(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202092034 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.12.30

(22) Дата подачи заявки
2012.07.25

(51) Int. Cl. ***C07D 403/04*** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 2-(2,4,5-ЗАМЕЩЕННОГО АНИЛИНО)ПИРИМИДИНА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ EGFR, ПОЛЕЗНЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) **61/512,061; 61/591,363**
(32) **2011.07.27; 2012.01.27**
(33) **US**
(62) **201990482; 2012.07.25**

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Баттеруорт Сэм, Финлей Морис Реймонд Верскойл, Уорд Ричард Эндрью (GB), Кадамбар Васанта Кришна, Чинтакунтла Чандрасехара Редди, Муруган Андиаппан (IN), Редферн Хизер Мэри (GB), Чуакуи Клаудио Эдмундо (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к некоторым 2-(2,4,5-замещенным анилино)пиримидиновым соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые могут быть полезны в лечении или предупреждении заболевания или медицинского состояния, опосредованного некоторыми мутированными формами рецептора эпидермального фактора роста (например, L858R активирующий мутант, активирующий мутант с делецией в экзоне 19 и T790M резистентный мутант). Такие соединения и их соли могут быть полезны в лечении или предупреждении ряда различных злокачественных новообразований. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения и их соли, особенно полезным полиморфным формам этих соединений и солей, промежуточным соединениям, полезным в получении указанных соединений, и к способам лечения заболеваний, опосредованных разнообразными различными формами EGFR, с использованием указанных соединений и их солей.

202092034 A2

202092034 A2

ПРОИЗВОДНЫЕ 2-(2,4,5-ЗАМЕЩЕННОГО АНИЛИНО)ПИРИМИДИНА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ EGFR, ПОЛЕЗНЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Настоящее изобретение относится к некоторым 2-(2,4,5-замещенным анилино)пиримидиновым соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые могут быть полезны в лечении или предупреждении заболевания или медицинского состояния, опосредованного некоторыми мутированными формами рецептора эпидермального фактора роста (например, L858R активирующий мутант, активирующий мутант с делецией в экзоне 19 и T790M резистентный мутант). Такие соединения и их соли могут быть полезны в лечении или предупреждении ряда различных злокачественных новообразований. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения и их соли, особенно полезным полиморфным формам этих соединений и солей, промежуточным соединениям, полезным в получении указанных соединений, и к способам лечения заболеваний, опосредованных разнообразными различными формами EGFR, с использованием указанных соединений и их солей.

EGFR представляет собой трансмембранный белок тирозинкиназу, являющуюся членом семейства erbB рецептора. При связывании лиганда фактора роста, такого как эпидермальный фактор роста (EGF), рецептор может гомодимеризоваться с другой молекулой EGFR или гетеродимеризоваться с другим членом семейства, таким как erbB2 (HER2), erbB3 (HER3) или erbB4 (HER4).

Гомо- и/или гетеро-димеризация erbB рецепторов приводит в результате к фосфорилированию ключевых тирозиновых остатков во внутриклеточном домене и ведет к стимуляции огромного количества внутриклеточных путей передачи сигнала, вовлеченных в клеточную пролиферацию и выживание. Нарушение регуляции передачи сигнала erbB семейства запускает пролиферацию, инвазию, метастазы, ангиогенез и выживание опухолевой клетки и было описано для многих человеческих злокачественных новообразований, в том числе легкого, головы и шеи, а также груди.

Таким образом, ErbB семейство представляет рациональную мишень для разработки противораковых лекарственных средств, и в настоящее время в клинической практике доступен ряд агентов, направленных на EGFR или erbB2, включая гефитиниб (IRESSA™), эрлотиниб (TARCEVA™) и лапатиниб (TYKERB™, TYVERB™). Подробное описание передачи сигнала erbB рецептора и его вовлеченности в онкогенез представлено в *New England Journal of Medicine* (2008) Vol.

358,1160-74 и *Biochemical and Biophysical Research Communications* (2004) Vol. 319, 1-11.

В 2004 году сообщалось (*Science* [2004] Vol.304, 1497-500, и *New England Journal of Medicine* [2004] Vol. 350, 2129-39), что активирующие мутации в EGFR коррелировали с ответом на терапию гефитинибом при немелкоклеточном раке легких (NSCLC). Наиболее распространенные EGFR активирующие мутации L858R и delE746_A750 приводят в результате к увеличению аффинности в отношении низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназы, таких как гефитиниб и эрлотиниб, и снижению аффинности в отношении аденозинтрифосфата (ATP) по сравнению с EGFR дикого типа (WT). В итоге, возникает приобретенная резистентность к терапии гефитинибом или эрлотинибом, например, посредством мутации гена-привратника остатка T790M, которую, как сообщают, обнаруживают у 50% клинически резистентных пациентов. Полагают, что данная мутация не препятствует связыванию гефитиниба или эрлотиниба с EGFR стерически, а просто изменяет аффинность к ATP до уровней, сравнимых с WT EGFR.

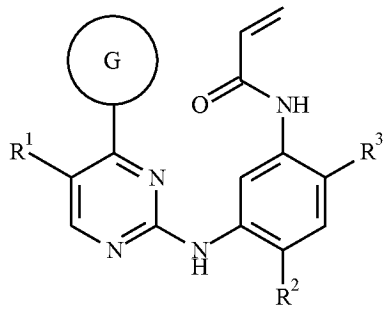
В свете важности этой мутации в резистентности к существующим терапиям, направленным на EGFR, авторы полагают, что агенты, которые могут ингибировать EGFR-несущую мутацию гена-привратника, могут быть особенно полезны в лечении рака.

