрации положительно заряженных ионов)

УФ-детекция: 254 нм и 210 нм

Скорость потока в колонке: 0,5 мл/мин

Подвижная фаза: вода/ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота)

Вводимый объем: 1 мкл

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

Кроме того, проводили очистку методом препаративной HPLC с обращенной фазой с использованием препаративной системы производства Waters Corp. в условиях, описанных ниже.

Колонка: использовали YMC-ACTUS TRIART C18 производства YMC Co., Ltd., 20×50 мм, 5 мкм, соединенная с YMC-ACTUS TRIART C18 производства YMC Co., Ltd. 20×10 мм, 5 мкм.

УФ-детекция: 254 нм

MS-детекция: ESI (режим регистрации положительно заряженных ионов)

Скорость потока в колонке: 25 мл/мин

Подвижная фаза: вода/ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота)

Вводимый объем: 0,1-0,5 мл

Ниже представлены значения сокращений.

с: синглет

д: дублет

т: триплет

кв: квартет

дд: двойной дублет

дт: двойной триплет

тд: тройной дублет

тт: тройной триплет

ддд: двойной двойной дублет

ддт: двойной двойной триплет

дтд: двойной тройной дублет

тдд: тройной двойной дублет

м: мультиплет

ушир.: уширенный

ушир. с: уширенный синглет

CDI: карбонилдиимидазол

DMSO-d₆: дейтерированный диметилсульфоксид

CDCl₃: дейтерированный хлороформ

CD₃OD: дейтерированный метанол

THF: тетрагидрофуран

DMF: N,N-диметилформаид

DMA: N,N-диметилацетаид

5 NMP: 1-метил-2-пирролидинон

DMSO: диметилсульфоксид

TFA: трифторуксусная кислота

WSC: 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид

HOBT: 1-гидроксibenзотриазола моногидрат

10 NATU: (диметиламино)-N,N-диметил(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)
метаниминия гексафторфосфат

DIAD: диизопропилазодикарбоксилат

TBAF: тетрабутиламмония фторид

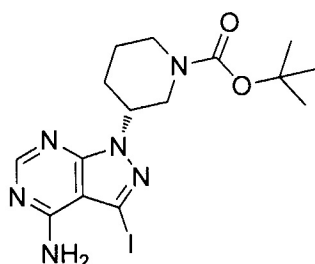
DIPEA: диизопропилэтиламин

15 Boc₂O: ди-трет-бутилдикарбонат

DMAP: диметиламинопиридин

Пример синтеза 1

Синтез (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)
20 пиперидин-1-карбоксилата



25

(стадия 1) Синтез (S)-трет-бутил-3-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилата

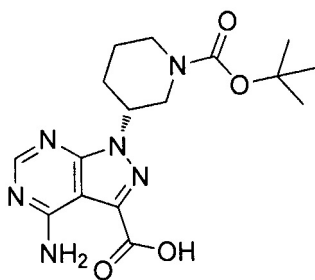
30 В 100 мл толуола растворяли 20 г (S)-N-Вос-3-пиридинола, и добавляли при 0°C 21
мл триэтиламина и 9,2 мл метансульфонилхлорида. Смесь перемешивали в течение 1
часа в условиях охлаждения на льду, затем добавляли этилацетат и воду, и разделяли
органический слой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором
гидрокарбоната натрия, насыщенным водным раствором хлорида аммония и водой,
35 а затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли в условиях
пониженного давления, и получали тем самым 26,8 г указанного в заголовке соединения
в виде бесцветного твердого вещества.

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

40 Суспензионный раствор 14,6 г 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина,
синтезированного согласно способу, описанному в WO 2007/126841, 25 г (S)-трет-бутил-
3-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1, и 69 г
карбоната натрия в 150 мл DMA нагревали до 100°C и перемешивали в течение 10 часов.
Суспензионный раствор охлаждали до комнатной температуры, а затем добавляли 300
45 мл воды. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования и промывали
водой, и сушили твердое вещество. Тем самым получали 26,9 г указанного в заголовке
соединения в виде желтого твердого вещества. Физическая характеристика: m/z [M+
H]⁺ 446,2

Пример синтеза 2

Синтез (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты



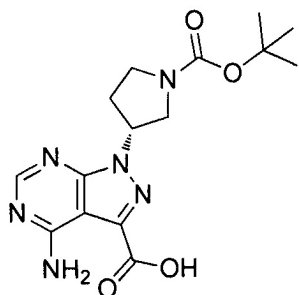
15 В 20 мл NMP растворяли 2 г (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного в примере синтеза 1, 3 мл 2-диэтиламиноэтанола и 158 мг Pd(PPh₃)₂Cl₂. После продувки системы монооксидом углерода, раствор нагревали до 120°C. После перемешивания раствора в течение 1 часа, раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл метанола, а затем добавляли 6 мл 5н водного раствора гидроксида натрия. Смесь перемешивали в течение

20 10 минут. Добавляли воду, а затем промывали водный слой этилацетатом. Водный слой корректировали до pH=4 добавлением соляной кислоты, осажденное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой, а затем сушили. Тем самым получали 1,26 г указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

25 Физическая характеристика: m/z [M+H]⁺ 363,1

Пример синтеза 3

Синтез (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты



(стадия 1) Синтез (S)-трет-бутил-3-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилата

40 В 15 мл хлороформа растворяли 935 мг (S)-(-)-N-Вос-3-пирролидинола, и в условиях охлаждения на льду добавляли 1,04 мл триэтиламина и 467 мкл метансульфонилхлорида. Смесь перемешивали в течение 1,5 часов при комнатной температуре, затем добавляли этилацетат и воду, и разделяли органический слой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, насыщенным водным раствором хлорида аммония и водой, а затем сушили над безводным сульфатом натрия.

45 Растворитель отгоняли в условиях пониженного давления, и получали тем самым 1,3 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества.

Физическая характеристика: m/z [M+H]⁺ 266,1

(стадия 2) Синтез (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-

ил)пирролидин-1-карбоксилата

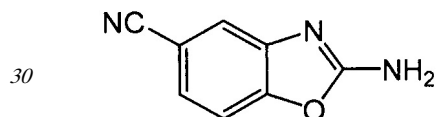
Суспензию 20,0 г 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина, синтезированного согласно способу, описанному в WO 2007/126841, 23 г (S)-трет-бутил-3-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1, и 32 г карбоната натрия в 200 мл DMA нагревали до 85°C и перемешивали в течение 3 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры, затем твердое вещество, полученное путем добавления к раствору 400 мл воды, собирали путем фильтрования, промывали водой, а затем сушили. Тем самым получали 23,5 г указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. Физическая характеристика: m/z [M+H]⁺ 431,0

(стадия 3) Синтез (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты

В 20 мл NMP растворяли 2,0 г (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата, полученного на представленной выше стадии 2, 3,1 мл 2-диэтиламиноэтанола и 163 мг Pd(PPh₃)₂Cl₂. Систему продували монооксидом углерода, а затем нагревали до 120°C. После перемешивания раствора в течение 1 часа, раствор охлаждали до комнатной температуры, и добавляли 10 мл метанола. Затем добавляли 6 мл 5н водного раствора гидроксида натрия, и перемешивали смесь в течение 10 минут. Добавляли воду, затем промывали водный слой хлороформом, и корректировали водный слой до pH 4 добавлением соляной кислоты. Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой, а затем сушили. Тем самым получали 1,35 г указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. Физическая характеристика: m/z [M+H]⁺ 349,1

Пример синтеза 4

Синтез 5-цианбензо[d]оксазол-2-амина



В 75 мл этанола и 75 мл воды растворяли 15,1 г 3-амино-4-гидроксибензонитрила, и в условиях охлаждения на льду малыми порциями к раствору добавляли 14,7 г бромциана. Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, и снова охлаждали на льду. К раствору добавляли 112 мл 2н водного раствора NaOH, и перемешивали смесь еще в течение 30 минут. Большую часть этанола грубо удаляли с использованием выпарного аппарата, и собирали остаток путем фильтрования. Осадок на фильтре промывали водой, и получали тем самым 12,12 г указанного в заголовке соединения. Физическая характеристика: m/z [M+H]⁺ 161,1

Пример 1

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 1)

(стадия 1) Синтез (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата

К суспензионному раствору 94 мг (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной в примере синтеза 2, в 4 мл THF, добавляли 50 мг CDI, и перемешивали смесь в течение

3 часов при комнатной температуре. В условиях охлаждения на льду добавляли 66 мг 5-хлорбензо[d]оксазол-2-амин, и по каплям добавляли 1,0 М раствора гексаметилдисилазана лития в THF. Смесь перемешивали в течение 30 минут в условиях охлаждения на льду, добавляли 1 мл воды, и удаляли THF. Твердое вещество, полученное путем добавления к остатку 4 мл воды, разделяли путем фильтрования и промывали 5 мл смеси гексан/этилацетат (1/1). Тем самым получали 106 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Физическая характеристика: m/z $[M+H]^+$ 513,2

(стадия 2) Синтез соединения примера 1

К 5,6 мг (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-илкарбонил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1, добавляли 1 мл 4N хлороводорода в 1,4-диоксане, смесь перемешивали в течение 1 часа, а затем удаляли растворитель с использованием выпарного аппарата. К остатку добавляли 2 мл хлороформа и 7,6 мкл триэтиламина, смесь охлаждали на льду, а затем добавляли 0,9 мкл акрилоилхлорида. После перемешивания смеси в течение 1,5 часов, реакцию останавливали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, а затем остаток, полученный после удаления растворителя, очищали с использованием колонки с силикагелем (элюент: этилацетат/метанол). Тем самым получали 2,6 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 2

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5-бромбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 2)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества из (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной в примере синтеза 2, и 5-бромбензо[d]оксазол-2-амин в соответствии с методикой, описанной в примере 1.

Пример 3

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5-(тиофен-2-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 3)

(стадия 1) Синтез 5-(тиофен-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин

В 2,5 мл DME и 0,5 мл воды суспендировали 100 мг 5-бромбензо[d]оксазол-2-амин, 249 мг фосфата калия и 90 мг тиофен-2-илбороновой кислоты. Добавляли 38 мг комплекса дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) и дихлорметана, и смесь обрабатывали при 140°C в течение 20 минут с использованием микроволнового реактора. Растворитель удаляли из реакционного раствора, очищали остаток путем хроматографии на амин-силикагеле (элюент: хлороформ/метанол), и получали тем самым 93 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества. Физическая характеристика: m/z $[M+H]^+$ 216,8

(стадия 2) Синтез (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-((5-тиофен-2-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата

К суспензионному раствору 19 мг (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной в примере синтеза 2, в 2 мл THF добавляли 10 мг CDI, и перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. В условиях охлаждения на льду добавляли 17 мг 5-(тиофен-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин, полученный на стадии 1, и по каплям добавляли 105 мкл 1,0 М раствора гексаметилдисилазана лития в THF. Смесь перемешивали в течение 30 минут в условиях охлаждения на льду, затем добавляли 1 мл воды, и удаляли

ТНФ. Твердое вещество, полученное путем добавления к остатку 4 мл воды, разделяли путем фильтрования и промывали 5 мл смеси гексан/этилацетат (1/1). Тем самым получали 13 мг целевого вещества в виде бледно-коричневого твердого вещества.

Физическая характеристика: m/z $[M+H]^+$ 561,3

5 (стадия 3) Синтез соединения примера 3

К 9 мг (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-((5-(тиофен-2-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 2, добавляли 1 мл 4н хлороводорода в 1,4-диоксане, смесь перемешивали в течение 1 часов, а затем удаляли растворитель с использованием выпарного аппарата. К остатку 10 добавляли 2 мл хлороформа и 12 мкл триэтиламина, смесь охлаждали на льду, а затем добавляли 1,3 мкл акрилоилхлорида. После перемешивания смеси в течение 1,5 часов, реакцию останавливали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, а затем очищали остаток, полученный после удаления растворителя, методом 15 препаративной HPLC с обращенной фазой (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота)). Тем самым получали 2,1 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 4

20 Синтез (R)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-метакрилоилпиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 4)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 1, с использованием метакрилоилхлорида вместо акрилоилхлорида.

Пример 5

25 Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 5)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 1, с использованием хлорида кротоновой кислоты вместо акрилоилхлорида.

30 Пример 6

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5-цианбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 6)

(стадия 1) Синтез (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-((5-цианбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата

35 В 25 мл DMA растворяли 2,32 г (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной в примере синтеза 2, добавляли 2,01 г CDI, и перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли 1,12 г 5-цианбензо[d]оксазол-2-аминина, а затем добавляли 1,23 г трет-бутирата натрия. Смесь перемешивали в течение 40 2 часов при комнатной температуре, и добавляли воду. Затем, значение pH корректировали добавлением 2н соляной кислоты, и в результате из смеси выпадало в осадок твердое вещество. Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили. Тем самым получали 2,66 г указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого 45 твердого вещества. Физическая характеристика: m/z $[M+H]^+$ 505,3

(стадия 2) Синтез соединения примера 6

В 10 мл дихлорметана суспендировали 2,1 г (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-((5-цианбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1, и добавляли 10 мл TFA при комнатной

температуре. Смесь перемешивали в течение 2 часов, а затем удаляли TFA с использованием выпарного аппарата. Затем, остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом, остаток смешивали с 20 мл NMP и 2 мл воды, и охлаждали смесь на льду. Добавляли 2,88 г карбоната натрия и 0,4 мл акрилоилхлорида, и перемешивали смесь в условиях охлаждения на льду. Спустя 2 часа, добавляли воду и 2н соляную кислоту для корректировки pH, и собирали полученное твердое вещество путем фильтрования. После этого твердое вещество очищали методом хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол), и получали тем самым 0,7 г целевого вещества в виде белого твердого вещества.

10 Пример 7

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 7)

Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-коричневого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 6, из (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной в примере синтеза 2, и 5-метоксибензо[d]оксазол-2-амина.

15 Пример 8

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5-(2-метоксиэтил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 8)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 6, из (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной в примере синтеза 2, и 5-(2-метоксиэтил)бензо[d]оксазол-2-амина.

25 Пример 9

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 9)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 6, из (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной в примере синтеза 2, и оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амина.

30 Пример 10

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(4-метилбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 10)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 6, из (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной в примере синтеза 2, и 4-метилбензо[d]оксазол-2-амина.

35 Пример 11

Синтез (R)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-метакрилоилпиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 11)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 6, с использованием (R)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида, полученного в примере 12 (стадия 2), и с использованием метакрилоилхлорида вместо акрилоилхлорида.

45 Пример 12

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 12)

(стадия 1) Синтез (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-((5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата

К раствору 1,0 г (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной в примере синтеза 2, в 10 мл DMA добавляли 895 мг CDI, и перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли 462 мг 5-фторбензо[d]оксазол-2-амин, и по каплям добавляли 9 мл 1,0 М раствора трет-бутирата натрия в THF. Смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем добавляли 10 мл 1н водного раствора NaOH, и удаляли THF. После перемешивания остатка в течение 1 часа, добавляли 2н HCl и смесь вода/MeOH для осаждения смеси. Затем, полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, и получали тем самым 1,14 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. Физическая характеристика: m/z [M+H]⁺ 497,2

(стадия 2) Синтез (R)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид

В 30 мл ацетонитрила суспендировали 3,06 г (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-(5-фторбензо[d]оксазол-2-илкарбонил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1, и 5,5 г йодида натрия, и добавляли при комнатной температуре 4,7 мл триметилсилихлорида. Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, в результате чего в осадок выпадало твердое вещество. После перемешивания системы в течение 10 минут, твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили, и получали тем самым 2,07 г указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества. Физическая характеристика: m/z [M+H]⁺ 398,0

(стадия 3) Синтез соединения примера 12

В 20 мл NMP и 2 мл воды растворяли 2 г (R)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид, полученного на стадии 2, и 2,1 г карбоната натрия, и перемешивали раствор в условиях охлаждения на льду. Добавляли 0,4 мл акрилоилхлорид, и перемешивали смесь в течение 1 часа. Добавляли воду, и корректировали pH добавлением соляной кислоты. Выпавшее в осадок из смеси твердое вещество собирали путем фильтрования. Твердое вещество, собранное путем фильтрования, очищали методом хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ/метанол), и получали 1,79 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 13

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 13)

(стадия 1) Синтез (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-((бензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата

В 3 мл NMP растворяли 300 мг (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного в примере синтеза 1. Добавляли 118 мг бензо[d]оксазол-2-амин, 20 мг хантphos и 0,15 мл N-метилморфолина, и проводили дегазацию. После этого добавляли 7,6 мг ацетата палладия, смесь нагревали в атмосфере монооксида углерода до 110°C и перемешивали в течение 2 часов. После охлаждения смеси, добавляли 4,5 мл метанола и 0,45 мл 5н водного раствора гидроксида натрия, и перемешивали смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. После этого корректировали pH до 5,3 добавлением 2н HCl, и собирали полученное твердое вещество путем фильтрования. Неочищенный продукт очищали с использованием

колонки с силикагелем (элюент: хлороформ/метанол), и получали тем самым 257 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Физическая характеристика: m/z $[M+H]^+$ 479,3

(стадия 2) Синтез соединения примера 13

5 В 50 мл ацетонитрила суспендировали 5 г (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-((бензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1, и добавляли 7,85 г йодида натрия. При комнатной температуре при перемешивании по каплям добавляли 6,65 мл триметилсилилхлорида, и перемешивали смесь в течение 1 часа. Добавляли 87,5 мл воды и 12,5 мл 5н водного
10 раствора гидроксида натрия, а затем охлаждали систему на льду. По каплям добавляли 0,895 мл акрилоилхлорида, и перемешивали смесь в течение 1 часа в условиях охлаждения на льду. Твердое вещество, полученное путем добавления воды, собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили. Тем самым получали 4,13 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

15 Пример 14

Синтез (R,E)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 14)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 13, с использованием хлорида
20 кротоновой кислоты вместо акрилоилхлорида.

Пример 15

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение
25 примера 15)

К 5 мг (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1
30 примера 1, добавляли 1 мл 4н хлороводорода в 1,4-диоксане, и перемешивали смесь в течение 10 минут. После этого растворитель удаляли с использованием выпарного аппарата, и подвергали систему азеотропной перегонке с толуолом. Остаток растворяли в 1 мл DMF, и добавляли 8,5 мкл диизопропилэтиламина, 2,4 мг гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты и 5,5 мг HATU. Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем концентрировали раствор в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота)), и получали тем самым 3,96 мг
35 указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 16

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(этил(метил)амино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение
40 примера 16)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 15, с использованием гидрохлорида (E)-4-(этил(метил)амино)бут-2-еновой кислоты вместо гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты.

Пример 17

45 Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диэтиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 17)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в

соответствии с методикой, описанной в примере 15, с использованием гидрохлорида (Е)-4-(диэтиламино)бут-2-еновой кислоты вместо гидрохлорида (Е)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты.

Пример 18

5 Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(изопропил(метил)амино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 18)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 15, с использованием гидрохлорида (Е)-4-(изопропил(метил)амино)бут-2-еновой кислоты вместо гидрохлорида (Е)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты.

Пример 19

15 Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 19)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 15, с использованием гидрохлорида (Е)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты вместо гидрохлорида (Е)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты.

Пример 20

20 Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 20)

25 Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 15, с использованием гидрохлорида (Е)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты вместо гидрохлорида (Е)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты.

Пример 21

30 Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-(тиофен-2-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 21)

35 Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 15, с использованием (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-((5-(тиофен-2-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного в примере 3 (стадия 2).

Пример 22

Синтез (R)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 22)

40 Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-желтого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 15, с использованием (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-((бензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного в примере 13 (стадия 1), и бут-2-иновой кислоты вместо гидрохлорида (Е)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты.