Сохраняется необходимость в соединениях, которые могут проявлять благоприятные профили эффективности против WT EGFR в сравнении с активирующими мутантными формами EGFR (например L858R EGFR мутанта, или delE746_A750 мутанта, или EGFR мутанта с делецией в экзоне 19), и/или резистентными мутантными формами EGFR (например T790M EGFR мутанта), и/или избирательно в отношении других ферментных рецепторов, которые могут сделать соединения особенно перспективными для разработки в качестве терапевтических агентов. В данном отношении, остается необходимость в соединениях, которые показывают более высокую степень ингибирования некоторых активирующих или резистентных мутантных форм EGFR, в то же время показывая относительно низкое ингибирование WT EGFR. Такие соединения, как ожидают, могут быть более подходящими в качестве терапевтических агентов, особенно для лечения рака, в виду снижения токсикологических признаков, ассоциированных с ингибированием WT EGFR. Такие токсикологические признаки, как известно, проявляются как таковые у

человека в виде кожных сыпей и/или диареи. Заявители неожиданно обнаружили, что одно или более 2-(2,4,5-замещенных анилино)пиримидиновых соединений имеют высокую эффективность против нескольких мутантных форм EGFR, в то же время проявляя относительно низкое ингибирование WT EGFR.

Соединение(я) по изобретению могут также проявлять благоприятные физические свойства (например, высокую растворимость в воде, высокую проницаемость и/или низкое связывание с белками плазмы) и/или благоприятные профили токсичности (например, пониженную hERG блокирующую способность) и/или благоприятные метаболические профили по сравнению с другими известными ингибиторами EGFR/EGFR мутантов. Таким образом, такое(ие) соединение(я) может(гут) быть особенно полезно(ы) в лечении болезненных состояний, в которые вовлечены EGFR и/или активирующие мутации EGFR и/или резистентные мутации EGFR, например, в лечении рака.

В первом аспекте изобретения предложено соединение формулы **(I)**:



(I),

где:

G выбран из 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила, 1*H*-индол-3-ила, 1-метил-1*H*-индол-3-ила и пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила;

R^1 выбран из водорода, фтора, хлора, метила и циано;

R^2 выбран из метокси и метила; и

R^3 выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3*S*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил](метил)амино, [2-(метиламино)этил](метил)амино, 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]окт-2-ила, (3a*R*,6a*R*)-5-метилгекса-гидро-пирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-

(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2*S*)-2-аминопропаноил]пиперазин-1-ила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном воплощении предложено соединение формулы **(I)**, как показано выше, где:

G выбран из 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила, 1*H*-индол-3-ила, 1-метил-1*H*-индол-3-ила и пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила;

$\mathbf{R^1}$ выбран из водорода, фтора, хлора, метила и циано;

$\mathbf{R^2}$ выбран из метокси и метила; и

$\mathbf{R^3}$ выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3*S*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил](метил)амино, 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]окт-2-ила, (3a*R*,6a*R*)-5-метилгекса-гидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2*S*)-2-аминопропаноил]пиперазин-1-ила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном воплощении предложено соединение формулы **(I)**, как показано выше, где:

G выбран из 1*H*-индол-3-ила, 1-метил-1*H*-индол-3-ила и пиразоло[1,5-*a*]-пиридин-3-ила;

$\mathbf{R^1}$ выбран из водорода, фтора, хлора, метила и циано;

$\mathbf{R^2}$ выбран из метокси и метила; и

$\mathbf{R^3}$ выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3*S*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил](метил)амино, 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]окт-2-ила, (3a*R*,6a*R*)-5-метилгекса-гидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2*S*)-2-аминопропаноил]пиперазин-1-ила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения формулы **(I)** представляет собой, например, соль присоединения кислоты. Например, соль

присоединения кислоты может быть образована с использованием неорганической или органической кислоты. Соль присоединения кислоты может быть образована с использованием неорганической кислоты, выбранной из соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты и фосфорной кислоты. Соль присоединения кислоты может быть образована с использованием органической кислоты, выбранной из трифторуксусной кислоты, лимонной кислоты, малеиновой кислоты, щавелевой кислоты, уксусной кислоты, муравьиной кислоты, бензойной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, пировиноградной кислоты, метансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты и *пара*-толуолсульфоновой кислоты.

В одном воплощении предложена мезилатная соль *N*-(2-{2-диметиламино-этил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)-проп-2-енамида.

Следует понимать, что соединение формулы **(I)** и его фармацевтически приемлемые соли могут существовать в сольватированных формах и несольватированных формах. Например, сольватированная форма может представлять собой гидратированную форму. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие сольватированные и несольватированные формы.

Соединение формулы **(I)** может быть введено в форме пролекарства, которое распадается в организме человека или животного с получением соединения формулы **(I)**. Примеры пролекарств включают *in vivo* гидролизуемые сложные эфиры соединения формулы **(I)**. *In vivo* гидролизуемые сложные эфиры могут быть образованы этерификацией гидроксильной группы в соединении формулы **(I)**. Разные формы пролекарств известны в данной области техники. Например, такие пролекарственные производные можно найти в:

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), и Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 “Design and Application of Prodrugs”, by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

d) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); и N. Kakeya, *et al.*, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

В одном аспекте изобретения предложены соединения формулы **(I)**, которые ингибируют одну или более активирующих или резистентных мутаций EGFR, например L858R активирующий мутант, активирующий мутант EGFR с делецией в экзоне 19 и T790M резистентный мутант. Премущественно такие соединения могут быть полезны для лечения рака у пациента, у которого развился или у которого может присутствовать риск развития уровня резистентности до уровня существующих терапий на основе EGFR ингибитора.

В одном аспекте предложены соединения формулы **(I)**, которые показывают более высокую степень ингибирования активирующих или резистентных мутантных форм EGFR по сравнению с WT EGFR. Такие соединения, как ожидают, могут быть более подходящими в качестве терапевтических агентов, особенно для лечения рака, в виду снижения токсикологических признаков, ассоциированных с ингибированием WT EGFR. Такие токсикологические признаки, как известно, проявляются как таковые у человека в виде кожных сыпей и/или диареи.

В одном воплощении предложено соединение формулы **(I)**, как показано выше, где:

G выбран из 1*H*-индол-3-ила;

$\mathbf{R^1}$ выбран из водорода, хлора, метила и циано;

$\mathbf{R^2}$ представляет собой метокси; и

$\mathbf{R^3}$ выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3*S*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)-этил](метил)амино, 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]окт-2-ила, (3a*R*,6a*R*)-5-метилгексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2*S*)-2-амино-пропаноил]пиперазин-1-ила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном воплощении предложено соединение формулы **(I)**, как показано выше, где:

G выбран из 1*H*-индол-3-ила;

$\mathbf{R^1}$ выбран из водорода, хлора, метила и циано;

$\mathbf{R^2}$ представляет собой метокси; и

R^3 выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)-азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил](метил)амино, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-метилпиперизин-1-ила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном воплощении предложено соединение формулы **(I)**, как показано выше, где:

G представляет собой 1-метил-1*H*-индол-3-ил;

R^1 выбран из водорода, хлора, метила и циано;

R^2 представляет собой метокси; и

R^3 выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3*S*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил]-(метил)амино, 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]окт-2-ила, (3a*R*,6a*R*)-5-метил-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ила и 4-[(2*S*)-2-аминопропаноил]пиперазин-1-ила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном воплощении предложено соединение формулы **(I)**, как показано выше, где:

G представляет собой 1-метил-1*H*-индол-3-ил;

R^1 выбран из водорода, хлора, метила и циано;

R^2 представляет собой метокси; и

R^3 выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)-азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил](метил)амино и 4-метилпиперизин-1-ила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном воплощении предложено соединение формулы **(I)**, как показано выше, где:

G представляет собой пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил;

R^1 выбран из водорода, хлора, метила и циано;

R^2 представляет собой метокси; и

R^3 выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3*S*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил]-(метил)амино, 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]окт-2-ила, (3a*R*,6a*R*)-5-метилгекса-

гидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ила и 4-[(2*S*)-2-аминопропаноил]пиперазин-1-ила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном воплощении предложено соединение формулы **(I)**, как показано выше, где:

G представляет собой пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил;

$\mathbf{R^1}$ выбран из водорода, хлора, метила и циано;

$\mathbf{R^2}$ представляет собой метокси; и

$\mathbf{R^3}$ выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3*S*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)-этил](метил)амино, 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]окт-2-ила, (3a*R*,6a*R*)-5-метил-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2*S*)-2-аминопропаноил]пиперазин-1-ила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном воплощении предложено соединение формулы **(I)**, как показано выше, где:

G представляет собой 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил;

$\mathbf{R^1}$ выбран из водорода, хлора, метила и циано;

$\mathbf{R^2}$ представляет собой метокси; и

$\mathbf{R^3}$ выбран из [2-(диметиламино)-этил](метил)амино, (3a*R*,6a*R*)-5-метил-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]окт-2-ила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном воплощении предложено соединение формулы **(I)**, как показано выше, где:

G представляет собой 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил;

$\mathbf{R^1}$ представляет собой водород;

$\mathbf{R^2}$ представляет собой метокси; и

R^3 выбран из [2-(диметиламино)-этил](метил)амино, (3a*R*,6a*R*)-5-метил-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]окт-2-ила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном воплощении предложено соединение формулы **(I)**, как показано выше, где:

G представляет собой 1*H*-индол-3-ил или 1-метил-1*H*-индол-3-ил;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой метокси; и

R^3 представляет собой [2-(диметиламино)этил]-(метил)амино или [2-(метиламино)этил](метил)амино;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Некоторые значения переменных групп являются такими, как указано ниже. Такие значения могут быть использованы в комбинации с любыми из определений, формул, аспектов или воплощений, определенных здесь, образуя дополнительные воплощения по изобретению:

G представляет собой 1*H*-индол-3-ил.

G представляет собой 1-метил-1*H*-индол-3-ил.

G представляет собой пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил.

G представляет собой 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил.

R^1 представляет собой водород.

R^1 представляет собой хлор.

R^1 представляет собой метил.

R^1 представляет собой циано.

R^2 представляет собой метокси.

R^3 представляет собой (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил.

R^3 представляет собой (3*S*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил.

R^3 представляет собой 3-(диметиламино)азетидин-1-ил.

R^3 представляет собой [2-(диметиламино)этил](метил)амино.

R^3 представляет собой [2-(метиламино)этил](метил)амино.

R^3 представляет собой 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]окт-2-ил.

R^3 представляет собой (3a*R*,6a*R*)-5-метилгексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ил.

R^3 представляет собой 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил.

R^3 представляет собой 4-метилпиперизин-1-ил.

R^3 представляет собой 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ил.

R^3 представляет собой метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино.

R^3 представляет собой метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино.

R^3 представляет собой 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил.

R^3 представляет собой 4-[(2*S*)-2-аминопропаноил]пиперазин-1-ил.

В дополнительном воплощении изобретения, касающегося любого пункта или воплощения соединения формулы **(I)**, описанного здесь или выводимого отсюда, или его фармацевтически приемлемой соли, предложен такой пункт или воплощение, где одно из соединений Примеров этой заявки не заявляется. Во избежание сомнений, соединения Примеров представляют собой те, которые перечислены как Пример 1, Пример 2 и так далее, в описанном ниже экспериментальном разделе.