Пример 23

45 Синтез (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5,6-диметилбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 23)

(стадия 1) Синтез (R)-1-(1-ацилоксипиперидин-3-ил)-4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты

К 1 г (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной в примере синтеза 3, добавляли 15 мл 4н хлороводорода в 1,4-диоксане, и перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. После этого растворитель удаляли, и подвергали систему азеотропной перегонке путем добавления к ней толуола. К остатку добавляли 50 мл хлороформа и 3,8 мл триэтиламина. При перемешивании смесь, к ней медленно добавляли 780 мкл акрилоилхлорида. После подтверждения завершения реакции, реакцию останавливали путем добавления 2-пропанола. Растворитель удаляли, и добавляли к остатку водный раствор муравьиной кислоты. После корректировки смеси до pH 3 в осадок выпадало твердое вещество. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили, и получали тем самым 840 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Физическая характеристика: m/z [M+H]⁺ 318,1

(стадия 2) Синтез соединения примера 23

В 150 мкл DMF растворяли 5 мг (R)-1-(1-ацилоксипиперидин-3-ил)-4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной на представленной выше стадии 1. К этому раствору добавляли 8,26 мкл диизопропилэтиламина, 3,85 мг 5,6-диметилбензо[d]оксазол-2-амин и 9 мг HATU. После перемешивания смеси в течение ночи добавляли 850 мкл DMSO, и очищали смесь методом препаративной HPLC с обращенной фазой (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота)). Тем самым получали 1,2 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 24

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 24)

(стадия 1) Синтез (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-1-карбоксилата

К раствору 100 мг (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной в примере синтеза 3, в 5 мл DMF добавляли 56 мг CDI, и перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. В условиях охлаждения на льду добавляли 73 мг 5-хлорбензо[d]оксазол-2-амин, и добавляли 17 мг 60% гидрида натрия. После перемешивания смеси в течение 30 минут в условиях охлаждения на льду, добавляли 1 мл воды для прекращения реакции. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ/метанол). Тем самым получали 114 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Физическая характеристика: m/z [M+H]⁺ 499,1

(стадия 2) Синтез соединения примера 24

С 1,5 мл 4н хлороводорода в 1,4-диоксане смешивали 15 мг (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1, перемешивали смесь в течение 1 часа, а затем удаляли растворитель с использованием выпарного аппарата. К остатку добавляли 2 мл хлороформа и 21 мкл триэтиламина, смесь охлаждали на льду, а затем добавляли 2,4 мкл акрилоилхлорида. После перемешивания смеси в течение 3 часов, реакцию останавливали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, а затем очищали остаток, полученный после удаления растворителя, с использованием колонки с силикагелем (элюент: этилацетат/метанол). Тем самым получали 6,8 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 25

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 25)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 24, с использованием хлорида кротоновой кислоты вместо акрилоилхлорида.

Пример 26

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(3-метилбут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 26)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 24, с использованием 3-метилбут-2-еноилхлорида вместо акрилоилхлорида.

Пример 27

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 27)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 24, из (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной в примере синтеза 3, и бензо[d]оксазол-2-амина.

Пример 28

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-(тиофен-2-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 28)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 24, из (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной в примере синтеза 3, и 5-(тиофен-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амина.

Пример 29

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-метилбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 29)

Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-желтого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 24, из (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной в примере синтеза 3, и 5-метилбензо[d]оксазол-2-амина.

Пример 30

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 30)

Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-желтого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 24, из (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной в примере синтеза 3, и 5-фторбензо[d]оксазол-2-амина.

Пример 31

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-(4-хлорфенил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 31)

(стадия 1) Синтез 5-(4-хлорфенил)бензо[d]оксазол-2-амина

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, в соответствии с методикой, описанной на стадии 1 примера 3, с использованием 4-хлорфенилбороновой кислоты вместо тиофен-2-илбороновой кислоты. Физическая

характеристика: m/z $[M+H]^+$ 245,1

(стадия 2) Синтез соединения примера 31

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 24, из (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной в примере синтеза 3, и 5-(4-хлорфенил)бензо[d]оксазол-2-амина, полученного на представленной выше стадии 1.

Пример 32

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 32)

К 15 мг (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1 примера 24, добавляли 1,5 мл 4н хлороводорода в 1,4-диоксане, и перемешивали смесь в течение 10 минут. После этого растворитель удаляли с использованием выпарного аппарата, и подвергали остаток азеотропной перегонке с толуолом. Остаток растворяли в 1 мл DMF, и добавляли 13 мкл диизопропилэтиламина, 3,7 мг гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты и 8,4 мг HATU. После перемешивания смеси в течение 1 часа при комнатной температуре, раствор концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота)), и получали тем самым 4,2 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 33

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(этил(метил)амино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 33)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 32, с использованием гидрохлорида (E)-4-(этил(метил)амино)бут-2-еновой кислоты вместо гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты.

Пример 34

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диэтиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 34)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 32, с использованием гидрохлорида (E)-4-(диэтиламино)бут-2-еновой кислоты вместо гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты.

Пример 35

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(изопропил(метил)амино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 35)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 32, с использованием гидрохлорида (E)-4-(изопропил(метил)амино)бут-2-еновой кислоты вместо гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты.

Пример 36

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-

2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 36)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 32, с использованием гидрохлорида (E)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты вместо гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты.

Пример 37

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 37)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 32, с использованием гидрохлорида (E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты вместо гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты.

Пример 38

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 38)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 6, из (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной в примере синтеза 3, и 5-метоксибензо[d]оксазол-2-амина.

Пример 39

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-цианбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 39)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 6, из (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной в примере синтеза 3, и 5-цианбензо[d]оксазол-2-амина.

Пример 40

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-(2-метоксиэтил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 40)

Соединение получали в виде бледно-желтого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 6, из (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной в примере синтеза 3, и 5-(2-метоксиэтил)бензо[d]оксазол-2-амина.

Пример 41

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 41)

(стадия 1) Синтез (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-((5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата

В 1 мл THF суспендировали 20 мг (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной в примере синтеза 3, и добавляли 12 мг CDI при перемешивании при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, добавляли 24 мг 5-фенилбензо[d]оксазол-2-амин, а затем охлаждали смесь на льду. По каплям добавляли 172 мкл 1,0 М раствора гексаметилдисилазана лития в THF. После перемешивания смеси в течение 1 часа, реакцию останавливали путем добавления 30 мкл уксусной кислоты. После удаления растворителя, остаток очищали методом

препаративной HPLC с обращенной фазой (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота)), и получали тем самым 12,8 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Физическая характеристика: m/z $[M+H]^+$ 541,1

(стадия 2) Синтез соединения примера 41

5 К 12,8 мг (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-((5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата, полученного на представленной выше стадии 1, добавляли 1,5 мл 4н хлороводорода в 1,4-диоксане, и перемешивали смесь в течение 1 часа. После этого растворитель удаляли, и подвергали систему азеотропной перегонке с 1 мл толуола. К остатку добавляли 1 мл хлороформа
10 и 16 мкл триэтиламина, и перемешивали смесь в условиях охлаждения на льду. К раствору добавляли 1,9 мкл акрилоилхлорида, и перемешивали смесь в течение 1 часа. Затем, реакцию останавливали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, и экстрагировали с использованием хлороформа. Органический
15 слой сушили над сульфатом натрия, а затем очищали слой, полученный после удаления растворителя, методом препаративной HPLC с обращенной фазой (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота)). Тем самым получали 3,46 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 42

20 Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 42)

К 5 мг (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-((5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата, полученного на стадии
25 1 примера 41, добавляли 1 мл N хлороводорода в 1,4-диоксане, и перемешивали смесь в течение 30 минут. После этого растворитель удаляли, и подвергали остаток азеотропной перегонке с 1 мл толуола. Остаток растворяли в 1 мл DMF, и добавляли 7,9 мкл диизопропилэтиламина, 2,2 мг гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты и 5,18 мг NATU. Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной
30 температуре, а затем концентрировали раствор в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота)). Тем самым получали 3,04 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 43

35 Синтез (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 43)

(стадия 1) Синтез (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата

В 2 мл THF суспендировали 32 мг (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной
40 в примере синтеза 3, и добавляли 55 мг CDI при перемешивании при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, и добавляли 28 мг 5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амина. Затем, смесь охлаждали на льду, и по каплям добавляли 183 мкл 1,0 М раствора гексаметилдисилазана лития в THF. После перемешивания смеси в течение 1 часа, твердое вещество, полученное путем
45 добавления воды, собирали путем фильтрования. Твердое вещество промывали смесью гексан/этилацетат, и получали тем самым 35 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. Физическая характеристика: m/z $[M+H]^+$ 533,3
(стадия 2) Синтез соединения примера 43

К 8 мг (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-((5-(трифторметил)-бензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата, полученного на представленной выше стадии 1, добавляли 500 мкл дихлорметана и 200 мкл трифторуксусной кислоты. Смесь перемешивали в течение 30 минут. После этого растворитель удаляли, и подвергали остаток азеотропной перегонке с 1 мл толуола. К остатку добавляли 2 мл хлороформа и 11 мкл триэтиламина, и перемешивали смесь в условиях охлаждения на льду. К раствору добавляли 1,2 мкл акрилоилхлорида, и перемешивали смесь в течение 1 часа. Затем, реакцию останавливали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, а затем очищали остаток, полученный после удаления растворителя, методом препаративной HPLC с обращенной фазой (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота)). Тем самым получали 1,58 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 44

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 44)

К 5 мг (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-((5-(трифторметил)-бензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1 примера 43, добавляли 500 мкл дихлорметана, и дополнительно добавляли 200 мкл трифторуксусной кислоты. Смесь перемешивали в течение 30 минут. После этого растворитель удаляли, и подвергали остаток азеотропной перегонке с 1 мл толуола. Остаток растворяли в 1 мл DMF, и добавляли 6,5 мкл диизопропилэтиламина, 1,9 мг гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты и 4,3 мг HATU. Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем концентрировали раствор в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота)), и получали тем самым 2,88 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 45

Синтез 1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 45)

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

В 2 мл хлороформа растворяли 240 мг трет-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата, и при 0°C добавляли 290 мкл триэтиламина и 130 мкл метансульфонилхлорида. После перемешивания смеси в течение 1 часа в условиях охлаждения на льду, добавляли хлороформ и воду, и разделяли органический слой. Органический слой промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и водой, затем сушили над безводным сульфатом натрия, отгоняли растворитель в условиях пониженного давления. К остатку добавляли 300 мг 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, синтезированного согласно способу, описанному в WO 2007/126841, 570 мг карбоната натрия и 3 мл DMA, смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 11 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и сушили над безводным сульфатом магния. Остаток очищали методом хроматографии на амин-силикагеле (гексан/этилацетат=1/1→0/1), и получали тем самым 232 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

Физическая характеристика: m/z [M+H]⁺ 417,1

(стадия 2) Синтез 4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты

В 10 мл метанола и 1 мл триэтиламина растворяли 262 мг трет-бутил-3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного на
 5 стадии 1. После замены атмосферы на монооксид углерода, добавляли 51 мг комплекса дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) и дихлорметана, и нагревали смесь до 80°C в течение 14 часов. После охлаждения смеси растворитель удаляли из
 10 раствора, добавляли к остатку 1 мл 1,4-диоксана, и дополнительно добавляли 500 мкл 5н водного раствора NaOH. Смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной
 15 температуре, а затем смесь корректировали до pH 4 добавлением 2н соляной кислоты. Смесь охлаждали на льду, выпавшее в осадок после добавления воды твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили. Тем самым получали 42 мг указанного в
 заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества. Физическая
 характеристика: $m/z [M+H]^+$ 335,2

(стадия 3) Синтез трет-бутил-3-(4-амино-3-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата

В 3 мл DMF растворяли 42 мг 4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной на представленной
 20 выше стадии 2, добавляли 24 мг CDI, и перемешивали смесь в течение ночи при
 комнатной температуре. Дополнительно добавляли 4 мг CDI, и перемешивали смесь в
 течение 30 минут. К раствору добавляли 42 мг 5-хлорбензо[d]оксазол-2-амина, смесь
 охлаждали на льду, и добавляли 10 мг гидрида натрия (60%). После перемешивания
 25 смеси в течение 1 часа, реакцию останавливали водой, и удаляли растворитель. Остаток
 очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (вода/ацетонитрил (0,1%
 муравьиная кислота)), и получали тем самым 34 мг указанного в заголовке соединения
 в виде белого твердого вещества. Физическая характеристика: $m/z [M+H]^+$ 485,2

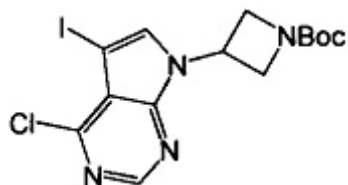
(стадия 4) Синтез соединения примера 45

К 10 мг трет-бутил-3-(4-амино-3-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-
 30 пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата, полученного на
 представленной выше стадии 3, добавляли 1 мл 4н хлороводорода в 1,4-диоксане, и
 перемешивали смесь в течение 1 часа. После этого растворитель удаляли, и подвергали
 остаток азеотропной перегонке с 1 мл толуола. К остатку добавляли 1 мл хлороформа
 и 14 мкл триэтиламина, и перемешивали смесь в условиях охлаждения на льду. К
 35 раствору добавляли 1,7 мкл акрилоилхлорида, и перемешивали смесь в течение 1 часа.
 Затем, реакцию останавливали добавлением насыщенного водного раствора
 бикарбоната натрия и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над
 сульфатом натрия, а затем очищали остаток, полученный после удаления растворителя,
 40 методом препаративной HPLC с обращенной фазой (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиная
 кислота)). Тем самым получали 0,69 мг указанного в заголовке соединения в виде белого
 твердого вещества.

Пример 46

Синтез 7-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамида (соединение примера 46)

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

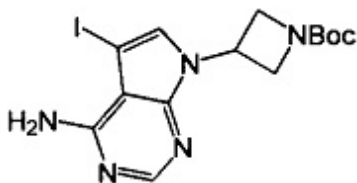


5

К раствору 2,00 г 4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина, 1,86 г N-Вос-3-гидроксиазетидина и 3,75 г трифенилфосфина в 80 мл тетрагидрофурана добавляли 2,3 мл DEAD, и перемешивали реакционный раствор в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали и промывали этилацетатом, и получали тем самым 2,55 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Физическая характеристика: m/z $[M+H]^+$ 435,0

10

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



15

К 1,5 г трет-бутил-3-(4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-карбоксилата, полученного на представленной выше стадии 1, добавляли 6 мл тетрагидрофурана и 6 мл 28% водного аммиака, и перемешивали реакционную смесь в течение 1,5 часов при 100°C в микроволновом реакторе. Добавляли хлороформ и воду, и разделяли органический слой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и отгоняли растворитель в условиях пониженного давления. Тем самым получали 1,5 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Физическая характеристика: m/z $[M+H]^+$ 416,0

20

25

(стадия 3) Синтез трет-бутил-3-(4-амино-5-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-карбоксилата

30

В 1 мл DMF растворяли 32 мг трет-бутил-3-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-карбоксилата, полученного на представленной выше стадии 2, 20 мг 5-хлорбензо[d]оксазол-2-амин и 28 мкл диазабициклоундецена, и дополнительно добавляли 9 мг комплекса дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) и дихлорметана. Смесь перемешивали в течение 1,5 часов при 80°C в атмосфере монооксида углерода. Смесь распределяли между хлороформом и водой, и сушили органический слой над сульфатом натрия. Затем, очищали остаток, полученный после удаления растворителя, методом хроматографии на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат=1/1 → этилацетат/метанол=10/1), и получали тем самым 20 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества. Физическая характеристика: m/z $[M+H]^+$ 484,2

35

40

(стадия 4) Синтез соединения примера 46

К 5 мг трет-бутил-3-(4-амино-5-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-карбоксилата, полученного на представленной выше стадии 3, добавляли 1 мл 4н хлороводорода в 1,4-диоксане, и перемешивали смесь в течение 1 часа. После этого растворитель удаляли, и подвергали остаток азеотропной перегонке с 1 мл толуола. К остатку добавляли 1 мл хлороформа и 14 мкл триэтиламина, и перемешивали смесь в условиях охлаждения на льду. К раствору добавляли 1,7 мкл акрилоилхлорида, и перемешивали смесь в течение 1 часа. Затем, реакцию останавливали

45

добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, а затем очищали остаток, полученный после удаления растворителя, методом препаративной HPLC с обращенной фазой (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота)). Тем самым получали

5 2,21 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 47

Синтез (E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 47)

10 К 5 мг трет-бутил-3-(4-амино-5-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-7H-пирроло [2,3-d]пиримидин-7-ил)азетидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 3 примера 46, добавляли 1 мл 4н хлороводорода в 1,4-диоксане, и перемешивали смесь в течение 1 часа. После этого растворитель удаляли, и подвергали остаток азеотропной перегонке с 1 мл толуола. Остаток растворяли в 1 мл DMF, и добавляли 14,4 мкл

15 диизопропилэтиламина, 4,1 мг гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты и 9,4 мг HATU. После перемешивания смеси в течение 1 часа при комнатной температуре, раствор концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота)), и получали тем самым 4,67 мг указанного в заголовке соединения.

20 Пример 48

Синтез (R)-7-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 48)

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

25 В 25 мл ацетонитрила суспендировали 5,00 г 4-хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина, синтезированного согласно способу, описанному в WO 2005/042556, 19,1 г (S)-трет-бутил-3-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилата и 23,5 г карбоната цезия, и нагревали смесь в течение 3 часов при 60°C. После охлаждения суспензии добавляли воду и метанол, полученное твердое вещество собирали путем фильтрования

30 и сушили. Тем самым получали 5,65 г указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества.

(стадия 2) (R)-трет-бутил-3-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-карбоксилат

35 К 5 г (R)-трет-бутил-3-(4-хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-карбоксилата, полученного на представленной выше стадии 1, добавляли 40 мл 28% водного аммиака, и перемешивали реакционный раствор в течение 1,5 часов при 100°C в микроволновом реакторе. Смесь перемешивали в течение 1 часа в условиях охлаждения на льду, выпавшее из нее твердое вещество собирали путем фильтрования и промывали холодным метанолом. Тем самым получали 3,91 г указанного в заголовке соединения

40 в виде белого твердого вещества.

(стадия 3) Синтез (R)-трет-бутил-3-(4-амино-5-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-карбоксилата

45 В 2 мл DMF растворяли 93 мг трет-бутил-3-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-карбоксилата, полученного на представленной выше стадии 2, 110 мг 5-хлорбензо[d]оксазол-2-аминина и 100 мкл диазабициклоундецена, и добавляли 35 мг комплекса дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) и дихлорметана. Смесь перемешивали в течение 2,5 часов при 80°C в атмосфере монооксида углерода. Смесь распределяли между хлороформом и водой, и сушили

органический слой над сульфатом натрия. Затем, очищали остаток, полученный после удаления растворителя, методом хроматографии на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат=1/1 → этилацетат/метанол=10/1), и получали тем самым 106 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества. Физическая

5 характеристика: m/z $[M+H]^+$ 498,1

(стадия 4) Синтез соединения примера 48

К 20 мг (R)-трет-бутил-3-(4-амино-5-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-карбоксилата, полученного на
10 представленной выше стадии 3, добавляли 1 мл 4н хлороводорода в 1,4-диоксане, и перемешивали смесь в течение 1 часа. После этого растворитель удаляли, и подвергали остаток азеотропной перегонке с 1 мл толуола. К остатку добавляли 2 мл хлороформа и 28 мкл триэтиламина, и перемешивали смесь в условиях охлаждения на льду. К раствору добавляли 3,2 мкл акрилоилхлорида, и перемешивали смесь в течение 1 часа. Затем, реакцию останавливали добавлением насыщенного водного раствора
15 бикарбоната натрия и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, а затем очищали остаток, полученный после удаления растворителя, методом препаративной HPLC с обращенной фазой (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота)). Тем самым получали 3,52 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

20 Пример 49

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 49)

К 13 мг (R)-трет-бутил-3-(4-амино-5-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 3
25 примера 48, добавляли 1 мл 4н хлороводорода в 1,4-диоксане, и перемешивали смесь в течение 1 часа. После этого растворитель удаляли, и подвергали остаток азеотропной перегонке с 1 мл толуола. Остаток растворяли в 1 мл DMF, и добавляли 14,4 мкл диизопропилэтиламина, 4,1 мг гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты и 9,6 мг HATU. Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, а
30 затем концентрировали раствор в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота)), и получали тем самым 6,66 мг указанного в заголовке соединения.

35 Пример 50

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(этил(метил)амино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 50)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 49, с использованием гидрохлорида
40 (E)-4-(этил(метил)амино)бут-2-еновой кислоты вместо гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты.

Пример 51

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(диэтиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение
45 примера 51)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 49, с использованием гидрохлорида (E)-4-(диэтиламино)бут-2-еновой кислоты вместо гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)

бут-2-еновой кислоты.