Таким образом, например, в одном воплощении предложено соединение формулы **(I)**, как показано выше, где:

G выбран из 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила, 1*H*-индол-3-ила, 1-метил-1*H*-индол-3-ила и пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила;

R^1 выбран из водорода, фтора, хлора, метила и циано;

R^2 выбран из метокси и метила; и

R^3 выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3*S*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил](метил)амино, [2-(метиламино)этил](метил)амино, 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]окт-2-ила, (3a*R*,6a*R*)-5-метилгекса-гидро-пирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2*S*)-2-аминопропаноил]пиперазин-1-ила;

или его фармацевтически приемлемая соль,

где соединение формулы **(I)** не представляет собой *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метил-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)-проп-2-енамид.

Таким образом, в одном воплощении предложено соединение формулы **(I)**, как показано выше, где:

G выбран из 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила, 1*H*-индол-3-ила, 1-метил-1*H*-индол-3-ила и пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила;

$\mathbf{R^1}$ выбран из водорода, фтора, хлора, метила и циано;

$\mathbf{R^2}$ выбран из метокси и метила; и

$\mathbf{R^3}$ выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3*S*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил](метил)амино, 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]окт-2-ила, (3a*R*,6a*R*)-5-метилгекса-гидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2*S*)-2-аминопропаноил]пиперазин-1-ила;

или его фармацевтически приемлемая соль,

где соединение формулы **(I)** не представляет собой *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метил-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)-проп-2-енамид.

Таким образом, в дополнительном воплощении предложено соединение формулы **(I)**, как показано выше, где:

G выбран из 1*H*-индол-3-ила, 1-метил-1*H*-индол-3-ила и пиразоло[1,5-*a*]-пиридин-3-ила;

$\mathbf{R^1}$ выбран из водорода, фтора, хлора, метила и циано;

$\mathbf{R^2}$ выбран из метокси и метила; и

$\mathbf{R^3}$ выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3*S*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил](метил)амино, 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]окт-2-ила, (3a*R*,6a*R*)-5-метилгекса-гидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2*S*)-2-аминопропаноил]пиперазин-1-ила;

или его фармацевтически приемлемая соль,

где соединение формулы **(I)** не представляет собой *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метил-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)-проп-2-енамид.

В дополнительных воплощениях изобретения предложены любые из соединений Примеров (как они названы здесь в экспериментальном разделе, в их форме свободного основания).

В дополнительных воплощениях изобретения предложены любые из соединений Примеров (как они названы здесь в экспериментальном разделе, в их форме свободного основания) или их фармацевтически приемлемые соли.

Таким образом, примеры лишь некоторых из вышеупомянутых воплощений даны ниже:

В одном воплощении предложен *N*-(5-{[5-хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2-{(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил}-4-метоксифенил)проп-2-енамид.

В одном воплощении предложен *N*-(5-{[5-хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2-{2-диметил-аминоэтил-метиламино}-4-метоксифенил)проп-2-енамид или его фармацевтически приемлемая соль.

ил)пиримидин-2-ил]амино}-2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метоксифенил)-проп-2-енамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном воплощении предложен *N*-(5-{[5-хлор-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метоксифенил)-проп-2-енамид.

В одном воплощении предложен *N*-(5-{[5-циано-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-4-метокси-2-{4-метилпиперазин-1-ил}фенил)проп-2-енамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном воплощении предложен *N*-(5-{[5-циано-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-4-метокси-2-{4-метилпиперазин-1-ил}фенил)проп-2-енамид.

В одном воплощении предложен *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном воплощении предложен *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид.

В одном воплощении предложен *N*-(5-{[5-циано-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метоксифенил)проп-2-енамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном воплощении предложен *N*-(5-{[5-циано-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метоксифенил)проп-2-енамид.

В одном воплощении предложен *N*-{5-[(5-циано-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-2-[2-диметиламиноэтил-метиламино]-4-метоксифенил}проп-2-енамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном воплощении предложен *N*-{5-[(5-циано-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-2-[2-диметиламиноэтил-метиламино]-4-метоксифенил}проп-2-енамид.

В одном воплощении предложен *N*-{5-[(5-циано-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-2-[3-диметиламиноазетидин-1-ил]-4-метоксифенил}проп-2-енамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном воплощении предложен *N*-{5-[(5-циано-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-2-[3-диметиламиноазетидин-1-ил]-4-метоксифенил}проп-2-енамид.

В одном воплощении предложен *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид.

В одном воплощении предложен *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном воплощении предложен *N*-{2-[2-диметиламиноэтил-метиламино]-4-метокси-5-[(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]фенил}проп-2-енамид.

В одном воплощении предложен *N*-{2-[2-диметиламиноэтил-метиламино]-4-метокси-5-[(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]фенил}проп-2-енамид или его фармацевтически приемлемая соль.

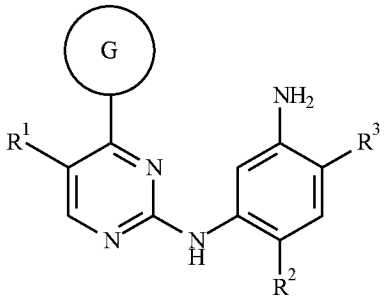
В одном воплощении предложен *N*-(2-[2-диметиламиноэтил-метиламино]-5-{[4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-4-метоксифенил)проп-2-енамид.

В одном воплощении предложен *N*-(2-[2-диметиламиноэтил-метиламино]-5-{[4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-4-метоксифенил)проп-2-енамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном воплощении предложен *N*-(4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2-[метил-(2-метиламиноэтил)амино]фенил)проп-2-енамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном воплощении предложен *N*-(4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2-[метил-(2-метиламиноэтил)амино]фенил)проп-2-енамид.

Соединения формулы **(I)** могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы **(II)**:



(II)

или его соли (где **G**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ являются такими, как определено в данном описании), с активированным производным акриловой кислоты (например, акрилоилхлоридом или соответствующим активированным сложным эфиром), в растворителе, таком как CH_2Cl_2, тетрагидрофуран, *N*,*N*-диметилформамид или *N*,*N*-диметилацетамид. Таким образом, промежуточные соединения формулы **(II)** образуют дополнительный аспект настоящего изобретения.

Таким образом, в дополнительном аспекте изобретения предложено соединение формулы **(II)** (как показано выше), где:

G выбран из 1*H*-индол-3-ила, 1-метил-1*H*-индол-3-ила и пиразоло[1,5-*a*]-пиридин-3-ила;

$\mathbf{R^1}$ выбран из водорода, хлора, метила и циано;

$\mathbf{R^2}$ представляет собой метокси; и

$\mathbf{R^3}$ выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3*S*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил]-(метил)амино, 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]окт-2-ила, (3a*R*,6a*R*)-5-метилгексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-

метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)амино-пропаноил]пиперазин-1-ила;

или его соль.

В одном воплощении предложено соединение формулы **(II)** (как показано выше), где:

G выбран из 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила, 1*H*-индол-3-ила, 1-метил-1*H*-индол-3-ила и пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила;

$\mathbf{R^1}$ выбран из водорода, хлора, метила и циано;

$\mathbf{R^2}$ представляет собой метокси; и

$\mathbf{R^3}$ выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3*S*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил]-(метил)амино, 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]окт-2-ила, (3a*R*,6a*R*)-5-метилгекса-гидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)амино-пропаноил]пиперазин-1-ила;

или его соль.

В дополнительном воплощении предложено соединение формулы **(II)** (как показано выше), где:

G выбран из 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила, 1*H*-индол-3-ила, 1-метил-1*H*-индол-3-ила и пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила;

$\mathbf{R^1}$ выбран из водорода, хлора, метила и циано;

$\mathbf{R^2}$ представляет собой метокси; и

$\mathbf{R^3}$ выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3*S*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил]-(метил)амино, [2-(метиламино)этил](метил)амино, 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]окт-2-ила, (3a*R*,6a*R*)-5-метилгекса-гидро-пирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-

(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2*S*)-2-аминопропаноил]пиперазин-1-ила;

или его соль.

В дополнительных воплощениях изобретения предложено любое из Промежуточных соединений (как они названы здесь в экспериментальном разделе, в их форме свободного основания).

В дополнительных воплощениях изобретения предложено любое из Промежуточных соединений (как они названы здесь в экспериментальном разделе, в их форме свободного основания) или их фармацевтически приемлемых солей.

Таким образом, примеры лишь некоторых из вышеупомянутых воплощений даны ниже:

В одном воплощении предложено **Промежуточное соединение 100** или его соль.

Таким образом, в данном случае предложен N^1-(2-диметиламиноэтил)-5-метокси-N^1-метил-N^4-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,2,4-триамин или его соль.

В одном воплощении предложен N^1-(2-диметиламиноэтил)-5-метокси-N^1-метил-N^4-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,2,4-триамин.

В одном воплощении предложено **Промежуточное соединение 168** или его соль.

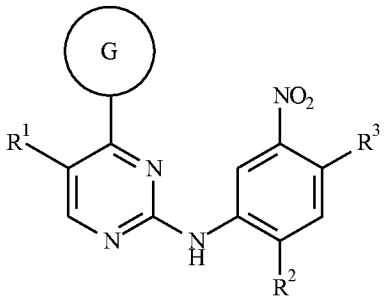
Таким образом, в данном случае предложен N^1-(2-диметиламиноэтил)-N^4-[4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-метокси-N^1-метилбензол-1,2,4-триамин или его соль.

В одном воплощении предложен N^1-(2-диметиламиноэтил)-N^4-[4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-метокси-N^1-метилбензол-1,2,4-триамин.

Аминосоединения формулы **(II)** могут быть получены путем восстановления соответствующих нитросоединений. Когда **G** представляет собой индол-3-ил, тогда атом азота индольной группы может быть защищен подходящей защитной группой для азота, например фенилсульфонильной защитной группой. Примеры защитных групп, включая защитные группы, подходящие для защиты атомов азота (а также средства образования и возможного снятия защиты), см. в T.W. Greene and P.G.M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, Second Edition, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Эти дополнительные промежуточные соединения образуют еще один аспект изобретения.

Таким образом, в дополнительном аспекте изобретения предложено соединение формулы **(III)**:



(III),

где:

G выбран из 1*H*-индол-3-ила, 1-метил-1*H*-индол-3-ила и 1-(*N*-защитная группа)-индол-3-ила и пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила;

$\mathbf{R^1}$ выбран из водорода, хлора, метила и циано;

$\mathbf{R^2}$ представляет собой метокси; и

$\mathbf{R^3}$ выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3*S*)-3-(диметиламино)-пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил]-(метил)амино, 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]окт-2-ила, (3a*R*,6a*R*)-5-метилгекса-гидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)амино-пропаноил]пиперазин-1-ила;

или его соль.

В одном воплощении данного аспекта изобретения предложено соединение формулы **(III)**, как показано выше, где:

G выбран из 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила, 1*H*-индол-3-ила, 1-метил-1*H*-индол-3-ила и 1-(*N*-защитная группа)-индол-3-ила и пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ила;

$\mathbf{R^1}$ выбран из водорода, хлора, метила и циано;

$\mathbf{R^2}$ представляет собой метокси; и

R^3 выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3*S*)-3-(диметиламино)-пирролидин-1-ила; 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил]-(метил)амино, 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]окт-2-ила, (3a*R*,6a*R*)-5-метилгекса-гидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2S)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)амино-пропаноил]пиперазин-1-ила;

или его соль.