Пример 52

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(изопропил(метил)амино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 52)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 49, с использованием гидрохлорида (E)-4-(изопропил(метил)амино)бут-2-еновой кислоты вместо гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты.

Пример 53

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 53)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 49, с использованием гидрохлорида (E)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты вместо гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты.

Пример 54

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 54)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 49, с использованием гидрохлорида (E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты вместо гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты.

Пример 55

Синтез (R)-7-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 55)

(стадия 1) Синтез (R)-трет-бутил-3-(4-амино-5-((5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-карбоксилата

Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной на стадии 3 примера 48, с использованием 5-фенилбензо[d]оксазол-2-аминина вместо 5-хлорбензо[d]оксазол-2-аминина. Физическая характеристика: m/z $[M+H]^+$ 540,3

(стадия 2) Синтез соединения примера 55

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 48, с использованием (R)-трет-бутил-3-(4-амино-5-((5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-карбоксилата, полученного на представленной выше стадии 1.

Пример 56

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (соединение примера 56)

К 13 мг (R)-трет-бутил-3-(4-амино-5-((5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1 примера 55, добавляли 1 мл 4н хлороводорода в 1,4-диоксане, и перемешивали смесь в течение 1 часа. После этого растворитель удаляли, и подвергали остаток азеотропной

перегонке с 1 мл толуола. Остаток растворяли в 1 мл DMF, и добавляли 14,4 мкл диизопропилэтиламина, 4,1 мг гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты и 9,6 мг NATU. После перемешивания смеси в течение 1 часа при комнатной температуре, раствор концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом
 5 препаративной HPLC с обращенной фазой (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота)), и получали тем самым 6,66 мг указанного в заголовке соединения.

Пример 57

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(этил(метил)амино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамида (соединение
 10 примера 57)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 56, с использованием гидрохлорида (E)-4-(этил(метил)амино)бут-2-еновой кислоты вместо гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты.

15 Пример 58

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(диэтиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамида (соединение
 примера 58)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в
 20 соответствии с методикой, описанной в примере 56, с использованием гидрохлорида (E)-4-(диэтиламино)бут-2-еновой кислоты вместо гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты.

Пример 59

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(изопропил(метил)амино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамида (соединение
 25 примера 59)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 56, с использованием гидрохлорида (E)-4-(изопропил(метил)амино)бут-2-еновой кислоты вместо гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты.
 30

Пример 60

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамида (соединение
 примера 60)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 56, с использованием гидрохлорида (E)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты вместо гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты.
 35

Пример 61

Синтез (R,E)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамида (соединение
 40 примера 61)

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере 56, с использованием гидрохлорида (E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты вместо гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты.
 45

Пример 62

Синтез (R,E)-7-(3-((2-(4-(4-(3-(4-амино-3-(бензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1H-пиразоло

[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)этил)амино)-3-оксопропил)-5,5-дифтор-1,3-диметил-5Н-дипирроло[1,2-с:2',1'-f][1,3,2]диазаборинин-4-ий-5-уида (типичное соединение Р-1)

(стадия 1) Синтез (Е)-4-(4-(2((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)пиперазин-1-ил)бут-2-еновой кислоты

В 20 мл DMSO растворяли 2 г трет-бутил-(2-(пиперазин)-1-ил)этил)карбамата, и добавляли 1,35 мл триэтиламина. К этому раствору при комнатной температуре добавляли (Е)-метил 4-бромбут-2-еноат общим объемом 1,14 мл. После перемешивания смеси в течение 1,5 часов, раствор добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия, и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над сульфатом натрия, затем удаляли растворитель, и очищали остаток методом хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ/метанол). К полученному продукту добавляли 10 мл триэтиламина и 10 мл воды, и перемешивали смесь при 100°C в течение ночи.

Растворитель удаляли из реакционного раствора, получали и 2,05 г указанного в заголовке соединения в виде оранжевого аморфного вещества.

(стадия 2) Синтез (R,E)-трет-бутил-(2-(4-(4-(3-(4-амино-3-(бензо[d]оксазол-2-илкарбамоил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)этил)карбамата

В 3 мл хлороформа растворяли 200 мг (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-(бензо[d]оксазол-2-ил)карбамоил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1 примера 13, и при комнатной температуре добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты. Спустя 1 час, удаляли растворитель, остаток растворяли в ацетонитриле, и добавляли триэтиламин. После этого растворитель удаляли, остаток снова растворяли в смеси хлороформ/метанол, и удаляли растворитель. Остаток растворяли в 5 мл DMF, и добавляли 176 мг (Е)-4-(4-(2((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)пиперазин-1-ил)бут-2-еновой кислоты, полученной на представленной выше стадии 1. Добавляли 104 мг WSC, и перемешивали смесь. Спустя 2 часа, добавляли этилацетат, и промывали органический слой насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой сушили над сульфатом натрия, затем удаляли растворитель, и очищали остаток методом хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ/метанол). Тем самым получали 128,4 мг указанного в заголовке соединения.

(стадия 3) Синтез (R,E)-4-амино-1-(1-(4-(4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-N-(бензо[d]оксазол-2-илкарбамоил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид

В 2 мл хлороформа растворяли 128 мг (R,E)-трет-бутил(2-(4-(4-(3-(4-амино-3-(бензо[d]оксазол-2-илкарбамоил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)этил)карбамата, полученного на представленной выше стадии 2, и добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты. Спустя 10 минут, реакционный раствор концентрировали и растворяли в ацетонитриле. Добавляли триэтиламин, и снова концентрировали смесь. Остаток очищали методом хроматографии на амин-силикагеле (элюент: хлороформ/метанол), и получали 98,1 мг указанного в заголовке соединения.

(стадия 4) Синтез типичного соединения Р-1

В 10 мл хлороформа растворяли 93 мг (R,E)-4-амино-1-(1-(4-(4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-N-(бензо[d]оксазол-2-илкарбамоил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид, полученного на представленной выше стадии 3, и добавляли 73 мг 7-(2-карбоксиэтил)-5,5-дифтор-1,3-диметил-5Н-дипирроло[1,2-с:2',1'-f][1,3,2]диазаборинин-4-ий-5-уида, 22 мг НОВt и 48 мг WSC. После

перемешивания смеси в течение 2 часов, реакционный раствор распределяли между хлороформом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия, а затем концентрировали, и очищали остаток методом хроматографии на амин-силикагеле (элюент: хлороформ/метанол). Получали 98,1 мг указанного в заголовке соединения.

Пример 63

Синтез 4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1-((R)-1-((E)-4-(4-(2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамидо)этил)пиперазин-1-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (типовое соединение P-2)

К раствору 3 мг (R,E)-4-амино-1-(1-(4-(4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-N-(бензо[d]оксазол-2-илкарбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид, полученного на стадии 3 примера 62, в 0,5 мл DMF добавляли 1,5 мг BIOTIN-NHS™ и 4 мкл триэтиламина, и перемешивали смесь в течение ночи. К раствору добавляли 0,5 мл DMSO, и очищали смесь методом препаративной HPLC с обращенной фазой (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота)). Тем самым получали 1,0 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 64

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(7-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 64)

(стадия 1) Синтез (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты

К 10 г (R)-4-амино-1-(1-(трет-бутилоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной в примере синтеза 2, добавляли 50 мл 4н хлороводорода в 1,4-диоксане. После перемешивания смеси в течение 1 часа, растворитель удаляли с использованием выпарного аппарата. К остатку добавляли 140 мл хлороформа и 25 мл триэтиламина, и после охлаждения смеси на льду добавляли 2,23 мл акрилоилхлорида. Смесь перемешивали в течение 1,5 часов, а затем удаляли растворитель с использованием выпарного аппарата. К остатку добавляли водный раствор муравьиной кислоты до pH 3,0, и перемешивали смесь в течение 2 часов. Затем, осадок собирали путем фильтрования и сушили в условиях пониженного давления. Тем самым получали 8,93 г указанного в заголовке соединения в виде белесовато-коричневого твердого вещества.

(стадия 2) Синтез (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(7-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид

В 150 мкл DMF растворяли 5 мг (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты, полученной на стадии 1, а затем добавляли 8,2 мкл диизопропилэтиламина, 4,0 мг 7-хлорбензо[d]оксазол-2-амин и 9,0 мг NATU. Смесь перемешивали в течение 1 часа. К реакционному раствору добавляли 850 мкл DMSO, и очищали смесь методом препаративной HPLC с обращенной фазой (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота)). Тем самым получали 0,36 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 65

Синтез (S)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 65)

(стадия 1) Синтез (R)-трет-бутил-3-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилата

Указанное в заголовке соединение в виде маслянистого соединения получали из (R)-N-Вос-3-пирролидинола в соответствии с методикой, описанной в примере синтеза 3.

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

Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-желтого твердого вещества из 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина и (R)-трет-бутил-3-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилата в соответствии с методикой, описанной в примере синтеза 3 (стадия 2).

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

К 500 мг (S)-трет-бутил-3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 2, добавляли 5 мл хлороформа и 1,7 мл трифторуксусной кислоты. После перемешивания смеси в течение 1 часа, растворитель удаляли с использованием выпарного аппарата. К остатку добавляли 12 мл хлороформа и 810 мкл триэтиламина, и после охлаждения смеси на льду добавляли 89 мкл акрилоилхлорида. После перемешивания смеси в течение 30 минут, реакцию останавливали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, а затем очищали остаток, полученный после удаления растворителя, с использованием колонки с силикагелем (элюент: этилацетат/метанол). Тем самым получали 350 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

(стадия 4) Синтез (S)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид

В 520 мл DMF растворяли 20 мг (S)-1-(3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролопирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, полученного на стадии 3, и добавляли 13 мг бензо[d]оксазол-2-амина, 3,65 мг PdCl₂(PPh₃)₂ и 23 мкл DBU. Смесь перемешивали в течение 2 часов при 120°C в атмосфере монооксида углерода, а затем удаляли растворитель с использованием выпарного аппарата. К остатку добавляли DMSO, очищали смесь методом препаративной HPLC с обращенной фазой (вода/ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота)), и получали тем самым 1,9 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 66

Синтез 1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)метил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 66)

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

В соответствии с методикой, описанной в примере синтеза 3 (стадия 2), из 300 мг 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина и 396 мг трет-бутил-3-(бромметил)пирролидин-1-карбоксилата получали 464 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

(стадия 2) Синтез 1-(3-((4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

В соответствии с методикой, описанной на стадии 3 примера 65, из 464 мг трет-бутил-3-((4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1, получали 274 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

(стадия 3) Синтез 1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)метил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид

В соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 65, из 10 мг 1-(3-((4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-

она, полученного на стадии 2, получали 3,2 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 67

Синтез 1-((1-акрилоилпиперидин-3-ил)метил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 67)

(стадия 1) Синтез трет-бутил-3-((4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата

В соответствии с методикой, описанной в примере синтеза 3 (стадия 2), из 300 мг 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин и 416 мг трет-бутил-3-(бромметил)пирролидин-1-карбоксилата получали 375 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

(стадия 2) Синтез 1-(3-((4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

В соответствии с методикой, описанной на стадии 3 примера 65, из 375 г трет-бутил-3-((4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1, получали 228 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

(стадия 3) Синтез 1-((1-акрилоилпиперидин-3-ил)метил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид

В соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 65, из 10 мг 1-(3-((4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, полученного на стадии 2, получали 1,4 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 68

Синтез 1-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)метил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 68)

(стадия 1) Синтез трет-бутил-4-((4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата

В соответствии с методикой, описанной в примере синтеза 3 (стадия 2), из 100 мг 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин и 130 мг трет-бутил-4-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилата получали 120 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

(стадия 2) Синтез 1-(4-((4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

В соответствии с методикой, описанной на стадии 3 примера 65, из 120 мг трет-бутил-4-((4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1, получали 85 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

(стадия 3) Синтез 1-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)метил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид

В соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 65, из 10 мг 1-(4-((4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, полученного на стадии 2, получали 3,12 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 69

Синтез 1-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 69)

(стадия 1) Синтез трет-бутил-4-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)

пиперидин-1-карбоксилата

Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-желтого твердого вещества из 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина и трет-бутил-4-бромпиперидин-1-карбоксилата в соответствии с методикой, описанной в примере синтеза 3 (стадия 2).

5 (стадия 2) Синтез 1-(4-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-желтого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной на стадии 3 примера 65, из трет-бутил-4-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1.

10 (стадия 3) Синтез 1-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид

В соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 65, из 10 мг 1-(4-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, полученного на стадии 3, получали 2,4 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 70

Синтез 1-((1-акрилоилазетидин-3-ил)метил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 70)

20 (стадия 1) Синтез трет-бутил-3-((метилсульфонилокси)метил)азетидин-1-карбоксилата

Указанное в заголовке соединение получали в виде маслянистого соединения из трет-бутил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата в соответствии с методикой, описанной в примере синтеза 3.

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

Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-желтого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в примере синтеза 3 (стадия 2), из 200 мг 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина и трет-бутил-3-((метилсульфонилокси)метил)азетидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1.

30 (стадия 3) Синтез 1-(3-((4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)пропил-2-ен-1-она

Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-желтого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной на стадии 3 примера 65, из трет-бутил-3-((4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 2.

35 (стадия 4) Синтез 1-((1-акрилоилазетидин-3-ил)метил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид

В соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 65, из 10 мг 1-(3-((4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)пропил-2-ен-1-она, полученного на стадии 3, получали 2,44 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 71

Синтез 1-((1S,4S)-4-акриламидоциклогексил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 71)

45 (стадия 1) Синтез (1R,4R)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексилметансульфоната

В соответствии с методикой, описанной в примере синтеза 3, из 500 мг трет-бутил-(1R,4R)-4-циклогексилкарбамата получали 780 мг указанного в заголовке соединения

в виде маслянистого соединения.

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

5 В соответствии с методикой, описанной в примере синтеза 3 (стадия 2), из 630 мг 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин и 780 мг (1R,4R)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил-метансульфоната, полученного на стадии 1, получали 614 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

(стадия 3) Синтез N-((1S,4S)-4-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)акриламида

10 В соответствии с методикой, описанной на стадии 3 примера 65, из 200 мг трет-бутил-((1S,4S)-4-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексилкарбамата, полученного на стадии 2, получали 137 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

(стадия 4) Синтез 1-((1S,4S)-4-акриламидоциклогексил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-15 2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид

В соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 65, из 10 мг N-((1S,4S)-4-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)акриламида, полученного на стадии 3, получали 2,08 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

20 Пример 72

Синтез 1-((1R,4R)-4-акриламидоциклогексил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 72)

(стадия 1) Синтез (1S,4S)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексилметансульфоната

25 В соответствии с методикой, описанной в примере синтеза 3, из 500 мг трет-бутил-(1S,4S)-4-циклогексилкарбамата получали 704 мг указанного в заголовке соединения в виде маслянистого соединения.

(стадия 2) Синтез трет-бутил-((1R,4R)-4-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексилкарбамата

30 В соответствии с методикой, описанной в примере синтеза 3 (стадия 2), из 570 мг 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин и 704 мг (1S,4S)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-циклогексилметансульфоната, полученного на стадии 1, получали 375 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

(стадия 3) Синтез N-((1R,4R)-4-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)акриламида

35 В соответствии с методикой, описанной на стадии 3 примера 65, из 200 мг трет-бутил-((1R,4R)-4-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексилкарбамата, полученного на стадии 2, получали 90 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

40 (стадия 4) Синтез 1-((1S,4S)-4-акриламидоциклогексил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид

В соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 65, из 10 мг N-((1S,4S)-4-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)акриламида, полученного на стадии 3, получали 3,43 мг указанного в заголовке соединения в виде

45 белого твердого вещества.

Пример 73

Синтез (S,E)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера

73)

(стадия 1) (S)-трет-бутил-3-(4-амино-3-(бензо[d]оксазол-2-илкарбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 65, из (S)-трет-бутил-3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 2 примера 65.

(стадия 2) Синтез (S,E)-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида

В соответствии с методикой, описанной в примере 32, из 20 мг (S)-трет-бутил-3-(4-амино-3-(бензо[d]оксазол-2-илкарбамоил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1, получали 13,8 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 74

Синтез 1-(1-(акрилоилазетидин-3-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 74)

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

В соответствии с методикой, описанной в примере синтеза 3, из 500 мг трет-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата получали 774 мг указанного в заголовке соединения в виде маслянистого соединения.

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

В соответствии с методикой, описанной в примере синтеза 3 (стадия 2), из 670 мг 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин и 774 мг трет-бутил-3-(метилсульфонилокси)азетидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1, получали 690 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

(стадия 3) Синтез 1-(3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)пропил-2-ен-1-она

В соответствии с методикой, описанной на стадии 3 примера 65, из 200 мг трет-бутил-3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 2, получали 129 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

(стадия 4) Синтез 1-((1-(акрилоилазетидин-3-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 65, из 1-(3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)пропил-2-ен-1-она, полученного на стадии 3.

Пример 75

Синтез 1-((1-(акрилоилазетидин-3-ил)метил)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 75)

(стадия 1) В соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 65, из 10 мг 1-(3-((4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)пропил-2-ен-1-она, полученного на стадии 3 примера 70, и 5,2 мг 5-фторбензо[d]оксазол-2-амин получали 3,36 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 76

Синтез 1-((1-(акрилоилазетидин-3-ил)метил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 76)

(стадия 1) В соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 65, из 10 мг

1-(3-((4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)пропил-2-ен-1-она, полученного на стадии 3 примера 70, и 5,2 мг 5-хлорбензо[d]оксазол-2-амина получали 3,76 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 77

5 Синтез 1-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)метил)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 77)

(стадия 1) В соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 65, из 10 мг 1-(4-((4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, полученного на стадии 2 примера 68, и 4,8 мг 5-фторбензо[d]оксазол-2-амина
10 получали 6,37 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 78

Синтез 1-((1S,4S)-4-акриламидоциклогексил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 78)

(стадия 1) В соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 65, из 10 мг
15 N-((1S,4S)-4-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)акриламида, полученного на стадии 3 примера 72, и 5,2 мг 5-хлорбензо[d]оксазол-2-амина получали 1,93 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 79

Синтез 1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-
20 пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 79)

(стадия 1) В соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 65, из 10 мг 1-(3-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)пропил-2-ен-1-она, полученного на стадии 3 примера 74, и 4,8 мг 5-фторбензо[d]оксазол-2-амина
получали 2,21 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

25 Пример 80

Синтез 1-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)метил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 80)

(стадия 1) В соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 65, из 10 мг 1-(4-((4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-
30 2-ен-1-она, полученного на стадии 2 примера 68, и 5,2 мг 5-хлорбензо[d]оксазол-2-амина получали 4,30 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 81

Синтез 1-((1S,4S)-4-акриламидоциклогексил)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 81)

35 (стадия 1) В соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 65, из 10 мг N-((1S,4S)-4-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)акриламида, полученного на стадии 3 примера 72, и 4,8 мг 5-фторбензо[d]оксазол-2-амина получали 2,91 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 82

40 Синтез 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамида (соединение примера 82)

(стадия 1) Синтез трет-бутил-3-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилата

Указанное в заголовке соединение получали в виде маслянистого соединения из N-Вос-3-пирролидинола в соответствии с методикой, описанной в примере синтеза 3.

45 (стадия 2) Синтез трет-бутил-3-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата

Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-желтого твердого вещества из 3-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилата в соответствии с методикой,

описанной в примере 65 (стадия 2).

(стадия 3) Синтез 1-(3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

5 Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с методикой, описанной на стадии 3 примера 65, из трет-бутил-3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 2.