В дополнительном воплощении данного аспекта изобретения предложено соединение формулы **(III)**, как показано выше, где:

G выбран из 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила, 1*H*-индол-3-ила, 1-метил-1*H*-индол-3-ила и 1-(*N*-защитная группа)-индол-3-ила и пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ила;

R^1 выбран из водорода, хлора, метила и циано;

R^2 представляет собой метокси; и

R^3 выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3*S*)-3-(диметил-амино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил]-(метил)амино, [2-(метиламино)этил](метил)амино, 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]окт-2-ила, (3a*R*,6a*R*)-5-метилгекса-гидро-пирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2*S*)-2-аминопропаноил]пиперазин-1-ила;

или его соль.

Один из примеров "*N*-защитной группы" в радикале "1-(*N*-защитная группа)-индол-3-ил" представляет собой фенилсульфонильную группу.

В одном воплощении предложено **Промежуточное соединение 101** или его соль.

Таким образом, в данном случае предложен *N'*-(2-диметиламиноэтил)-2-метокси-*N'*-метил-*N*-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-нитробензол-1,4-диамин или его соль.

В одном воплощении предложен *N'*-(2-диметиламиноэтил)-2-метокси-*N'*-метил-*N*-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-нитробензол-1,4-диамин.

В одном воплощении предложено **Промежуточное соединение 169** или его соль.

Таким образом, в данном случае предложен *N'*-(2-диметиламиноэтил)-*N*-[4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-2-метокси-*N'*-метил-5-нитробензол-1,4-диамин или его соль.

В одном воплощении предложен *N'*-(2-диметиламиноэтил)-*N*-[4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-2-метокси-*N'*-метил-5-нитробензол-1,4-диамин.

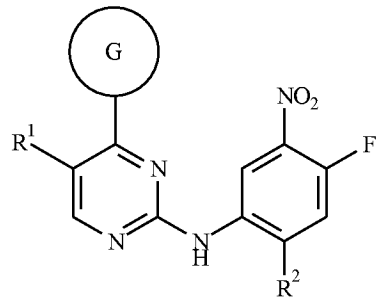
В одном воплощении предложено **Промежуточное соединение 175** или его соль.

Таким образом, в данном случае предложен N^4-(2-диметиламиноэтил)-2-метокси-N^4-метил-N^1-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-нитро-бензол-1,4-диамин или его соль.

В одном воплощении предложен N^4-(2-диметиламиноэтил)-2-метокси-N^4-метил-N^1-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-нитро-бензол-1,4-диамин.

Некоторые соединения формулы **(III)** имеют группу $\mathbf{R^3}$, присоединенную к фенильному кольцу формулы **(III)** через атом азота группы $\mathbf{R^3}$. Эти соединения могут быть получены путем взаимодействия соответствующего амина с подходящим фторсоединением. Такие промежуточные соединения образуют еще один аспект изобретения.

Таким образом, в дополнительном аспекте изобретения предложено соединение формулы **(IV)**:



(IV),

где:

G выбран из 1*H*-индол-3-ила, 1-метил-1*H*-индол-3-ила и пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ила;

$\mathbf{R^1}$ выбран из водорода, хлора, метила и циано; и

$\mathbf{R^2}$ представляет собой метокси;

или его соль.

В одном воплощении данного аспекта изобретения предложено соединение формулы **(IV)**, как показано выше, где:

G выбран из 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила, 1*H*-индол-3-ила, 1-метил-1*H*-индол-3-ила и пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ила;

$\mathbf{R^1}$ выбран из водорода, хлора, метила и циано; и

$\mathbf{R^2}$ представляет собой метокси;

или его соль.

В одном воплощении предложено **Промежуточное соединение 68** или его соль.

Таким образом, в данном случае предложен *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-амин или его соль.

В одном воплощении предложен *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-амин.

В одном воплощении предложено **Промежуточное соединение 129** или его соль.

Таким образом, в данном случае предложен *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин или его соль.

В одном воплощении предложен *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин.

В одном воплощении предложено **Промежуточное соединение 176** или его соль.

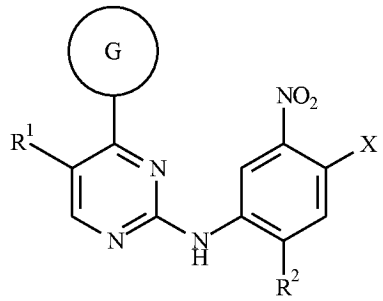
Таким образом, в данном случае предложен *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитро-фенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)-пиримидин-2-амин или его соль.

В одном воплощении предложен *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитро-фенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)-пиримидин-2-амин.

Некоторые соединения формулы **(III)** имеют группу $\mathbf{R^3}$, присоединенную к фенильному кольцу формулы **(III)** через атом азота группы $\mathbf{R^3}$. Эти соединения могут быть получены путем взаимодействия соответствующего бороргани́ческого соединения (например боратного сложноэфирного соединения) с подходящим арилбромидным или арилхлоридным соединением. Например, бороргани́ческое соединение может

представлять собой (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-$\mathbf{R^3}$. Такие промежуточные соединения образуют еще один аспект изобретения.

Таким образом, в дополнительном аспекте изобретения предложено соединение формулы **(V)**:



(V),

где:

X представляет собой бром или хлор;

G выбран из 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила, 1*H*-индол-3-ила, 1-метил-1*H*-индол-3-ила и пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ила;

$\mathbf{R^1}$ выбран из водорода, хлора, метила и циано; и

$\mathbf{R^2}$ представляет собой метокси;

или его соль.