(стадия 4) Синтез 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид

10 В соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 65, из 10 мг 1-(3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролопирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, полученного на стадии 3, получали 3,9 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 83

15 Синтез 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 83)

(стадия 1) В соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 65, из 10 мг 1-(3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролопирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, полученного на стадии 3 примера 82, и 4,8 мг 5-фторбензо[d]оксазол-2-амин

20 получали 4,09 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 84

Синтез 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 84)

(стадия 1) В соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 65, из 10 мг 1-(3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролопирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, полученного на стадии 3 примера 82, и 5,2 мг 5-хлорбензо[d]оксазол-2-амин

25 получали 3,47 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 85

30 Синтез 1-(3-акриламидопропил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 85)

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

В соответствии с методикой, описанной в примере синтеза 3 (стадия 2), из 200 мг 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин и 273 мг трет-бутил-(3-бромпропил)карбоксилата получали 223 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

35

(стадия 2) N-(3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропил)акриламид

В соответствии с методикой, описанной на стадии 3 примера 65, из 240 мг трет-бутил-(3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропил)карбоксилата, полученного на стадии 1, получали 125 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

40

(стадия 3) Синтез 1-(3-акриламидопропил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид

В соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 65, из 10 мг N-(3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропил)акриламид полученного на стадии 3, получали 3,2 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

45

Пример 86

Синтез 1-(2-акриламидоэтил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид (соединение примера 86)

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

5 В соответствии с методикой, описанной в примере синтеза 3 (стадия 2), из 200 мг 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин и 257 мг трет-бутил-(2-бромэтил)карбоксилата получали 239 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

(стадия 2) N-(2-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)акриламид

10 В соответствии с методикой, описанной на стадии 3 примера 65, из 239 мг трет-бутил-(2-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)карбоксилата, полученного на стадии 1, получали 140 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

(стадия 3) Синтез 1-(2-акриламидоэтил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид

15 В соответствии с методикой, описанной на стадии 4 примера 65, из 10 мг N-(2-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)акриламида, полученного на стадии 2, получали 1,8 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

20 Справочный пример 1

Синтез (R)-1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (эталонное соединение 1)

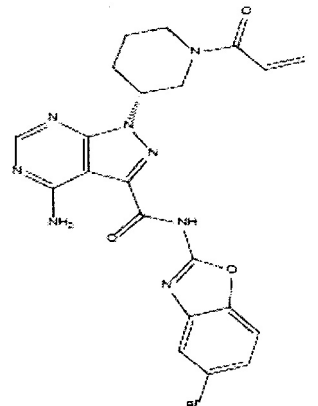
25 Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества путем синтеза соединения в соответствии с методикой, описанной в способе согласно WO 2008/121742.

Здесь и далее в тексте, в таблицах 1 - 44 представлены структурные формулы и физические характеристики соединений примеров и эталонного соединения 1.

Таблица 1			
Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
1		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,59 (уш.с, 1H) 1,95 (с, 1H) 2,16 (уш.с, 1H) 2,32 (уш.с, 1H) 2,91 (уш.с, 0,5H) 4,11 (уш.с, 0,5H) 4,31 (уш.с, 1H) 4,57 (уш.с, 1H) 4,73 (уш.с, 1H) 5,65 (уш.с, 1H) 5,71 (уш.с, 1H) 6,08-6,18 (м, 1H) 6,72-6,93 (м, 1H) 6,76 (уш.с, 1H) 6,79 (с, 1H) 6,84 (д, J=12,44 Гц, 1H) 7,36 (д, J=7,56 Гц, 1H) 7,70(д, J=15,12 Гц, 1H) 8,16-8,36 (м, 3H)	469,1

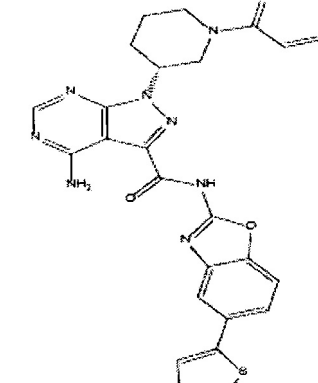
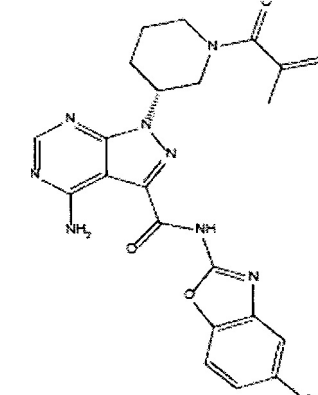
45

5

<p>2</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,44-1,68 (м, 1H) 1,87 (д, 12,30 Гц, 1H) 2,06 (уш.с, 1H) 2,22 (д, J=9,57 Гц, 1H) 3,05-3,32 (м, 1H) 4,03-4,25 (м, 0,5H) 4,29-4,46 (м, 1H) 4,60 (д, J=18,45 Гц, 0,5H) 5,51-5,75 (м, 1H) 6,09 (уш.с, 1H) 6,61-6,95(м, 1H) 7,12 (с, 1H) 7,24 (уш.с, 1H) 7,85 (уш.с, 1H) 8,10 (уш.с, 1H) 8,29 (с, 2H) 11,07 (уш.с, 1H)</p>	<p>513,1</p>
----------	---	--	--------------

10

Таблица 2

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
<p>3</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,33-1,46 (м, 1H) 1,52-1,70 (м, 1H) 1,90-2,03 (м, 1H) 2,10-2,25 (м, 1H) 2,85-2,98 (м, 1H) 3,69-3,85 (м, 1H) 4,05-4,43 (м, 2H) 4,51-4,86 (м, 2H) 5,61-5,77 (м, 1H) 6,05-6,22 (м, 1H) 6,71-6,95 (м, 1H) 7,17 (д, J=4,63 Гц, 1H) 7,58 (д, J=4,88 Гц, 2H) 7,62-7,69 (м, 1H) 7,70-7,78 (м, 1H) 7,83-8,00 (м, 1H) 8,16-8,27 (м, 1H) 8,27-8,37 (м, 1H) 8,32 (с, 2H)</p>	<p>515,2</p>
<p>4</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 1,73 (уш.с, 1H) 1,98 (уш.с, 3H) 2,27 (уш.с, 2H) 2,40 (д, J=9,02 Гц, 1H) 3,35-3,57 (м, 1H) 3,64-4,14 (м, 2H) 4,31 (уш.с, 1H) 4,94 (тт, J=8,81, 4,24 Гц, 1H) 5,09 (с, 1H) 5,20 (уш.с, 1H) 6,58 (уш.с, 1H) 7,28-7,30 (м, 1H) 7,45 (д, J=8,78 Гц, 1H) 7,68 (д, J=1,95 Гц, 1H) 8,34-8,42 (м, 2H) 8,49 (уш.с, 1H)</p>	<p>481,1</p>

15

20

25

30

35

Таблица 3

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
----------	---------------------	--------------------------	---------------------------

40

45

5		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,51 (уш.с, 1H) 1,75 (уш.с, 1H) 1,82 (уш.с, 1H) 2,05 (уш.с, 1H) 2,20 (д, J=9,57 Гц, 1H), 3,47 (с, 3H) 4,09 (уш.с, 3H) 4,56 (уш.с, 2H) 6,37-6,74 (м, 1H) 7,00 (д, J=8,20 Гц, 1H) 7,31 (д, J=8,20 Гц, 1H) 7,40 (с, 1H) 7,79 (д, J=4,10 Гц, 1H) 8,09 (уш.с, 1H) 8,16 (с, 2H) 10,89 (уш.с, 2H)	481,2
6		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,21-1,28 (м, 1H) 1,63 (д, J=12,93 Гц, 1H) 1,90-1,98 (м, 1H) 2,18(уш.с, 1H) 2,27-2,44 (м, 1H) 2,82-2,95 (м, 0,5H) 3,17 (уш.с, 0,5H) 3,66-3,82 (м, 0,5H) 4,13 (д, J=12,68 Гц, 0,5H) 4,32 (д, J=15,37 Гц, 1H) 4,62 (д, J=11,95 Гц, 0,6H) 4,74 (уш.с, 1H) 5,62-5,75 (м, 1H) 6,09-6,24 (м, 1H) 6,89 (дд, J=16,59, 10,49 Гц, 1H) 7,83 (дд, J=8,41, 1,59 Гц, 1H) 7,93 (д, J=8,54 Гц, 1H) 8,09-8,34 (м, 3H) 12,24-12,68(м, 1H)	459,2

Таблица 4

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
7		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,49-1,74 (м, 1H) 1,81-2,00 (м, 2H) 2,09-2,40 (м, 2H) 2,80-2,96 (м, 0,5H) 3,07-3,23 (м, 0,5H) 3,29-3,37 (м, 1H) 3,69-3,84 (м, 4H) 4,00-4,21 (м, 0,5H) 4,21-4,43 (м, 1H) 4,52-4,67 (м, 0,5H) 4,64-4,84 (м, 1H) 5,57-5,78 (м, 1H) 6,04-6,24 (м, 1H) 6,66-7,02 (м, 1H) 7,74-7,96 (м, 1H) 8,10-8,37 (м,3H) 12,37-12,62 (м, 1H)	464,0

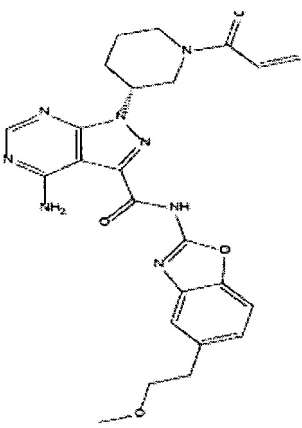
5 10		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,49-1,75 (м, 1H) 1,85-2,00 (м, 1H) 2,08-2,24 (м, 1H) 2,24-2,42 (м, 1H) 2,92 (с, 2H) 2,92 (т, J=13,20 Гц, 2H) 3,25 (с, 3H) 3,24-3,27 (м, 1H) 3,51-3,61 (м, 2H) 3,92-4,46 (м, 3H) 4,50-4,90 (м, 2H) 5,54-5,81 (м, 1H) 6,02-6,24 (м, 1H) 6,64-6,98 (м, 2H) 7,14-7,29 (м, 1H) 7,41-7,69 (м, 1H) 8,11-8,45 (м, 3H)	492,2
-------------	---	---	-------

Таблица 5

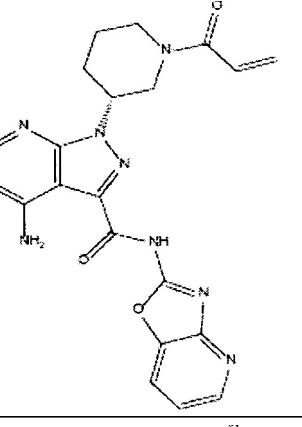
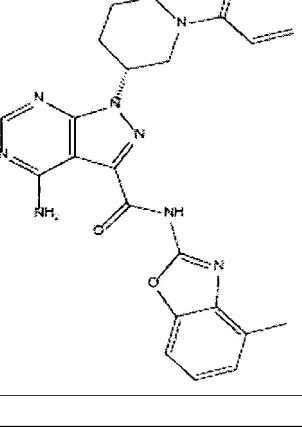
Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
15 20 25		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,49-1,67 (м, 1H) 1,86-2,13 (м, 2H) 2,21-2,34 (м, 1H) 2,74-2,86 (м, 0,5H) 3,07-3,21 (м, 0,5H) 3,55-3,67 (м, 0,5H) 4,01-4,30 (м, 0,5H) 4,37-4,49 (м, 1H) 4,52-4,74 (м, 2H) 5,59-5,76 (м, 1H) 6,03-6,20 (м, 1H) 6,73-6,94 (м, 1H) 6,95-7,04 (м, 1H) 7,59-7,68 (м, 1H) 7,88 (уш.с, 1H) 8,10-8,15 (м, 2H) 10,81-10,89 (м, 1H)	434,3
30 35		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,57 (уш.с, 1H) 1,83-1,98 (м, 1H) 2,14 (уш.с, 1H) 2,23-2,38 (м, 1H) 2,50 (с, 3H) 2,87 (уш.с, 0,5H) 3,71 (уш.с, 0,5H) 4,06 (уш.с, 0,5H) 4,28 (уш.с, 0,5H) 4,54 (уш.с, 1H) 4,72 (уш.с, 1H) 5,62 (уш.с, 1H) 5,67 (уш.с, 1H) 6,09 (с, 1H) 6,14 (с, 1H) 6,73 (уш.с, 1H) 6,84 (уш.с, 1H) 7,12-7,24 (м, 2H) 7,45 (д, J=7,52 Гц, 2H) 8,09-8,21 (м, 2H) 8,22-8,30 (м, 2H)	447,2

Таблица 6

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
----------	---------------------	--------------------------	---------------------------

5		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,60 (д, J=12,30 Гц, 1H) 1,83 (уш.с, 3H) 1,90 (уш.с, 1H) 2,13 (д, J=8,20 Гц, 1H) 2,32 (д, J=10,25 Гц, 1H) 3,88 (уш.с, 1H) 4,10 (уш.с, 1H) 4,41 (уш.с, 1H) 4,75 (уш.с, 1H) 5,01 (уш.с, 1H) 5,13 (уш.с, 1H) 7,12-7,19 (м, 1H) 7,49 (д, J=6,83 Гц, 1H) 7,68 (дд, J=8,88, 4,10 Гц, 1H) 8,19 (уш.с, 1H) 8,26 (с, 1H) 12,27 (уш.с, 1H)	466,2
10			
15		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,50-1,69 (м, 1H) 1,86-1,99 (м, 1H) 2,09-2,26 (м, 1H) 2,27-2,42 (м, 1H) 2,84-2,97 (м, 0,5H) 3,18 (т, J=12,20 Гц, 0,5H) 3,69-3,82 (м, 0,5H) 4,11 (д, J=13,17 Гц, 0,5H) 4,22-4,39 (м, 1H) 4,53-4,68 (м, 1H) 4,72-4,76 (м, 0,5H) 5,61-5,75 (м, 1H) 6,07-6,19 (м, 1H) 6,72-6,92 (м, 1H) 7,20 (тд, J=9,39, 2,68 Гц, 1H) 7,54 (д, J=7,80 Гц, 1H) 7,73 (дд, J=8,78, 4,39 Гц, 1H) 8,03-8,37 (м, 3H) 12,29 (уш.с, 1H)	451,2
20			

Таблица 7

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
25			
30		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,52-1,69 (м, 1H) 1,89-2,02 (м, 1H) 2,09-2,25 (м, 1H) 2,28-2,42 (м, 1H) 2,83-2,98 (м, 0,5H) 3,07-3,25 (м, 0,5H) 3,23-3,37 (м, 0,5H) 3,65-3,87 (м, 0,5H) 4,06-4,17 (м, 0,5H) 4,22-4,38 (м, 1H) 4,56-4,65 (м, 0,5H) 4,69-4,81 (м, 1H) 5,55-5,81 (м, 1H) 6,07-6,19 (м, 1H) 6,73-6,92 (м, 1H) 7,33-7,41 (м, 2H) 7,59-7,76 (м, 2H) 8,23 (уш.с, 2H) 8,30 (с, 1H) 12,15 (уш.с, 1H)	
35			
40		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,14-1,52 (м, 1H) 1,63-1,80 (м, 1H) 1,91-2,00 (м, 1H) 2,03 (уш.с, 3H) 2,08-2,19 (м, 1H) 2,97 (уш.с, 1H) 3,45 (уш.с, 1H) 3,78 (уш.с, 2H) 4,58 (уш.с, 1H) 4,72-4,97 (м, 1H) 5,50-5,89 (м, 1H) 6,54-6,83 (м, 1H) 7,65-8,10 (м, 1H) 8,15-8,29 (м, 1H)	
45			

Таблица 8			
Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
5 15		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,53 (уш.с, 2H) 1,88 (д, J=12,88 Гц, 2H) 2,09 (уш.с, 3H) 2,15 (уш.с, 3H) 2,84 (уш.с, 1H) 2,96 (уш.с, 1H) 3,05 (уш.с, 2H) 3,13 (уш.с, 2H) 4,05 (уш.с, 2H) 4,14 (уш.с, 3H) 4,26 (уш.с, 4H) 4,61 (уш.с, 6H) 6,53 (уш.с, 2H) 6,62 (уш.с, 2H) 7,01 (д, J=8,20 Гц, 1H) 7,32 (д, J=8,20 Гц, 1H) 7,44 (с, 1H) 7,83 (уш.с, 2H) 8,09 (с, 1H) 8,16 (с,3H)	524,1
15 16		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 0,91 (уш.с, 3H) 0,98 (уш.с, 4H) 1,54 (уш.с, 2H) 1,88 (д, J=12,30 Гц, 1H) 2,09 (уш.с, 3H) 2,21 (уш.с, 3H) 2,34 (с, 3H) 2,37 (с, 3H) 3,05 (уш.с, 2H) 3,98-4,73 (м, 6H) 6,53 (уш.с, 2H) 6,63 (уш.с, 2H) 7,01 (д, J=8,20, 2,05 Гц, 1H) 7,33 (д, J=8,20 Гц, 1H) 7,45 (с, 1H) 7,83 (уш.с, 1H) 8,09 (с, 1H) 8,15 (с, 2H) 10,82 (уш.с, 1H)	538,2

Таблица 9			
Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
25 17		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 0,88 (уш.с, 3H) 0,95 (уш.с, 3H) 1,54 (уш.с, 2H) 1,89 (д, J=11,62 Гц, 2H) 2,06 (уш.с, 2H) 2,22 (уш.с, 2H) 2,63 (уш.с, 1H) 2,69 (уш.с, 1H) 4,10 (д, J=15,72 Гц, 4H) 4,26 (м, 3H) 4,62 (м, 4H) 6,56 (уш.с, 2H) 6,65 (уш.с, 2H) 7,01 (д, J=8,20, 2,05 Гц, 1H) 7,33 (д, J=8,20 Гц, 1H) 7,45 (с, 1H) 7,83 (д, J=4,10 Гц, 2H) 8,09 (с, 1H) 8,15 (с, 2H) 10,82 (уш.с, 1H)	552,3
30 18		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 0,91 (с, 5H) 0,95 (с, 5H) 1,19-1,26 (м, 1H) 1,53 (уш.с, 1H) 1,87 (уш.с, 1H) 2,08 (уш.с, 4H) 2,13 (уш.с, 3H) 2,20 (уш.с, 1H) 2,72-2,94 (м, 3H) 4,00-4,32 (м, 2H) 4,41-4,70 (м, 4H) 6,48-6,72 (м, 3H) 7,00-7,04 (м, 1H) 7,33 (д, J=8,20 Гц, 1H) 7,45 (с, 1H) 7,84 (уш.с, 2H) 8,09-8,18 (м, 2H) 10,79 (уш.с, 1H)	552,3

Таблица 10			
Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
40			

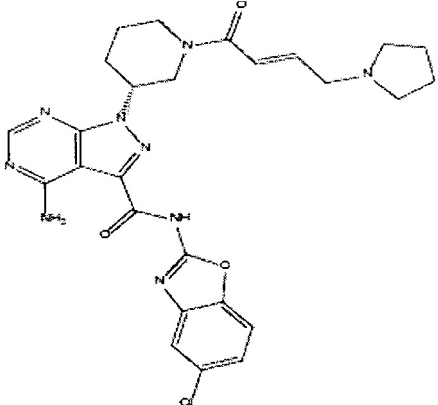
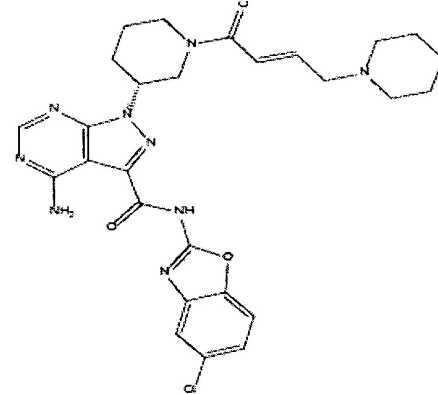
5	19		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,62 (уш.с, 4H) 1,67 (уш.с, 3H) 1,89 (д, J=13,67 Гц, 2H) 2,06 (уш.с, 2H) 2,22 (уш.с, 2H) 2,85 (уш.с, 2H) 3,13 (уш.с, 2H) 3,23 (уш.с, 2H) 3,97-4,33 (м, 4H) 4,45-4,68 (м, 4H) 6,53 (уш.с, 1H) 6,63 (уш.с, 1H) 7,01 (дд, J=8,20, 2,05 Гц, 1H) 7,32 (д, J=8,20 Гц, 1H) 7,45 (с, 1H) 7,82 (д, J=4,78 Гц, 1H) 8,09 (с, 1H) 8,18 (с, 2H) 10,86 (уш.с, 1H)	550,2
10				
15	20		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,34 (уш.с, 3H) 1,40 (уш.с, 3H) 1,47 (уш.с, 6H) 1,88 (д, J=13,67 Гц, 1H) 2,05 (д, J=8,20 Гц, 1H) 2,25 (уш.с, 4H) 2,32 (уш.с, 4H) 2,85 (уш.с, 1H) 2,95 (уш.с, 2H) 4,00-4,37 (м, 4H) 4,47-4,69 (м, 4H) 6,50 (уш.с, 1H) 6,61 (уш.с, 2H) 7,01 (дд, J=8,20, 2,05 Гц, 1H) 7,32 (д, J=8,20 Гц, 1H) 7,45 (с, 1H) 7,82 (д, J=4,10 Гц, 1H) 8,09 (с, 1H) 8,17 (с, 2H) 10,86 (уш.с, 1H)	564,3
20				