В одном воплощении соединения формулы **(V)** **X** представляет собой бром.

В одном воплощении соединения формулы **(V)** **X** представляет собой хлор.

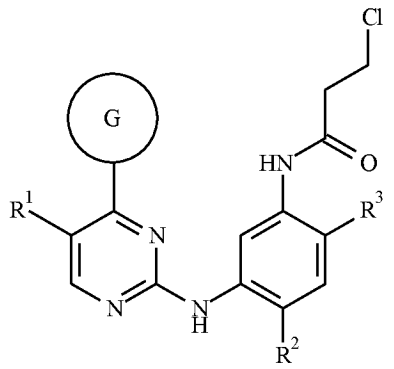
В одном воплощении предложено **Промежуточное соединение 145**.

Таким образом, в данном случае предложен *N*-(4-бром-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин или его соль.

В одном воплощении предложен *N*-(4-бром-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин.

Предпочтительно, соединения по настоящему изобретению могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (II) с 3-хлорпропаноилхлоридом в присутствии основания (например карбоната щелочного металла, например карбоната калия) в подходящем растворителе, например ацетоне. Таким образом получают промежуточное соединение формулы **(VI)**, которое может быть выделено в виде твердого вещества (в форме его свободного основания или в виде соли), или оно может оставаться в растворе, и обрабатывают основанием (например гидроксидом щелочного металла, например NaOH) для превращения соединения формулы **(VI)** в

соответствующее соединение формулы **(I)**. Таким образом, соединения формулы **(VI)** и его соли являются полезными химическими промежуточными соединениями при образовании соединений формулы **(I)**. Таким образом, в дополнительном аспекте изобретения предложено соединение формулы **(VI)**:



(VI)

или его соль, где **G**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ и $\mathbf{R^3}$ являются такими, как определено здесь.

В одном воплощении предложено соединение формулы **(VI)**, как показано выше, или его соль, где:

G выбран из 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила, 1*H*-индол-3-ила, 1-метил-1*H*-индол-3-ила и пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ила;

$\mathbf{R^1}$ выбран из водорода, фтора, хлора, метила и циано;

$\mathbf{R^2}$ выбран из метокси и метила; и

$\mathbf{R^3}$ выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3*S*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил](метил)амино, [2-(метиламино)этил](метил)амино, 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]окт-2-ила, (3a*R*,6a*R*)-5-метилгекса-гидро-пирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2*S*)-2-аминопропаноил]пиперазин-1-ила.

В дополнительном воплощении предложено соединение формулы **(VI)**, как показано выше, или его соль, где:

G выбран из 1*H*-индол-3-ила, 1-метил-1*H*-индол-3-ила и пиразоло[1,5-*a*]-пиридин-3-ила;

$\mathbf{R^1}$ выбран из водорода, фтора, хлора, метила и циано;

$\mathbf{R^2}$ выбран из метокси и метила; и

$\mathbf{R^3}$ выбран из (3*R*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3*S*)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил]-(метил)амино, 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]окт-2-ила, (3a*R*,6a*R*)-5-метилгекса-гидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2*S*)-2-аминопропаноил]пиперазин-1-ила.

В дополнительном воплощении предложено **Промежуточное соединение 174** или его соль.

Таким образом, в данном случае предложен 3-хлор-*N*-[2-[2-диметиламиноэтил-(метил)амино]-4-метокси-5-[[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]фенил]-пропанамид или его соль.

В одном воплощении предложен 3-хлор-*N*-[2-[2-диметиламиноэтил-(метил)амино]-4-метокси-5-[[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]фенил]-пропанамид.

Другие промежуточные соединения полезны в получении некоторых соединений формулы **(I)**. Таким образом, например, в одном воплощении предложено **Промежуточное соединение 170** или его соль. В дополнительном воплощении предложено **Промежуточное соединение 171** или его соль. В еще одном воплощении предложено **Промежуточное соединение 172** или его соль. В одном воплощении предложено **Промежуточное соединение 144** или его соль.

Согласно дополнительному аспекту изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемую соль, как определено выше, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Композиции по изобретению могут быть представлены в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, лепешек, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергиремуых порошков или гранул, сиропов или эликсиров), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения путем ингаляции (например, в виде тонкоизмельченного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем инсуффляции (например, в виде тонкоизмельченного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного

или масляного раствора для внутривеннного, подкожного, внутримышечного или внутримышечного дозирования или в виде суппозитория для ректального дозирования).

Композиции по изобретению могут быть получены путем традиционных методик с использованием общепринятых фармацевтических эксципиентов, хорошо известных в данной области техники. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или более красителей, подсластителей, корригентов и/или консервантов.

Соединение формулы **(I)** обычно вводят теплокровному животному в единичной дозе в диапазоне 5-5000 мг/м^2 площади тела животного, то есть приблизительно 0,1-100 мг/кг, и это обычно обеспечивает терапевтически эффективную дозу. Стандартная лекарственная форма, такая как таблетка или капсула, обычно содержит, например, 1-250 мг активного ингредиента. Суточная доза по необходимости варьирует в зависимости от организма, подлежащего лечению, конкретного пути введения и тяжести заболевания, которое лечат. Соответственно, врач, который занимается лечением конкретного пациента, может определить оптимальную дозировку.

В контексте настоящего описания термин “терапия” также включает “профилактику”, если нет конкретных указаний на противоположное. Термины “терапевтический” и “терапевтически” следует интерпретировать соответственно.

Термин “лечение”, как он использован здесь, имеет обычное повседневное значение при борьбе с заболеванием с целью полного или частичного облегчения от его некоторых или всех симптомов либо коррекции или компенсирования патологии, лежащей в его основе.