Таблица 11

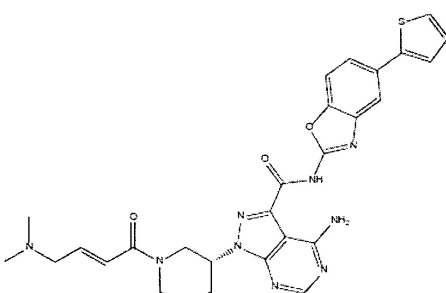
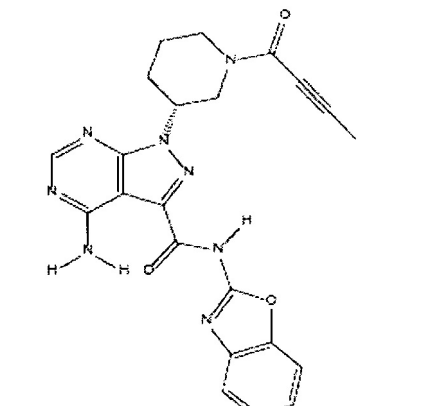
25	Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
30	21		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,46-1,64 (м, 1H) 1,82- 1,94 (с, 1H) 2,00-2,10 (м, 4H) 2,13 (уш.с, 3H) 2,17-2,27 (м, 1H) 2,79-2,90 (м, 0,5H) 3,06-3,12 (м, 0,5H) 3,57-3,66 (м, 5H) 3,99-4,35 (м, 4H) 4,47-4,70 (м, 2H) 6,48-6,68 (м, 2H) 7,05-7,12 (м, 1H) 7,29-7,40 (м, 2H) 7,41-7,47 (м, 1H) 7,68 (с, 1H) 7,79-7,86 (м, 1H) 8,09 (с, 2 H) 8,19 (с, 1H) 10,95 (уш.с, 1H)	469,2
35	22		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,42-1,77 (м, 1H) 1,95 2,02 (м, 1H) 2,06 (с, 3H) 2,10-2,22 (м, 1H) 2,23-2,40 (м, 1H) 2,95-3,10 (м, 0,5H) 3,83-3,95 (м, 0,5H) 4,09-4,19 (м, 0,5H) 4,22-4,35 (м, 1H) 4,37-4,56 (м, 1H) 4,61-4,93 (м, 1H) 7,26-7,44 (м, 2H) 7,55-7,76 (м, 2H) 7,95-8,49 (м, 3H)	445,9
40				
45				

Таблица 12

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
----------	---------------------	--------------------------	---------------------------

5		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,44-1,68 (м, 1H) 1,87 (д, J=12,30 Гц, 1H) 2,06 (уш.с, 1H) 2,22 (д, J=9,57 Гц, 8H) 3,05-3,32 (м, 4H) 4,03-4,25 (м, 3H) 4,29-4,46 (м, 1H) 4,60 (д, J=18,45 Гц, 2H) 5,51-5,75 (м, 1H) 6,09 (уш.с, 1H) 6,61-6,95 (м, 1H) 7,12 (с, 1H) 7,24 (уш.с, 1H) 7,85 (уш.с, 1H) 8,10 (уш.с, 1H) 8,29 (с, 2H) 11,07 (уш.с, 1H)	461,2
10			
15		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 2,35-2,46 (м, 2H) 3,60 (уш.с, 1H) 3,78 (уш.с, 1H) 3,84 (уш.с, 1H) 3,93 (уш.с, 1H) 4,02 (уш.с, 1H) 4,11 (д, J=5,47 Гц, 1H) 5,39-5,76 (м, 2H) 6,00-6,29 (м, 1H) 6,11 (с, 1H) 6,15 (с, 1H) 6,50-6,68 (м, 1H) 7,35 (д, J=8,88 Гц, 1H) 7,69 (д, J=8,88 Гц, 2H) 8,11-8,38 (м, 2H) 12,32 (уш.с, 1H)	453,1
20			

Таблица 13

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
25		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,80 (дд, J=15,72, 6,15 Гц, 5H) 1,92 (уш.с, 1H) 2,28-2,42 (м, 1H) 2,50 (уш.с, 1H) 3,37-3,61 (м, 5H) 3,65-3,78 (м, 2H) 3,78-3,99 (м, 4H) 4,01-4,15 (м, 1H) 5,43 (т, J=5,81 Гц, 1H) 5,48-5,56 (м, 1H) 6,21-6,34 (м, 1H) 6,63-6,73 (м, 1H) 7,24 (уш.с, 1H) 7,61 (уш.с, 3H) 8,02-8,15 (м, 2H) 8,22 (с, 1H) 12,38 (уш.с, 1H)	469,2
30			
35			
40		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,80 (д, J=19,80 Гц, 3H) 1,94-2,01 (м, 3H) 3,45-3,57 (м, 1H) 3,59-3,71 (м, 1H) 3,76-3,94 (м, 3H) 3,95-4,07 (м, 1H) 5,32-5,64 (м, 1H) 5,82-6,02 (м, 1H) 7,19-7,44 (м, 1H) 7,51-7,80 (м, 2H) 8,08-8,16 (м, 1H) 8,19-8,35 (м, 2H)	483,2
45			

Таблица 14

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
5 27 10		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 2,39-2,52 (м, 2H) 3,51-3,67 (м, 1H) 3,70-3,86 (м, 3H) 3,88-3,98 (м, 3H) 4,03-4,16 (м, 1H) 5,41-5,55 (м, 1H) 5,65 (ддд, J=17,77, 10,25, 2,05 Гц, 1H) 6,10-6,17 (м, 1H) 6,51-6,67 (м, 1H) 7,09-7,21 (м, 2H) 7,40-7,51 (м, 1H) 7,95 (уш.с, 2H) 8,11 (с, 1H) 8,17 (с, 2H)	420,1
15 20 25		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 2,23-2,39 (м, 3H) 3,57-3,94 (м, 4H) 3,99-4,16 (м, 2H) 5,39-5,46 (м, 1H) 5,48-5,55 (м, 1H) 5,61-5,70 (м, 2H) 6,10-6,17 (м, 2H) 6,51-6,67 (м, 2H) 7,07-7,10 (м, 1H) 7,32-7,41 (м, 1H) 7,45 (д, J=4,78 Гц, 1H) 7,72 (с, 2H) 7,88 (уш.с, 2H) 8,13 (с, 1H) 10,57-10,99 (м, 1H)	501,2

Таблица 15

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
30 29 35 40		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 2,37 (с, 3H) 3,47 (с, 4H) 3,51-3,66 (м, 1H) 3,73-4,01 (м, 3H) 4,05-4,15 (м, 1H) 5,42-5,57 (м, 1H) 5,65 (ддд, J=17,08, 10,25, 2,05 Гц, 1H) 6,13 (дд, J=19,13, 5,47 Гц, 1H) 6,13 (дд, J=14,69, 5,81 Гц, 1H) 6,51-6,67 (м, 1H) 7,03 (д, J=7,52 Гц, 1H) 7,34 (уш.с, 1H) 7,41 (д, J=8,20 Гц, 1H) 8,06 (с, 1H) 8,10 (с, 1H) 8,22 (с, 2H)	433,2

5

30		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 2,36 (дд, J=12,98, 6,15 Гц, 1H) 2,54 (д, J=5,47 Гц, 2H) 3,51-3,68 (м, 0,5H) 3,73-4,11 (м, 4H) 5,45 (т, J=6,15 Гц, 1H) 5,54 (т, J=6,15 Гц, 1H) 5,65 (ддд, J=17,08, 10,25, 2,05 Гц, 2H) 6,09-6,17 (м, 1H) 6,51-6,67 (м, 1H) 7,02 (уш.с, 2H) 7,39 (уш.с, 1H) 7,54 (уш.с, 1H) 8,01-8,15 (м, 3H) 8,21 (с, 1H)	437,1
----	--	---	-------

10

Таблица 16

15

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
31		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 2,20-2,42 (м, 2H) 3,59 (уш.с, 3H) 3,64-4,00 (м, 4H) 4,09 (д, J=7,52 Гц, 1H) 5,38-5,56 (м, 1H) 5,58-5,75 (м, 1H) 6,05-6,22 (м, 1H) 6,46-6,71 (м, 1H) 7,47 (д, J=8,88 Гц, 2H) 7,62-7,72 (м, 3H) 7,77-7,89 (м, 1H) 8,08-8,13 (м, 1H) 8,30 (уш.с, 2H) 11,05-11,16 (м, 1H)	529,1
32		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 2,14 (с, 3H) 2,17 (с, 3H) 2,34 (уш.с, 2H) 2,43 (уш.с, 2H) 3,03-3,14 (м, 2H) 3,88 (уш.с, 5H) 4,07 (уш.с, 5H) 5,41 (уш.с, 1H) 5,48 (уш.с, 1H) 6,33-6,45 (м, 1H) 6,61 (д, J=6,83 Гц, 1H) 7,02 (д, J=8,20 Гц, 1H) 7,33 (д, J=8,20 Гц, 1H) 7,45 (уш.с, 1H) 7,85 (уш.с, 1H) 8,10-8,15 (м, 2H) 10,76 (уш.с, 2H)	510,1
33		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 0,91-0,99 (м, 3H) 2,06-2,14 (м, 3H) 2,28-2,38 (м, 3H) 2,41 (д, J=6,83 Гц, 2H) 3,04-3,13 (м, 2H) 4,07 (уш.с, 4H) 5,41 (уш.с, 1H) 5,49 (уш.с, 1H) 6,31-6,44 (м, 1H) 6,62 (д, J=6,15 Гц, 1H) 7,01 (д, J=8,88 Гц, 1H) 7,32 (д, J=8,20 Гц, 1H) 7,48 (уш.с, 1H) 7,84 (уш.с, 2H) 8,11 (с, 1H) 8,22 (с, 2H) 10,94 (уш.с, 2H)	524,1

35

Таблица 17

40

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
34		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 0,92 (дт, J=14,35, 7,18 Гц, 6H) 2,38-2,44 (м, 5H) 3,09-3,23 (м, 3H) 3,96-4,23 (м, 3H) 5,26-5,58 (м, 1H) 6,28-6,50 (м, 1H) 6,56-6,72 (м, 1H) 6,96-7,06 (м, 1H) 7,27-7,36 (м, 1H) 7,43-7,51 (м, 1H) 7,79-7,88 (м, 1H) 8,03 (с, 1H) 8,22 (с, 2H) 10,85-11,00 (м, 1H)	538,1

45

5	35		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 2,07 (д, J=15,03 Гц, 6H) 2,33 (д, J=7,52 Гц, 2H) 2,60-2,91 (м, 1H) 3,03-3,20 (м, 2H) 4,00-4,14 (м, 1H) 5,31-5,58 (м, 2H) 6,25-6,46 (м, 2H) 6,52-6,68 (м, 2H) 6,95-7,06 (м, 1H) 7,27-7,36 (м, 1H) 7,41-7,53 (м, 1H) 7,80-7,91 (м, 2H) 8,03 (с, 1H) 8,22 (с, 2H)	538,1
---	----	--	---	-------

Таблица 18

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
10			
15		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,60-1,70 (м, 1H) 1,65 (д, J=12,30 Гц, 4H) 2,33 (д, J=6,83 Гц, 2H) 2,41 (уш.с, 2H) 3,12-3,25 (м, 2H) 3,19 (д, J=12,30 Гц, 2H) 3,68-3,79 (м, 2H) 3,79-3,96 (м, 2H) 3,97-4,24 (м, 2H) 4,02-4,15 (м, 1H) 5,40 (уш.с, 1H) 5,49 (уш.с, 1H) 6,31-6,44 (м, 2H) 6,62-6,68 (м, 2H) 7,01 (д, J=8,20 Гц, 2H) 7,31 (д, J=8,20 Гц, 2H) 7,47 (с, 1H) 7,79-7,90 (м, 1H) 7,84 (уш.с, 2H) 8,07-8,13 (м, 1H) 8,07-8,14 (м, 1H) 8,03 (с, 1H) 8,22 (с, 2H) 10,93 (уш.с, 1H)	536,1
20			
25		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,34 (уш.с, 2H) 1,40-1,52 (м, 4H) 2,33 (уш.с, 4H) 2,39-2,44 (м, 1H) 2,93-3,20 (м, 2H) 3,80-3,97 (м, 2H) 4,06 (д, J=7,52 Гц, 2H) 5,40 (уш.с, 1H) 5,49 (уш.с, 1H) 6,31-6,44 (м, 1H) 6,57-6,66 (м, 1H) 7,01 (д, J=8,20 Гц, 1H) 7,32 (д, J=8,20 Гц, 1H) 7,45 (с, 1H) 7,84 (уш.с, 1H) 8,03 (с, 1H) 8,22 (с, 2H) 10,81 (уш.с, 1H)	550,1
30			

Таблица 19

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
35			
40		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 2,43 (д, J=5,61 Гц, 1H) 3,50-3,70 (м, 2H) 3,74-3,88 (м, 2H) 3,81 (с, 3H) 3,96 (д, J=7,07 Гц, 1H) 4,05 (уш.с, 1H) 4,15 (д, J=7,32 Гц, 1H) 5,51 (д, J=6,10 Гц, 1H) 5,60 (с, 1H) 5,69 (ддд, J=15,98, 10,37, 2,44 Гц, 1H) 6,17 (ддд, J=16,65, 4,94, 2,32 Гц, 1H) 6,55-6,71 (м, 1H) 6,92 (дд, J=8,90, 2,56 Гц, 1H) 7,20 (уш.с, 1H) 7,59 (д, J=9,02 Гц, 1H) 8,33 (с, 2H)	450,2
45			

5		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 2,33 (уш.с, 1H) 2,66-2,70 (м, 1H) 3,35 (уш.с, 2H) 3,74-3,90 (м, 3H) 3,94 (д, J=7,80 Гц, 1H) 4,14 (с, 1H) 5,48 (с, 1H) 5,56 (с, 1H) 5,63-5,74 (м, 1H) 6,11-6,20 (м, 1H) 6,54-6,68 (м, 1H) 7,61 (уш.с, 1H) 7,67 (уш.с, 1H) 7,98 (уш.с, 1H) 8,09-8,25 (м, 2H)	444,2
10			

Таблица 20

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
15		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 2,39 (д, J=6,83 Гц, 2H) 2,89 (т, J=6,49 Гц, 2H) 3,22 (с, 3H) 3,54 (т, J=6,49 Гц, 2H) 3,73-3,88 (м, 1H) 3,93 (д, J=6,15 Гц, 1H) 4,01 (уш.с, 1H) 4,06-4,15 (м, 1H) 5,45-5,70 (м, 2H) 6,10-6,17 (м, 1H) 6,51-6,67 (м, 1H) 7,19 (м, J=8,20 Гц, 1H) 7,47 (уш.с, 1H) 7,54 (м, J=8,20 Гц, 1H) 8,20 (уш.с, 2H) 8,27 (уш.с, 1H) 12,13 (уш.с, 1H)	477,2
20			
25		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 2,32-2,43 (м, 1H) 3,52-3,63 (м, 1H) 3,74-4,02 (м, 2H) 4,06-4,16 (м, 1H) 5,43-5,58 (м, 1H) 5,62-5,70 (м, 2H) 6,10-6,17 (м, 2H) 6,51-6,67 (м, 1H) 7,31-7,37 (м, 1H) 7,41-7,54 (м, 3H) 7,66 (д, J=7,52 Гц, 3H) 7,79 (уш.с, 1H) 8,00-8,16 (м, 2H) 8,03 (с, 1H) 8,22 (с, 2H)	496,1
30			
35			

Таблица 21

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
40		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 2,11 (с, 3H) 2,14 (с, 3H) 2,34 (уш.с, 3H) 2,42 (д, J=6,83 Гц, 1H) 3,02 (дд, J=16,40, 6,15 Гц, 3H) 3,81-3,96 (м, 6H) 3,97-4,23 (м, 4H) 5,45 (дт, J=33,50, 6,80 Гц, 1H) 6,31-6,44 (м, 1H) 6,57-6,64 (м, 1H) 7,30 (д, J=8,20 Гц, 3H) 7,40 (д, J=8,20 Гц, 3H) 7,59 (уш.с, 2H) 7,72 (с, 1H) 7,87 (уш.с, 1H) 8,03 (с, 1H) 8,22 (с, 2H) 10,86 (уш.с, 1H)	
45			

5 10		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 2,41 (уш.с, 1H) 2,61 (уш.с, 1H) 3,62 (уш.с, 2H) 3,81 (уш.с, 1H) 3,87 (уш.с, 1H) 3,96 (уш.с, 1H) 4,06 (д, 10,25 Гц, 1H) 4,16 (уш.с, 1H) 5,46-5,63 (м, 1H) 5,63-5,74 (м, 1H) 6,10-6,23 (м, 1H) 6,55-6,70 (м, 1H) 7,68 (д, J=7,52 Гц, 1H) 7,88 (д, J=7,52 Гц, 1H) 8,01 (уш.с, 1H) 8,20 (уш.с, 1H) 8,30 (уш.с, 2H)
-------------	--	---

Таблица 22

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
15 20		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 2,19 (с, 3H) 2,22 (с, 3H) 2,28-2,39 (м, 1H) 2,85 (уш.с, 1H) 2,98-3,00 (м, 1H) 3,55 (д, J=11,62 Гц, 1H) 3,63-3,82 (м, 5H) 3,89 (дд, J=12,30, 6,83 Гц, 3H) 3,99-4,18 (м, 2H) 5,39-5,52 (м, 1H) 6,36-6,48 (м, 1H) 6,57-6,66 (м, 1H) 7,36 (д, J=8,20 Гц, 1H) 7,52 (д, J=8,20 Гц, 1H) 7,74 (с, 1H) 7,87 (уш.с, 1H) 8,12 (д, J=5,47 Гц, 1H) 10,68 (уш.с, 1H)	544,3
25 30		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 4,33 (д, J=4,78 Гц, 1H) 4,41 (д, J=9,57 Гц, 1H) 4,58 (уш.с, 1H) 4,72 (т, J=8,54 Гц, 1H) 5,70 (д, J=10,25 Гц, 2H) 6,14 (д, J=17,08 Гц, 1H) 6,37 (дд, J=17,08, 10,25 Гц, 1H) 6,96-7,02 (м, 1H) 6,99 (д, J=6,15 Гц, 1H) 7,31 (д, J=8,88 Гц, 1H) 7,38 (с, 1H) 7,85 (уш.с, 1H) 8,3 (с, 1H) 8,22 (с, 2H) 10,97 (уш.с, 1H)	466,2

Таблица 23

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
35 40 45		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 4,21-4,34 (м, 1H) 4,42 (т, J=9,23 Гц, 1H) 4,61 (д, J=5,47 Гц, 1H) 4,65-4,74 (м, 1H) 5,52 (д, J=5,47 Гц, 1H) 5,69 (дд, J=10,25, 2,05 Гц, 1H) 6,13 (дд, J=17,08, 2,05 Гц, 1H) 6,36 (дд, J=17,08, 10,25 Гц, 1H) 6,99 (д, J=8,20 Гц, 1H) 7,31 (д, J=8,20 Гц, 1H) 7,39 (с, 1H) 7,98-8,05 (м, 1H) 8,18 (уш.с, 1H) 8,22 (с, 2H)	438,2

5	47		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 2,10-2,17 (м, 6H) 3,02 (д, J=5,47 Гц, 2H) 4,20-4,27 (м, 2H) 4,40 (т, J=9,23 Гц, 2H) 4,57 (д, J=5,47 Гц, 2H) 4,69 (т, J=8,54 Гц, 2H) 5,52 (уш.с, 1H) 6,15 (д, J=1 5,72 Гц, 1H) 6,58-6,66 (м, 1H) 7,04 (д, J=8,20 Гц, 1H) 7,35 (д, J=8,20 Гц, 1H) 7,43 (с, 1H) 8,11 (уш.с, 1H) 8,18 (с, 2H)	495,2
---	----	--	--	-------

10

Таблица 24

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии	
15	48		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 2,25-2,43 (м, 2H) 3,73-3,81 (м, 2H) 3,86-3,97 (м, 2H) 4,06-4,15 (м, 1H) 5,23 (уш.с, 1H) 5,34 (д, J=6,15 Гц, 2H) 5,63-5,73 (м, 3H) 6,12-6,21 (м, 2H) 6,55-6,67 (м, 2H) 6,95 (д, J=8,20 Гц, 2H) 7,10 (уш.с, 1H) 7,25 (д, J=8,20 Гц, 2H) 7,39 (уш.с, 2H) 7,63 (с, 1H) 7,67 (с, 2H) 8,02 (с, 1H) 8,27 (уш.с, 4H) 10,29 (уш.с, 1H)	452,1
20	49		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 2,10 (с, 3H) 2,15 (с, 3H) 2,95-3,09 (м, 4H) 3,02 (д, J=17,77 Гц, 4H) 3,13 (с, 17H) 5,16-5,40 (м, 3H) 6,26-6,51 (м, 1H) 6,56-6,74 (м, 1H) 6,90-7,06 (м, 1H) 7,22-7,32 (м, 1H) 7,36-7,48 (м, 1H) 7,59-7,76 (м, 1H) 7,96-8,09 (м, 1H) 8,25(с, 2H)	509,1

30

Таблица 25

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии	
35	50		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 0,95 (дт, J=11,28, 7,00 Гц, 3H) 2,11 (д, J=12,98 Гц, 2H) 2,27-2,45 (м, 2H) 3,13 (м, 2H) 3,87-3,97 (м, 1H) 3,98-4,24 (м, 1H) 5,12-5,42 (м, 1H) 6,30-6,50 (м, 1H) 6,58-6,73 (м, 1H) 6,99-7,07 (м, 1H) 7,31-7,38 (м, 1H) 7,40-7,46 (м, 1H) 7,77-7,85 (м, 1H) 8,02- 8,08 (м, 1H) 8,19 (с, 2H)	523,2
40	51		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 0,88-0,97 (м, 6H) 2,38-2,52 (м, 4H) 3,13-3,34 (м, 2H) 3,70 (д, J=6,83 Гц, 1H) 3,78-3,96 (м, 1H) 3,97-4,23 (м, 1H) 5,14-5,41 (м, 1H) 6,32-6,49 (м, 1H) 6,67 (тт, J=13,84, 7,00 Гц, 1H) 6,99 (д, J=8,20 Гц, 1H) 7,30 (дд, J=8,54, 2,39 Гц, 1H) 7,41 (уш.с, 1H) 7,74 (д, J=13,67 Гц, 1H) 8,03 (с, 1H) 8,21 (с, 2H)	537,2

45

Таблица 26

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
----------	---------------------	--------------------------	---------------------------

5		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 0,92 (дт, J=11,28, 6,49 Гц, 6H) 2,02-2,14 (м, 1H) 2,08 (д, J=13,67 Гц, 3H) 2,76 (дт, J=12,98, 6,49 Гц, 1H) 3,14 (дт, J=17,08, 6,15 Гц, 1H) 3,71 (уш.с, 1H) 3,79-3,96 (м, 1H) 3,97-4,26 (м, 1H) 5,13-5,37 (м, 1H) 6,30-6,47 (м, 1H) 6,54-6,70 (м, 1H) 6,94-7,06 (м, 1H) 7,27-7,36 (м, 1H) 7,39-7,45 (м, 1H) 7,71-7,80 (м, 1H) 8,04 (с, 1H) 8,20 (с, 2H)	537,2
10		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,61-1,72 (м, 4H) 3,09-3,34 (м, 2H) 3,86 (д, J=6,83 Гц, 1H) 3,95-4,22 (м, 1H) 5,09-5,37 (м, 1H) 6,30-6,48 (м, 1H) 6,58-6,76 (м, 1H) 6,89-7,01 (м, 1H) 7,20-7,29 (м, 1H) 7,38-7,44 (м, 1H) 7,59-7,69 (м, 1H) 7,98-8,06 (м, 1H) 8,03 (с, 1H) 8,22 (с, 2H)	535,2

Таблица 27

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
20		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,19-1,30 (м, 1H) 1,33 (уш.с, 3H) 1,40-1,51 (м, 6H) 2,24-2,36 (м, 7H) 2,41-2,51 (м, 12H) 3,04 (дт, J=17,77, 6,15 Гц, 3H) 3,13 (уш.с, 2H) 3,47 (уш.с, 16H) 3,71 (уш.с, 11H) 3,88 (дт, J=12,64, 6,49 Гц, 10H) 3,96-4,22 (м, 6H) 5,09-5,46 (м, 1H) 6,33-6,44 (м, 1H) 6,52-6,78 (м, 1H) 6,93-7,03 (м, 1H) 7,22-7,34 (м, 1H) 7,36-7,48 (м, 1H) 7,72 (д, J=15,03 Гц, 1H) 8,03 (с, 1H) 8,22 (с, 2H)	549,3
35		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 2,36 (уш.с, 1H) 3,76 (уш.с, 2H) 3,91-4,09 (м, 4H) 5,26 (уш.с, 1H) 5,36 (уш.с, 1H) 5,64-5,73 (м, 2H) 6,12-6,21 (м, 2H) 6,62 (д, J=9,57 Гц, 1H) 7,29-7,38 (м, 3H) 7,43 (д, J=7,52 Гц, 6H) 7,62 (д, J=6,83 Гц, 4H) 7,68 (уш.с, 3H) 7,90 (уш.с, 2H) 8,07 (с, 1H) 8,21 (с, 2H)	494,3

Таблица 28

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
----------	---------------------	--------------------------	---------------------------

5	56		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 2,11 (с, 3H) 2,14 (с, 3H) 2,35 (уш.с, 1H) 3,02 (дд, J= 17,08, 5,47 Гц, 2H) 4,07 (уш.с, 5H) 5,14-5,41 (м, 1H) 6,34-6,45 (м, 1H) 6,56-6,72 (м, 1H) 7,31 (уш.с, 1H) 7,43 (уш.с, 2H) 7,48 (уш.с, 1H) 7,63 (д, J=5,47 Гц, 2H) 7,71 (уш.с, 1H) 7,97 (уш.с, 1H) 8,06-8,11 (м, 1H) 8,21 (с, 2H)	551,3
10	57		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 0,99 (дт, J= 10,93, 7,18 Гц, 3H) 2,13 (с, 3H) 2,29-2,45 (м, 2H) 3,07-3,19 (м, 2H) 4,10 (уш.с, 1H) 5,29 (уш.с, 1H) 5,38 (уш.с, 1H) 6,38-6,49 (м, 1H) 6,64-6,74 (м, 1H) 7,36 (д, J=19,82 Гц, 2H) 7,47 (уш.с, 4H) 7,65 (уш.с, 2H) 7,73 (уш.с, 2H) 7,93 (уш.с, 1H) 8,10 (с, 1H) 8,26 (с, 2H)	565,3

Таблица 29

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии	
15	58		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 0,85-1,00 (м, 6H) 2,35-2,45 (м, 4H) 3,09-3,34 (м, 1H) 3,17 (д, J=10,93 Гц, 1H) 4,06 (уш.с, 1H) 5,17-5,43 (м, 1H) 6,36-6,47 (м, 1H) 6,62-6,72 (м, 1H) 7,27-7,38 (м, 1H) 7,31 (с, 1H) 7,36 (с, 1H) 7,44 (уш.с, 3H) 7,62 (д, J=6,15 Гц, 2H) 7,70 (уш.с, 1H) 7,90 (уш.с, 1H) 8,07 (с, 1H) 8,18-8,26 (м, 1H) 8,22 (с, 2H)	579,3
20	59		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 0,92 (дд, J= 11,28, 6,49 Гц, 6H) 2,07 (д, J=13,67 Гц, 3H) 2,60-2,87 (м, 2H) 3,13 (дд, J=17,08, 5,47 Гц, 2H) 4,06 (уш.с, 1H) 5,14-5,45 (м, 1H) 6,28-6,50 (м, 1H) 6,52-6,73 (м, 1H) 7,29-7,39 (м, 3H) 7,43 (уш.с, 4H) 7,62 (д, J=6,83 Гц, 3H) 7,70 (уш.с, 2H) 7,89 (уш.с, 8,07 (с, 1H) 8,23 (с, 2H)	579,3

Таблица 30

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии	
30	60		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,60-1,72 (м, 4H) 2,43 (д, J=6,15 Гц, 4H) 3,09-3,35 (м, 2H) 4,07 (уш.с, 1H) 5,25 (уш.с, 1H) 5,34 (уш.с, 1H) 6,34-6,73 (м, 1H) 7,31 (уш.с, 1H) 7,36 (уш.с, 1H) 7,43 (д, J=6,83 Гц, 2H) 7,61 (уш.с, 2H) 7,70 (уш.с, 1H) 7,91 (уш.с, 1H) 8,07 (с, 1H) 8,22 (с, 2H)	577,3

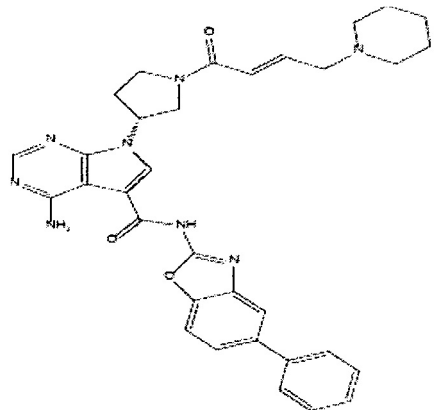
5	61		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,34 (уш.с, 2H) 1,46 (уш.с, 4H) 2,29 (уш.с, 4H) 3,04 (дд, J=17,43, 5,81 Гц, 2H) 4,06 (уш.с, 1H) 5,20-5,40 (м, 1H) 6,32-6,44 (м, 1H) 6,59-6,68 (м, 1H) 7,31 (уш.с, 1H) 7,37 (уш.с, 1H) 7,43 (д, J=8,20 Гц, 2H) 7,62 (д, J=6,15 Гц, 2H) 7,70 (уш.с, 1H) 7,92 (уш.с, 1H) 8,07 (с, 1H) 8,22 (с, 2H)	591,4
10				

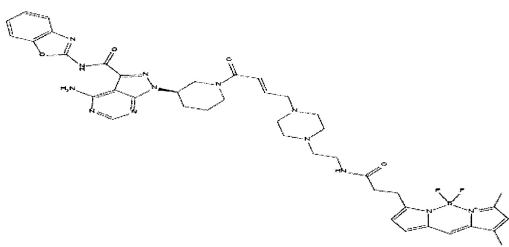
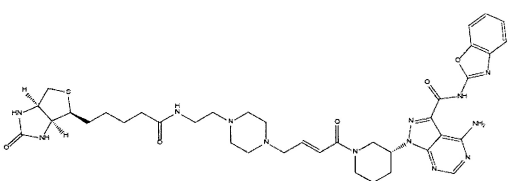
Таблица 31				
Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии	
15	P-1		¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 1,19-1,46 (м, 1H) 1,73 (уш.с, 2H) 1,98(уш.с, 3H) 2,04 (с, 1H) 2,27 (уш.с, 2H) 2,40 (д, J=9,02 Гц, 1H) 4,31 (уш.с, 1H) 4,94 (тт, J=8,81, 4,24 Гц, 1H) 5,09 (с, 1H) 5,20 (уш.с, 1H) 6,58 (уш.с, 1H) 7,24-7,30 (м, 2H) 7,45 (д, J=8,78 Гц, 1H) 7,68 (д, J=1,95 Гц, 1H) 8,34-8,42 (м, 1H) 8,49 (уш.с, 1H)	
20				
25	P-2		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) ДМСО-d ₆ δ ч/млн 0,04 (с, 1H) 1,11-1,34 (м, 11H) 1,39-1,61 (м, 9H) 1,81-1,94 (м, 2H) 1,95-2,08 (м, 5H) 2,10-2,21 (м, 3H) 2,54-2,58 (м, 3H) 2,62-2,84 (м, 6H) 3,47 (уш.с, 6H) 4,03-4,13 (м, 3H) 4,22-4,30 (м, 2H) 4,50-4,70 (м, 1H) 6,33 (уш.с, 1H) 6,40 (уш.с, 1H) 6,46-6,70 (м, 2H) 6,91-7,17 (м, 2H) 7,29-7,41 (м, 2H) 7,61-7,74 (м, 1H) 7,80-7,93 (м, 1H) 8,10-8,16 (м, 3H)	800,3

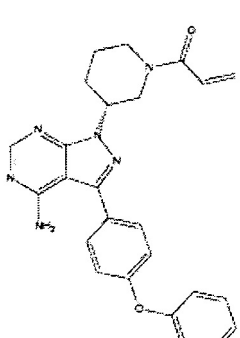
Таблица 32				
Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии	
30	Сравнит. Пример Соедин. 1		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,21-1,28 (м, 1H) 1,42-1,71 (м, 1H) 1,91 (уш.с, 1H) 2,04-2,36 (м, 2H) 2,91-3,10 (м, 1H) 3,13-3,27 (м, 1H) 3,59-3,76 (м, 1H) 4,04-4,26 (м, 2H) 4,47-4,80 (м, 2H) 5,51-5,78 (м, 1H) 5,96-6,21 (м, 1H) 6,64-6,95 (м, 1H) 7,14 (дд, J=11,46, 8,54 Гц, 6H) 7,40-7,47 (м, 2H) 7,63-7,70 (м, 2H) 8,26 (с, 1H)	441,5
35				
40				

Таблица 33			
Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии

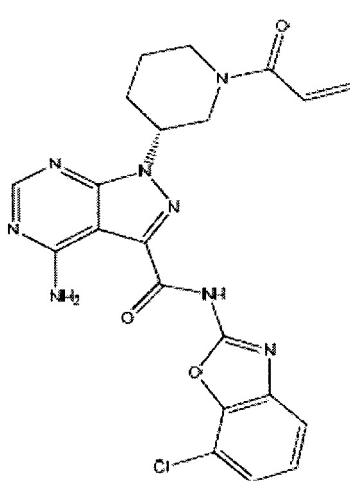
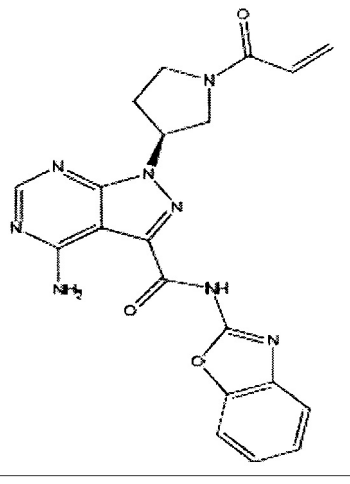
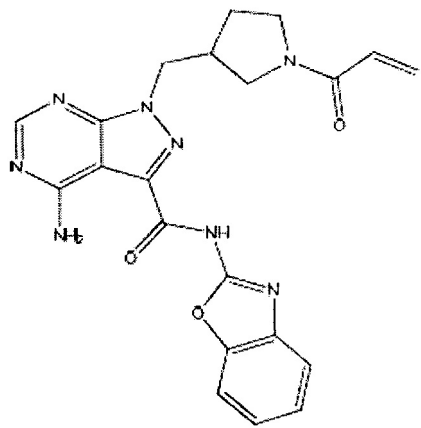
5	64		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,57 (уш.с, 2H), 2,04 (уш.с, 2H), 2,18-2,33 (м, 2H), 3,88-4,75 (м, 4H), 4,61 (уш.с, 2H), 5,63-5,73 (м, 1H), 5,71-5,72 (м, 1H), 6,04-6,15 (м, 2H), 6,69-6,93 (м, 1H), 7,00-7,12 (м, 1H), 7,02- 7,09 (м, 3H), 8,23 (уш.с, 3H), 10,79 (уш.с, 2H)	467,1
10				
15	65		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 3,68-4,01 (м, 5H), 4,01-4,21 (м, 1H), 5,37-5,57 (м, 1H), 5,61-5,74 (м, 1H), 6,05-6,22 (м, 1H), 6,48-6,72 (м, 1H), 7,03-7,25 (м, 2H), 7,37-7,53 (м, 2H), 7,87-8,01 (м, 1H), 8,07-8,22 (м, 1H)	419,2
20				
25				

Таблица 34

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии	
30	66		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,55-1,77 (м, 2H), 1,77-2,05 (м, 2H), 2,73-2,96 (м, 2H), 3,60-3,72 (м, 1H), 4,25-4,46 (м, 2H), 5,54-5,67 (м, 1H), 6,00-6,15 (м, 1H), 6,39-6,63 (м, 1H), 7,06-7,23 (м, 2H), 7,38-7,53 (м, 2H), 7,86-8,01 (м, 1H), 8,08-8,22 (м, 1H)	433,2
35				
40				

5		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,12-1,36 (м, 2H), 1,50-1,77 (м, 2H), 1,99-2,21 (м, 1H), 3,79-3,90 (м, 2H), 3,94-4,17 (м, 2H), 4,19-4,35 (м, 2H), 5,50-5,66 (м, 1H), 5,92-6,08 (м, 1H), 6,58-6,81 (м, 1H), 6,98-7,22 (м, 2H), 7,29-7,50 (м, 2H), 7,76-7,91 (м, 1H), 8,05-8,20 (м, 2H)	447,2
---	--	---	-------

Таблица 35

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
15		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,00-1,26 (м, 2H), 1,42-1,60 (м, 2H), 2,13-2,32 (м, 1H), 2,51-2,68 (м, 1H), 2,90-3,03 (м, 1H), 3,91-4,09 (м, 1H), 4,16-4,27 (м, 2H), 4,28-4,42 (м, 1H), 5,55-5,67 (м, 1H), 5,97-6,09 (м, 1H), 6,66-6,35 (м, 1H), 7,00-7,17 (м, 2H), 7,31-7,45 (м, 2H), 7,74-7,88 (м, 1H), 8,03-8,22 (м, 2H)	447,2
20		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,86-2,08 (м, 4H), 2,79-2,94 (м, 1H), 4,13-4,28 (м, 1H), 4,45-4,58 (м, 1H), 4,88-5,05 (м, 1H), 5,62-5,73 (м, 1H), 6,07-6,17 (м, 1H), 6,75-6,95 (м, 1H), 8,97-7,15 (м, 2H), 7,28-7,46 (м, 2H), 7,74-7,83 (м, 1H), 8,06-8,16 (м, 1H), 8,16-8,25 (м, 1H)	433,2

Таблица 36

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
----------	---------------------	--------------------------	---------------------------

5	70		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 3,04-3,08 (м, 1H), 3,76-3,87 (м, 1H), 3,91-4,00 (м, 1H), 4,04-4,14 (м, 1H), 4,20-4,31 (м, 1H), 4,52-4,61 (м, 2H), 5,56-5,68 (м, 1H), 5,99-6,11 (м, 1H), 6,17-6,33 (м, 1H), 7,06-7,23 (м, 2H), 7,38-7,52 (м, 2H), 7,87-7,99 (м, 1H), 8,07-8,21 (м, 2H)	419,3
10				
15	71		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,62-1,81 (м, 4H), 1,81-1,96 (м, 2H), 2,14-2,33 (м, 2H), 3,88-3,99 (м, 1H), 4,62-4,74 (м, 1H), 5,50-5,62 (м, 1H), 6,01-6,14 (м, 1H), 6,33-6,48 (м, 1H), 6,95-7,18 (м, 2H), 7,27-7,46 (м, 2H), 7,67-7,83 (м, 1H), 8,05-8,11 (м, 1H), 8,11-8,23 (м, 3H), 10,67-10,90 (м, 1H)	447,2
20				
25				

Таблица 37

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии	
30	72		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,33-1,52 (м, 2H), 1,90-2,04 (м, 4H), 2,04-2,13 (м, 2H), 3,63-3,80 (м, 1H), 4,62-4,80 (м, 1H), 5,50-5,60 (м, 1H), 6,01-6,14 (м, 1H), 6,14-6,27 (м, 1H), 7,14-7,35 (м, 2H), 7,49-7,60 (м, 2H), 7,97-8,16 (м, 2H), 8,16-8,27 (м, 1H)	447,2
35				
40				
45	73		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 2,56-2,70 (м, 8H), 3,57-3,76 (м, 2H), 3,76-3,91 (м, 2H), 3,91-4,05 (м, 1H), 4,09-4,22 (м, 1H), 5,44-5,62 (м, 1H), 6,54-6,70 (м, 2H), 7,21-7,45 (м, 2H), 7,47-7,68 (м, 2H), 8,10 (с, 1H), 8,14-8,25 (м, 1H), 8,25-8,30 (м, 1H)	476,3

Таблица 38

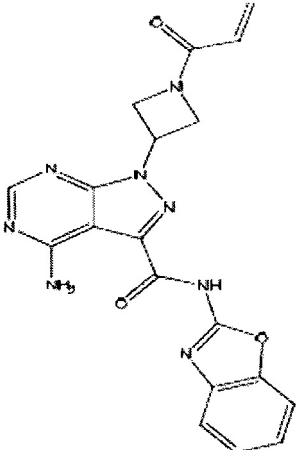
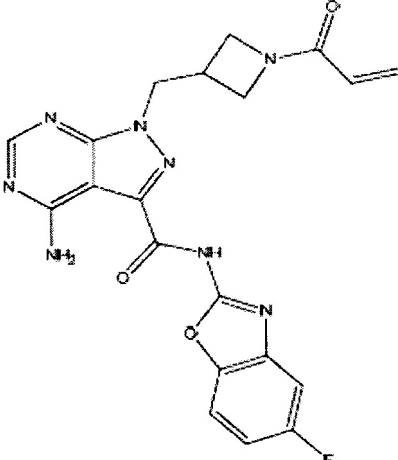
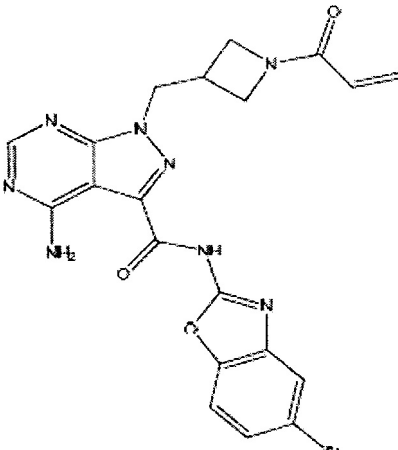
Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
5 74		Нет данных	405,5
10 15 20 25 75		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 3,10-3,19 (м, 1H), 3,80-3,92 (м, 1H), 3,93-4,03 (м, 1H), 4,09-4,17 (м, 1H), 4,23-4,34 (м, 1H), 4,55-4,66 (м, 2H), 5,57-5,66 (м, 1H), 5,98-6,11 (м, 1H), 6,17-6,33 (м, 1H), 7,03-7,16 (м, 1H), 7,38-7,52 (м, 1H), 7,38-7,52 (м, 1H), 7,55-7,68 (м, 1H), 8,05-8,21 (м, 1H), 8,22-8,31 (м, 1H)	437,2

Таблица 39

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
30 35 40 76		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 3,11-3,19 (м, 1H), 3,81-4,03 (м, 2H), 4,06-4,18 (м, 1H), 4,22-4,33 (м, 1H), 4,57-4,64 (м, 2H), 5,56-5,69 (м, 1H), 5,99-6,11 (м, 1H), 6,16-6,32 (м, 1H), 7,23-7,34 (м, 1H), 7,50-7,71 (м, 2H), 8,05-8,18 (м, 1H), 8,20-8,31 (м, 1H)	

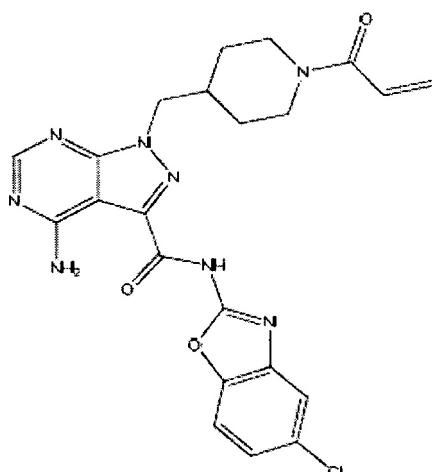
5		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,04-1,32 (м, 2H), 1,45-1,62 (м, 2H), 2,19-2,36 (м, 1H), 2,50-2,64 (м, 1H), 2,90-3,03 (м, 1H), 3,93-4,07 (м, 1H), 4,25-4,43 (м, 3H), 5,55-5,67 (м, 1H), 5,96-6,10 (м, 1H), 6,67-6,84 (м, 1H), 7,07-7,15 (м, 1H), 7,37-7,55 (м, 1H), 7,60-7,70 (м, 1H), 8,03-8,19 (м, 1H), 8,19-8,29 (м, 1H)	
10			

Таблица 40			
Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
15		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,66-1,03 (м, 6H), 2,20-2,37 (м, 2H), 3,8S-3,09 (м, 1H), 4,67-4,79 (м, 1H), 5,51-5,62 (м, 1H), 6,00-6,15 (м, 1H), 6,32-6,46 (м, 1H), 7,18-7,36 (м, 1H), 7,51-7,68 (м, 1H), 7,9S-8,29 (м, 3H)	481,2
20			
25			
30		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 4,35-4,60 (м, 2H), 4,63-4,81 (м, 2H), 5,63-5,81 (м, 2H), 6,09-6,20 (м, 1H), 6,28-6,44 (м, 1H), 6,93-7,15 (м, 1H), 7,34-7,50 (м, 1H), 7,54-7,66 (м, 1H), 8,07-8,28 (м, 2H)	423,2
35			
40			

Таблица 41			
Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии

5

80



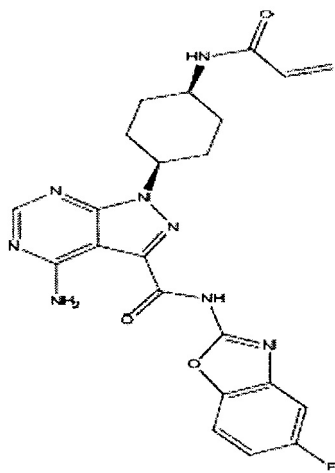
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,00-1,37 (м, 2H), 1,41-1,64 (м, 2H), 2,18-2,32 (м, 1H), 2,53-2,65 (м, 1H), 2,90-3,02 (м, 1H), 3,93-4,06 (м, 1H), 4,23-4,39 (м, 3H), 5,54-5,67 (м, 1H), 5,95-6,10 (м, 1H), 6,62-6,79 (м, 1H), 7,21-7,32 (м, 1H), 7,55-7,70 (м, 2H), 8,01-8,15 (м, 1H), 8,15-8,23 (м, 1H)

481,2

10

15

81



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,63-1,96 (м, 6H), 2,19-2,38 (м, 2H), 3,87-3,97 (м, 1H), 4,68-4,78 (м, 1H), 5,51-5,59 (м, 1H), 6,01-6,13 (м, 1H), 6,32-6,45 (м, 1H), 6,93-7,09 (м, 1H), 7,30-7,45 (м, 1H), 7,48-7,63 (м, 1H), 7,90-8,07 (м, 1H), 8,08-8,14 (м, 1H), 8,14-8,22 (м, 1H)

465,2

20

25

Таблица 42

Пример №	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
82		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 2,30-2,41 (м, 1H), 2,50-2,58 (м, 1H), 3,53-3,69 (м, 1H), 3,69-4,17 (м, 4H), 5,40-5,58 (м, 1H), 5,58-5,72 (м, 1H), 6,06-6,21 (м, 1H), 6,47-6,69 (м, 1H), 7,14-7,31 (м, 2H), 7,45-7,62 (м, 2H), 7,93-8,12 (м, 1H), 8,17-8,23 (м, 1H)	419,2

30

35

40

45

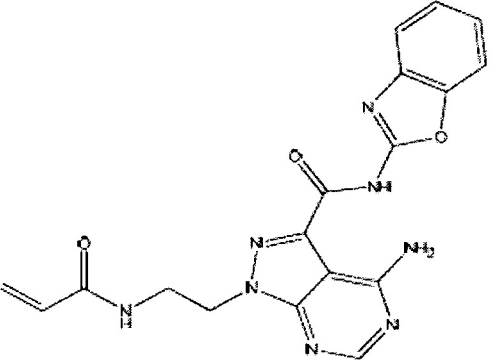
5		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 2,25-2,39 (м, 1H), 2,52-2,62 (м, 1H), 3,51-3,66 (м, 1H), 3,68-4,19 (м, 5H), 5,40-5,53 (м, 1H), 5,58-5,73 (м, 1H), 6,07-6,20 (м, 1H), 6,49-6,72 (м, 1H), 6,96-7,14 (м, 1H), 7,29-7,45 (м, 1H), 7,45-7,64 (м, 1H), 7,98-8,13 (м, 1H), 8,17-8,29 (м, 1H)	437,2
---	--	--	-------

Таблица 43

15	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
20		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 2,26-2,41 (м, 1H), 2,50-2,58 (м, 1H), 3,52-3,65 (м, 1H), 3,68-4,20 (м, 4H), 5,36-5,58 (м, 1H), 5,58-5,74 (м, 1H), 6,07-6,17 (м, 1H), 6,47-6,71 (м, 1H), 7,06-7,21 (м, 1H), 7,44-7,63 (м, 2H), 7,95-8,07 (м, 1H), 8,07-8,14 (м, 1H), 8,14-8,23 (м, 1H)	453,2
30		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,97-2,11 (м, 2H), 3,06-3,19 (м, 2H), 4,04-4,14 (м, 1H), 4,34-4,45 (м, 2H), 5,50-5,60 (м, 1H), 6,00-6,10 (м, 1H), 6,13-6,24 (м, 1H), 7,18-7,34 (м, 2H), 7,50-7,63 (м, 2H), 7,99-8,26 (м, 3H)	407,2

Таблица 44

40	Структурная формула	Данные ЯМР-спектроскопии	Данные масс-спектрометрии
----	---------------------	--------------------------	---------------------------

5 10		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 3,55-3,65 (м, 2H), 4,29-4,43 (м, 2H), 5,46-5,58 (м, 1H), 5,93-6,16 (м, 2H), 7,00-7,15 (м, 2H), 7,29-7,48 (м, 2H), 7,72-7,87 (м, 1H), 8,03-8,30 (м, 3H)	393,2
---------	---	--	-------

Тестовый пример 1

Измерение ингибирующей ВТК активности (*in vitro*)

15 Что касается определения условий для способа измерения ингибирующей активности соединения в отношении киназной активности ВТК *in vitro*, то в поставляемом прайс-листе расходных реагентов для серии LabChip™ производства PerkinElmer, Inc. описано, что FL-PEPTIDE 2 соответствует пептиду-субстрату для измерения киназной активности ВТК. Поэтому, в качестве субстрата использовали FL-PEPTIDE 2. Очищенный рекомбинантный белок ВТК человека, используемый в тесте, приобретали у Cerna Biosciences, Inc.

20 Что касается измерения ингибирующей активности соединений, то в первую очередь соединения согласно настоящему изобретению пошагово разбавляли диметилсульфоксидом (DMSO). Затем, к буферному раствору для киназной реакции (20 мМ HEPES (pH 7,5), 2 мМ дитиотреитол, 0,01% Тритон X-100) добавляли белок ВТК, пептид-субстрат (конечная концентрация составляла 1 мкМ), хлорид магния (конечная концентрация составляла 10 мМ), АТФ (конечная концентрация составляла 45 мкМ) и раствор соединений согласно настоящему изобретению в DMSO (конечная концентрация DMSO составляла 5%), а затем инкубировали раствор в течение 40 минут при температуре 25°C, проводя киназную реакцию. Реакцию останавливали путем добавления в раствор ЭДТА с целью получить конечную концентрацию, составляющую 30 мМ. В завершение, пептид-субстрат, который не был фосфорилирован (S), и фосфорилированный пептид (P) разделяли и обнаруживали при помощи микроканального капиллярного электрофореза с использованием LabChip EZ Reader II (PerkinElmer, Inc.). Степень реакции фосфорилирования определяли по соответствующим высотам пиков S и P, и определяли концентрацию соединения, при которой реакция фосфорилирования могла быть супрессирована на 50%, как значение IC₅₀ (нМ). Результаты представлены в следующих таблицах.

40

45

Таблица 45

Пример №	Значение IC50 (нМ) для ингибирующей ВТК активности
1	0.415
2	0.464
3	0.443
4	0.888
5	1.253
6	0.738
7	0.457
8	1.266
9	1.37
10	2.384
11	2.143
12	0.433
13	0.813
14	14.141
15	0.786
16	0.733
17	0.811
18	0.788
19	0.69
20	0.801
21	0.777
22	14.209
23	1.583
24	0.591
25	1.166
26	2.788
27	1.433
28	0.559
29	0.485
30	0.566
31	1.671
32	0.634
33	0.887
34	0.79
35	0.792
36	0.867
37	0.786
38	0.888
39	1.12
40	2.087

Таблица 46

Пример №	Значение IC50 (нМ) для ингибирующей ВТК активности
41	0.442
42	0.771
43	0.546
44	0.877
45	1.249
46	3.272
47	7.345
48	0.836
49	1.529
50	1.407
51	1.48
52	1.195
53	1.675
54	1.436
55	0.799
56	1.337
57	1.507
58	1.844
59	1.507
60	1.88
61	2.341
P-1	31.36
P-2	43.882
64	8.09
65	79.03
66	16.98
67	14.04
68	13.16
69	161.78
70	3.17
71	5.89
72	28.11
73	258.63
74	21.4

Исходя из данных результатов тестирования, было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению обладают ингибирующей активностью *in vitro* в отношении ВТК.

Тестовый пример 2

Селективность ингибирования ВТК в сравнении с ингибирующей активностью в отношении EGFR киназы (*in vitro*)

1) Измерение ингибирующей ВТК активности

Ингибирующую ВТК активность измеряли тем же способом, что и описанный в

тестовом примере 1.

2) Измерение ингибирующей EGFR активности

Что касается определения условий для способа измерения ингибирующей активности соединения в отношении киназной активности EGFR *in vitro*, то в поставляемом прайс-
5 листе расходных реагентов для серии LabChip™ производства PerkinElmer описано, что FL-PEPTIDE 22 соответствует пептиду-субстрату для измерения киназной активности EGFR. Поэтому, со ссылкой на аминокислотную последовательность пептида получали биотинилированный пептид (биотин-EEPLYWSFPAKKK). Очищенный рекомбинантный белок EGFR человека, используемый в тесте, приобретали у Carna Biosciences, Inc.

10 Что касается измерения ингибирующей активности соединений, то в первую очередь соединения согласно настоящему изобретению пошагово разбавляли диметилсульфоксидом (DMSO). Затем, к буферному раствору для киназной реакции (20 мМ HEPES (pH 7,5), 2 мМ дитиотреитол, 0,01% Тритон X-100) добавляли белок EGFR, пептид-субстрат (конечная концентрация составляла 250 нМ), хлорид магния
15 (конечная концентрация составляла 10 мМ), хлорид марганца (конечная концентрация составляла 10 мМ), АТФ (конечная концентрация составляла 1,5 мкМ) и раствор соединения согласно настоящему изобретению в DMSO (конечная концентрация DMSO составляла 2,5%), а затем инкубировали раствор в течение 120 минут при температуре 25°C, проводя киназную реакцию. Реакцию останавливали путем добавления в раствор
20 ЭДТА с целью получить конечную концентрацию, составляющую 24 мМ. Затем, в раствор добавляли жидкость для обнаружения, содержащую Eu-меченое антитело к фосфорилированному тирозину PT66 (PerkinElmer, Inc.) и SURELIGHT APC-SA (PerkinElmer, Inc.), и оставляли систему при комнатной температуре на 2 часа или более. В завершение, измеряли величину флуоресценции при двух длинах волн 620 нм и 665
25 нм после возбуждения светом, имеющим длину волны 337 нм, с использованием PHERAstar FS (BMG Labtech GmbH). Уровень фосфорилирования определяли по соотношению величин флуоресценции при двух длинах волн, и определена концентрацию соединения, при которой реакция фосфорилирования могла быть супрессирована на 50%, как значение IC₅₀ (нМ).

3) Селективность ВТК ингибирования

30 На основании результатов, полученных в приведенных выше разделах 1) и 2), вычисляли параметр «значение IC₅₀ ингибирующей EGFR активности (нМ)/значение IC₅₀ ингибирующей ВТК активности (нМ)», и определяли тем самым селективность
35 ингибирования ВТК тестируемого соединения.

40

45

Таблица 47

Пример №	Значение IC50 (нМ) для ингибирующей EGFR активности/ Значение IC50 (нМ) для ингибирующей ВТК активности
4	929.2
5	241.0
6	33.3
8	22.9
9	28.4
11	1294.6
12	84.2
13	28.8
14	128.1
15	145.0
16	158.1
17	157.2
18	121.3
19	144.8
20	138.2
21	147.4
22	260.1
25	173.7
26	642.8
30	21.3
32	43.1
33	43.4
34	79.3
35	35.1
36	59.8
37	70.5
39	37.5
40	10.0
42	19.4
44	17.1
47	20.4
49	24.8
50	22.1
51	31.1
52	20.6
53	25.5
54	37.1
56	17.6
57	19.3
58	23.5
59	16.3
60	32.4
61	67.5
67	18.0
68	11.4

Таблица 48

Пример №	Значение IC50 (нМ) для ингибирующей EGFR активности/ Значение IC50 (нМ) для ингибирующей ВТК активности
70	12.2
71	42.0
72	12.4
73	11.2
75	58.2
76	11.4
77	203.7
78	100.7
79	20.6
80	75.4
81	204.9
82	10.9
83	39.6
85	11.0
Соединение сравнительного примера 1	1.3

Исходя из результатов тестирования, стало ясно, что селективность ингибированию ВТК *in vitro* соединением согласно настоящему изобретению выше такового применительно к EGFR киназе приблизительно в 7,5 раз или более по сравнению с селективностью у эталонного соединения 1, и соединения согласно настоящему изобретению характеризуются превосходной селективностью ингибирования ВТК. Благодаря данным результатам было выявлено, что соединения согласно настоящему изобретению могут характеризоваться сниженными побочными эффектами по сравнению с существующими ингибиторами ВТК.

Тестовый пример 3

Тест на измерение ингибирования пролиферацию линий клеток, экспрессирующих ВТК и EGFR (*in vitro*) и сравнение их селективности

Клетки TMD8, которые принадлежат к линии клеток диффузной В-крупноклеточной лимфомы, экспрессирующей ВТК, суспендировали в среде RPMI1640 (производства Life Technologies Corp.), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки. Клетки A431, которые принадлежат к линии клеток гиперактивированной эпидермоидной карциномы человека, сверхэкспрессирующей EGFR, суспендировали в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы (производства Life Technologies Corp.), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки. Суспензии клеток вносили в каждую лунку 384-луночных плоскодонных микропланшетов, и культивировали клетки в течение 1 суток при температуре 37°C в инкубаторе с содержанием 5% углекислого газа. Соединения согласно настоящему изобретению и эталонное соединение 1 соответственно растворяли в DMSO, и растворы разбавляли DMSO до концентрации в 500 раз большей конечной концентрации тестируемого соединения. Раствор тестируемых соединений в DMSO разбавляли средой, используемой в суспензии каждой клетки, и добавляли его в каждую лунку культуральных планшетов, так чтобы конечная концентрация DMSO составляла 0,2%. Затем, клетки культивировали в течение 3 суток при температуре 37°C в инкубаторе с содержанием 5% углекислого газа. Подсчет числа клеток до добавления соединений

и после культивирования в течение трех суток в присутствии соединений осуществляли с использованием CELLTITER GLO (производства Promega Corp.) на основании протокола, рекомендуемого Promega Corp. Коэффициент ингибирования пролиферации вычисляли по следующей формуле, и определяли концентрацию тестируемого соединения, вызывающую 50% ингибирование (GI₅₀ (нМ)).

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

T: Интенсивность люминесценции в лунке, в которую было добавлено тестируемое соединение

10 C: Интенсивность люминесценции в лунке, в которую не было добавлено тестируемое соединение

C₀: Интенсивность люминесценции в лунке, измеренная до добавления тестируемого соединения

15 При проведении сравнения между ингибированием пролиферации клеток A431, которая зависит от передачи EGFR сигнала к пролиферации, и ингибированием пролиферации клеток TMD8, которая зависит от передачи ВТК сигнала к пролиферации, можно оценить влияние соответствующих киназ на клеточном уровне. То есть, если определено соотношение «коэффициент ингибирования пролиферации клеток A431/ коэффициент ингибирования пролиферации клеток TMD8», то считается, что чем больше величина соотношения, тем выше селективность ВТК относительно EGFR в клетках. 20 Значения соотношения «коэффициент ингибирования пролиферации клеток A431/ коэффициент ингибирования пролиферации клеток TMD8» представлены в таблице 49 и таблице 50.

25

30

35

40

45

Таблица 49

Пример №	Коэффициент ингибирования пролиферации клеток A431/ коэффициент ингибирования пролиферации клеток TMD8
1	1062.9
2	>1033.6
6	2786.0
7	5440.9
8	25303.8
9	8196.7
10	5860.5
12	3077.4
13	4872.2
14	>1400.6
15	16442.0
16	>16313.2
17	>12345.7
18	>15625.0
19	>17825.3
20	>19120.5
21	4909.1
22	>12468.8
23	>10680
24	3266.5
25	2793.0
27	4155.9
28	2040.3
29	1243.4
30	5164.3
32	>11123.5
33	>18281.5
34	>22471.9
35	>18691.6
38	2868.1
39	>3510.0

Таблица 50

Пример №	Коэффициент ингибирования пролиферации клеток A431/ коэффициент ингибирования пролиферации клеток TMD8
40	>3159.6
41	1667.7
42	3934.1
44	10905.1
46	7662.2
48	2496.4
49	>3260.5
50	>2767.8
51	>2044.6
52	>3617.9
53	>1535.4
54	>2675.9
66	>1205.7
67	>2168.7
68	>4785.8
70	>8369.4
71	>7657.0
72	>2802.7
75	>1643.7
76	>2345.8
77	>6793.5
78	>23596.7
80	14348.9
81	8346.7
82	8143.0
83	>18797.0
84	>7132.7
Соединение сравнительного примера 1	117.9

Исходя из данных результатов тестирования, стало ясно, что применительно к ингибированию пролиферации клеток (*in vitro*) селективность ингибирования ВТК соединениями согласно настоящему изобретению относительно EGFR киназы приблизительно в 8,5 раз или более превышает таковую в сравнении с эталонным соединением 1, и соединения согласно настоящему изобретению также обладают превосходной селективностью ингибирования ВТК не только на уровне киназ, но также

на клеточных уровнях. Благодаря этим результатам было выявлено, что соединения согласно настоящему изобретению могут характеризоваться сниженными побочными эффектами по сравнению с существующими ингибиторами ВТК.

Тестовый пример 4

Противоопухолевый эффект и оценка коэффициента изменения массы тела

Линию клеток TMD8, полученную из В-клеточной лимфомы человека, чрескожно трансплантировали SCID мышам. В момент времени, когда объем привитых опухолей достигал от 100 до 200 мм³, мышей делили на группы по 5 животных в каждой группе посредством рандомизированного отбора (Сутки 1) так, чтобы объемы опухолей в различных группах были одинаковыми, и начали пероральное введение. Группа 1: эталонное соединение 1 (100 мг/кг) вводили перорально однократно в сутки, Группа 2: соединение согласно настоящему изобретению (тестовое соединение 13) (50 мг/кг) вводили перорально однократно в сутки, Группа 3: соединение согласно настоящему изобретению (тестовое соединение 12) (50 мг/кг) вводили перорально однократно в сутки, Группа 4: соединение согласно настоящему изобретению (тестовое соединение 6) (50 мг/кг) вводили перорально однократно в сутки. С целью сравнения противоопухолевого эффекта, обусловленного введением лекарства, посредством следующей формулы определяли относительный объем опухоли (RTV), который представлял собой коэффициентом пролиферации опухоли, если объем опухоли в момент деления на группы принимали за единицу.

$RTV = (\text{Объем опухоли в день измерения объема опухоли}) / (\text{Объем опухоли в момент деления на группы})$

Средние значения RTV через 17 суток после введения в контрольной группе и в группах, получавших соединение (группы 1-4) представлены в таблице 51

Изменение массы тела (BWC) использовано в качестве показателя, указывающего на системную токсичность, обусловленную введением лекарства. BWC вычисляли по следующей формуле, и средние BWC значения представлены в таблице 51.

(Математическая формула 1)

$BWC (\%) = [(\text{масса тела мышей в день измерения массы тела}) - (\text{масса тела мышей в момент деления на группы})] / (\text{масса тела мышей в момент деления на группы}) \times 100$

Вводимое соединение	Доза (мг/кг)	Сутки 17	
		RTV	BWC
Контроль	-	9,36	8,5
Группа 1	100	3,21	2,0
Группа 2	50	4,24	3,8
Группа 3	50	0,13	6,0
Группа 4	50	1,99	-0,6

В результате, соединения согласно настоящему изобретению в группе, получавшей 50 мг/кг, демонстрировали противоопухолевый эффект, равный или более высокий, чем эффект в группе, в которой вводили эталонное соединение 1 в дозе 100 мг/кг. Кроме того, токсичность, такая как снижение массы тела, не обнаруживали в группах, получавших указанные соединения.

Таким образом, ясно, что соединения согласно настоящему изобретению представляют собой соединения, которые демонстрируют превосходный противоопухолевый эффект в более низких дозах по сравнению с эталонным соединением 1 и являются более безопасными.

Тестовый пример 5

Воздействие на массу тела SD крыс посредством повторного введения соединений согласно настоящему изобретению (*in vivo*)

Влияние на увеличение массы тела SD крыс посредством повторного введения эталонного соединения 1 и соединений согласно настоящему изобретению в течение двух недель сравнивали с таковым для группы с введением растворителя. Крыс делили на группы, как указано ниже, по 4 животных в каждой группе посредством рандомизированного отбора так, чтобы среднее значение массы тела в каждой группе было приблизительно одинаковым (Сутки 1).

Группа 1: эталонное соединение 1 (280 мг/кг) вводили перорально однократно в сутки; Группа 2: соединение согласно настоящему изобретению (тестовое соединение 12) (750 мг/кг) вводили перорально однократно в сутки; и Группа 3: соединение согласно настоящему изобретению (тестовое соединение 13) (750 мг/кг) вводили перорально однократно в сутки.

Параметр изменения массы тела (BWC) использовали в качестве показателя, указывающего на системную токсичность, обусловленную введением лекарства. BWC вычисляли по следующей формуле.

$BWC (\%) = \frac{[(\text{масса тела крысы через 14 суток после введения}) - (\text{масса тела крысы в момент деления на группы})]}{(\text{масса тела крысы в момент деления на группы})} \times 100$

Относительные коэффициенты изменения массы тела в каждой группе с введением соединения вычисляли по следующей формуле, принимая за 1 значение BWC в группе с введением растворителя; результаты представлены в таблице 52.

Относительный коэффициент изменения массы тела (%) = (BWC в группе с введением соединения)/(BWC в группе с введением растворителя)×100

25

Таблица 52		
Группа	Доза (мг/кг)	Относительный коэффициент массы тела (%)
Группа 1	280	30,9
Группа 2	750	91,2
Группа 3	750	79,1

Согласно данным результатам, диапазон увеличения крысами массы тела был очень мал в группе 1, которая представляла собой группу с введением эталонного соединения 1, по сравнению с группой с введением растворителя. В свою очередь, в группах 2 и 3, которые представляли собой группы с введением соединения согласно настоящему изобретению, увеличение массы тела крысы было едва затронуто. Соединения согласно настоящему изобретению вводили в 2,5-кратном или большем количестве по сравнению с эталонным соединением 1 (приблизительно 5-кратное количество в пересчете на AUC₀₋₂₄ (мкМ:час)). Кроме того, в группе 1 были обнаружены отдельные особи, страдающие от склонности к поносу; тогда как в группах 2 и 3 такие особи обнаружены не были.

Поэтому, соединения согласно настоящему изобретению обладают превосходным эффектом, поскольку уровень побочных эффектов является низким, несмотря на то, что вводимое количество намного больше, чем таковое для эталонного соединения 1.

Как описано выше, стало ясно, что соединения согласно настоящему изобретению представляют собой соединения, обладающие лучшими профилями токсичности, сниженными по сравнению с эталонным соединением 1.

45 Тестовый пример 6

Обнаружение ВТК путем мечения с использованием соединения для флуоресцентного мечения (*in vitro*)

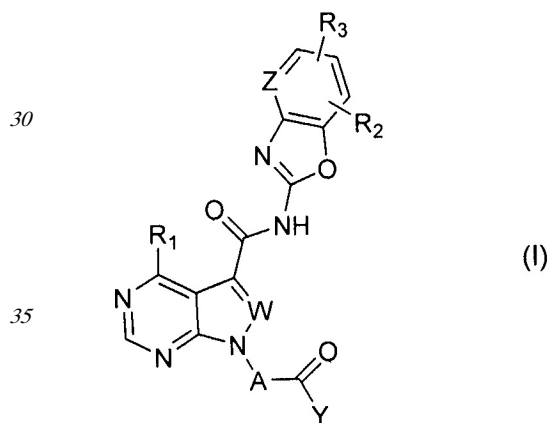
Клетки линии Ramos В-клеточной лимфомы человека суспендировали в среде RPMI

1640, содержащей 10% бычьей сыворотки, а затем высевали клетки в культуральный планшет в концентрации $2,0 \times 10^6$ клеток на лунку. Клетки культивировали в CO_2 -инкубаторе (Sanyo Electric Biomedical Co., Ltd.) при 37°C в течение 24 часов. Типовое соединение Р-1 и флуоресцентно-меченое соединение, которое представляет собой производное эталонного соединения 1 (PCI-33380, непатентный документ 2), (10 мМ маточный раствор) соответствующим образом разбавляли DMSO. Каждое из разбавлений добавляли к высеванным в планшет клеткам, и культивировали клетки в CO_2 -инкубаторе в течение 1 часа. После этого клетки снимали, и добавляли к клеточной массе 50 мкл клеточного экстракта (NP-40; Invitrogen, Inc.), содержащего 1× ингибитор протеаз (Hoffmann-La Roche AG) и 1× смесь фосфатаз (Sigma-Aldrich Co.). Клеточную массу оставляли отстаиваться на льду в течение 10 минут. Количество белка в собранном клеточном экстракте количественно анализировали методом детергент-совместимого анализа белка (Bio-Rad Laboratories, Inc.), и наносили 20 мкг белка на дорожку геля с градиентом концентраций SDS (от 4% до 20%) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). После проведения электрофореза, изображения на электрофоретических гелях считывали с использованием сканера Molecular Dynamics Typhoon (GE Healthcare, Inc.). После этого проводили вестерн-блоттинг с использованием i-Blot (Invitrogen, Inc.), и обнаруживали белок ВТК на LAS4000 (GE Healthcare, Inc.) с использованием антитела к ВТК (Abcam) (Фиг. 1).

Как представлено на Фиг. 1, было выяснено, что зонд согласно настоящему изобретению является полезным инструментом для обнаружения ВТК в тесте *in vitro*.

(57) Формула изобретения

1. Соединение, представленное следующей общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль:



где А представляет собой $-(\text{CH}_2)_n\text{-X-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NH-}$ или $-(\text{C}_3\text{-C}_7 \text{ циклоалкилен})\text{-NH-}$;

n представляет собой целое число от 0 до 2;

m представляет собой целое число от 1 до 4;

X представляет собой азотсодержащий $\text{C}_3\text{-C}_5$ гетероциклоалкилен;

Y представляет собой $-\text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ или $-\text{C}\equiv\text{C-R}_7$;

каждый из W и Z независимо представляет собой N или CH;

R_1 представляет собой аминогруппу;

один из R_2 и R_3 представляет собой атом водорода или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильную группу, в то время как второй из R_2 и R_3 представляет собой атом водорода, атом галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$

алкильную группу, галоген-С₁-С₆ алкильную группу, С₁-С₆ алкоксизамещенную С₁-С₆ алкильную группу, С₁-С₆ алкоксигруппу, фенильную группу, которая может содержать один или несколько заместителей, выбранных из атома галогена, 4-6-членную моноциклическую ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1 гетероатом

5

серы, или цианогруппу;

если Y представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

каждый из R₄, R₅, R₆ и R₇, которые могут быть одинаковыми или различаться, представляет собой атом водорода или С₁-С₆ алкильную группу, которая может быть

10

замещена аминогруппой, замещенной двумя С₁-С₆ алкильными группами (С₁-С₆ алкильные группы могут образовывать 4-8-членную гетероциклоалкильную группу вместе с атомом азота, к которому они присоединены); и

если Y представляет собой $-C\equiv C-R_7$,

15

R₇ представляет собой атом азота или С₁-С₆ алкильную группу.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где в общей формуле

(I)

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0.

20

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где в общей формуле

(I)

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0;

X представляет собой азетидинилен, пирролидинилен или пиперидинилен.

25

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где в общей формуле

(I)

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0;

X представляет собой 1,3-азетидинилен, 1,3-пирролидинилен или 1,3-пиперидинилен;

если Z представляет собой N, то W представляет собой N, но если Z представляет собой CH, то W представляет собой N или CH;

30

любой из R₂ и R₃ представляет собой атом водорода или С₁-С₄ алкильную группу, тогда как другой представляет собой атом водорода, атом галогена, С₁-С₄ алкильную

35

группу, галоген-С₁-С₄ алкильную группу, С₁-С₄ алкоксизамещенную С₁-С₄ алкильную

группу, С₁-С₄ алкоксигруппу, фенильную группу, которая может содержать один или

несколько заместителей с атомом галогена, 4-6-членную моноциклическую ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую один атом серы, или

40

цианогруппу;

если Y представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

то каждый из R₄, R₅ и R₆, которые могут быть одинаковыми или различаться, представляет собой атом водорода, С₁-С₆ алкильную группу, С₁-С₆ алкильную группу, которая замещена аминогруппой, замещенной двумя С₁-С₆ алкильными группами

45

(С₁-С₆ алкильные группы могут формировать вместе с атомом азота, к которому эти алкильные группы присоединены, 4-8-членную гетероциклоалкильную группу); и

если Y представляет собой $-C\equiv C-R_7$,

то R₇ представляет собой атом водорода или C₁-C₆ алкильную группу.

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где в общей формуле (I)

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0;

X представляет собой 1,3-азетидинилен, 1,3-пирролидинилен или 1,3-пиперидинилен; если Z представляет собой N, то W представляет собой N, но если Z представляет собой CH, то W представляет собой N или CH;

любой из R₂ и R₃ представляет собой атом водорода или метильную группу, тогда как другой представляет собой атом водорода, атом галогена, метильную группу, трифторметильную группу, метоксиэтильную группу, метоксигруппу, фенильную группу, 4-хлорфенильную группу, 2-тиенильную группу или цианогруппу;

если Y представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

то каждый из R₄, R₅ и R₆, которые могут быть одинаковыми или различаться, представляет собой атом водорода, метильную группу, диметиламинометильную группу, метилэтиламинометильную группу, диэтиламинометильную группу, метилизопропиламинометильную группу, 1-пиперидинилметильную группу или 1-пирролидинилметильную группу; и

если Y представляет собой $-C\equiv C-R_7$,

то R₇ представляет собой метильную группу.

6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где в общей формуле (I)

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0;

любой из R₂ и R₃ представляет собой атом водорода или метильную группу, тогда как другой представляет собой атом водорода, атом галогена, трифторметильную группу, метоксиэтильную группу, фенильную группу, 2-тиенильную группу или цианогруппу;

(1) если Z представляет собой N и W представляет собой N,

то X представляет собой 1,3-пиперидинилен

и Y представляет собой винильную группу;

(2) если Z представляет собой CH и W представляет собой N,

то X представляет собой 1,3-пирролидинилен или 1,3-пиперидинилен

и Y представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ или $-C\equiv C-(R_7)$,

если Y представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

то каждый из R₄, R₅ и R₆, которые могут быть одинаковыми или различаться, представляет собой атом водорода, метильную группу, диметиламинометильную группу, метилэтиламинометильную группу, диэтиламинометильную группу, метилизопропиламинометильную группу, 1-пиперидинилметильную группу или 1-пирролидинилметильную группу;

если Y представляет собой $-C\equiv C-(R_7)$,

то R₇ представляет собой метильную группу; и

(3) если Z представляет собой CH и W представляет собой CH,

то X представляет собой 1,3-азетидинилен или 1,3-пирролидинилен

и Y представляет собой $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$, и

каждый из R₄, R₅ и R₆, которые могут быть одинаковыми или различаться, представляет собой атом водорода, диметиламинометильную группу, метилэтиламинометильную группу, диэтиламинометильную группу, метилизопропиламинометильную группу, 1-пиперидинилметильную группу или 1-пирролидинилметильную группу.

7. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где в общей формуле (I)

A представляет собой $-(CH_2)_n-X$;

n равно 0;

X представляет собой 1,3-пиперидинилен;

Y представляет собой винильную группу;

Z представляет собой CH;

W представляет собой N;

любой из R₂ и R₃ представляет собой атом водорода, тогда как другой представляет собой атом водорода, атом галогена или цианогруппу.

8. Соединение, описанное в любом из следующих (1)-(86), или его фармацевтически приемлемая соль:

(1) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(2) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5-бромбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(3) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5-(тиофен-2-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(4) (R)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-метакрилоилпиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(5) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(6) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5-цианбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(7) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(8) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5-(2-метоксиэтил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(9) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(оксазоло[4,5-b]пиримидин-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(10) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(4-метилбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(11) (R)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-метакрилоилпиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(12) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(13) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(14) (R,E)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(15) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

- (16) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(этил(метил)амино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- (17) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диэтиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- 5 (18) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(изопропил(метил)амино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- (19) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- (20) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- 10 (21) (R,E)-4-амино-N-(5-(тиофен-2-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- (22) (R)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- 15 (23) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(5,6-диметилбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- (24) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- (25) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- 20 (26) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(3-метилбут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- (27) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- 25 (28) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-(тиофен-2-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- (29) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-метилбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- (30) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- 30 (31) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-(4-хлорфенил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- (32) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- 35 (33) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(этил(метил)амино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- (34) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диэтиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- (35) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(изопропил(метил)амино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- 40 (36) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- (37) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- 45 (38) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- (39) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-цианбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

- (40) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-(2-метоксиэтил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- (41) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- 5 (42) (R,E)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- (43) (R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- (44) (R,E)-4-амино-N-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- 10 (45) 1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- (46) 7-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид,
- 15 (47) (E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид,
- (48) (R)-7-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид,
- (49) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид,
- 20 (50) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(этил(метил)амино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид,
- (51) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(диэтиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид,
- 25 (52) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(изопропил(метил)амино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид,
- (53) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид,
- (54) (R,E)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид,
- 30 (55) (R)-7-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид,
- (56) (R,E)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид,
- 35 (57) (R,E)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(этил(метил)амино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид,
- (58) (R,E)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(диэтиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид,
- (59) (R,E)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(изопропил(метил)амино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид,
- 40 (60) (R,E)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид,
- (61) (R,E)-4-амино-N-(5-фенилбензо[d]оксазол-2-ил)-7-(1-(4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид,
- 45 (64) (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-N-(7-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,
- (65) (S)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(66) 1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)метил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(67) 1-((1-акрилоилпиперидин-3-ил)метил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

5 (68) 1-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)метил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(69) 1-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

10 (70) 1-((1-акрилоилазетидин-3-ил)метил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(71) 1-((1S,4S)-4-акриламидоциклогексил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(72) 1-((1R,4R)-4-акриламидоциклогексил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

15 (73) (S,E)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(74) 1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

20 (75) 1-((1-акрилоилазетидин-3-ил)метил)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(76) 1-((1-акрилоилазетидин-3-ил)метил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(77) 1-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)метил)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

25 (78) 1-((1S,4S)-4-акриламидоциклогексил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(79) 1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

30 (80) 1-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)метил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(81) 1-((1S,4S)-4-акриламидоциклогексил)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(82) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

35 (83) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(84) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-N-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

40 (85) 1-(3-акриламидопропил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид,

(86) 1-(2-акриламидоэтил)-4-амино-N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбоксамид.

9. Соединение-зонд для обнаружения ВТК, содержащее соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемую соль, детектируемую метку или аффинный маркер и линкер, где линкер связывает соединение с меткой или аффинным маркером.

10. Ингибитор ВТК, содержащий в качестве активного ингредиента соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Фармацевтическая композиция, обладающая противоопухолевой активностью,

содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемой соли.

12. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, в которое вовлечена ВТК, содержащая в качестве активного ингредиента соединение по любому из пп. 1-8.

5 13. Противоопухолевое средство, содержащее в качестве активного ингредиента соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении опухоли.

10 15. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при производстве противоопухолевого средства.

16. Способ лечения опухоли, причем способ включает в себя введение соединения по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемой соли.

15

20

25

30

35

40

45

530076

1/1

Фиг.1