Термин “профилактика”, как он использован здесь, имеет обычное повседневное значение и включает первичную профилактику развития заболевания и вторичную профилактику, при которой, если заболевание уже развилось, пациент временно или постоянно защищен от обострения или ухудшения заболевания или развития новых симптомов, ассоциированных с этим заболеванием.

Как результат его ингибирующей активности против L858R EGFR мутанта, T790M EGFR мутанта и активирующего мутанта с делецией в экзоне 19, соединение формулы **(I)** и его фармацевтически приемлемые соли, как ожидают, будут полезны в лечении заболеваний или медицинских состояний, опосредованных исключительно или отчасти EGFR мутантной активностью, например, рака. Виды рака, которые могут

поддаваться лечению с использованием соединения формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемых солей, включают рак яичника, рак шейки матки, колоректальный рак, рак груди, рак поджелудочной железы, глиому, глиобластому, меланому, рак предстательной железы, лейкоз, лимфому, неходжкинскую лимфому, рак желудка, рак легкого, гепатоцеллюлярный рак, рак желудка, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST), рак щитовидной железы, рак желчных протоков, рак эндометрия, рак почки, анапластическую крупноклеточную лимфому, острый миелоидный лейкоз (AML), множественную миелому, меланому и мезотелиому, но не ограничены ими.

Предусмотрено, что в способах лечения рака, упомянутого здесь, соединение формулы **(I)** будут вводить млекопитающему, более конкретно, представляющему собой человека. Аналогично, в случае применения Соединения формулы **(I)** для лечения рака, упомянутого здесь, предусмотрено, что соединение формулы **(I)** будут вводить млекопитающему, более конкретно, представляющему собой человека.

Согласно другому аспекту изобретения предложено соединение формулы **(I)**, как оно определено здесь, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

Согласно дополнительному аспекту изобретения предложено соединение формулы **(I)**, как оно определено здесь, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания, опосредованного через L858R EGFR мутант и/или T790M EGFR и/или активирующий мутант с делецией в экзоне 19. В одном воплощении изобретения указанное заболевание, опосредованное через L858R EGFR мутант и/или T790M EGFR и/или активирующий мутант с делецией в экзоне 19, представляет собой рак.

Согласно дополнительному аспекту изобретения предложено применение соединения формулы **(I)**, как оно определено здесь, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного через L858R EGFR мутант и/или T790M EGFR и/или активирующий мутант с делецией в экзоне 19. В одном воплощении изобретения указанное заболевание, опосредованное через L858R EGFR мутант и/или T790M EGFR и/или активирующий мутант с делецией в экзоне 19, представляет собой рак.

Согласно дополнительному аспекту изобретения предложено применение соединения формулы **(I)**, как оно определено здесь, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения рака.

Согласно дополнительному аспекту изобретения предложен способ использования соединения формулы **(I)**, как оно определено здесь, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака.

Согласно этому аспекту изобретения предложен способ продуцирования противоракового эффекта у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному животному эффективного количества соединения формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемой соли, как определено здесь.

Согласно дополнительному аспекту изобретения предложен способ лечения человека, страдающего заболеванием, при котором благоприятно ингибирование L858R EGFR мутанта и/или T790M EGFR мутанта и/или активирующего мутанта с делецией в экзоне 19, включающий стадии введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы **(I)**, как оно определено выше, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении изобретения заболевание, при котором благоприятно ингибирование L858R EGFR мутанта и/или T790M EGFR мутанта и/или активирующего мутанта с делецией в экзоне 19, представляет собой рак.

В любом из аспектов или воплощений, упомянутых в данном описании, где рак упоминается в общем смысле, указанный рак может быть выбран из рака яичника, рака шейки матки, колоректального рака, рака груди, рака поджелудочной железы, глиомы, глиобластомы, меланомы, рака предстательной железы, лейкоза, лимфомы, неходжкинской лимфомы, рака желудка, рака легкого, гепатоцеллюлярного рака, рака желудка, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), рака щитовидной железы, рака желчных протоков, рака эндометрия, рака почки, анапластической крупноклеточной лимфомы, острого миелоидного лейкоза (AML), множественной миеломы, меланомы и мезотелиомы.

В любом из аспектов или воплощений изобретения, где рак упоминается в общем смысле, могут быть применимы следующие воплощения.

В одном воплощении рак представляет собой рак яичника.

В одном воплощении рак представляет собой рак шейки матки.

В одном воплощении рак представляет собой колоректальный рак.

В одном воплощении рак представляет собой рак груди.

В одном воплощении рак представляет собой рак поджелудочной железы.

В одном воплощении рак представляет собой глиому.

В одном воплощении рак представляет собой глиобластому.

В одном воплощении рак представляет собой меланому.

В одном воплощении рак представляет собой рак предстательной железы.

В одном воплощении рак представляет собой лейкоз.

В одном воплощении рак представляет собой лимфому.

В одном воплощении рак представляет собой неходжкинскую лимфому.

В одном воплощении рак представляет собой рак желудка.

В одном воплощении рак представляет собой рак легкого.

В одном воплощении рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

В одном воплощении рак представляет собой гепатоцеллюлярный рак.

В одном воплощении рак представляет собой желудочный рак.

В одном воплощении рак представляет собой стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST).

В одном воплощении рак представляет собой рак щитовидной железы.

В одном воплощении рак представляет собой рак желчных протоков.

В одном воплощении рак представляет собой рак эндометрия.

В одном воплощении рак представляет собой рак почки.

В одном воплощении рак представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому.

В одном воплощении рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML).

В одном воплощении рак представляет собой множественную миелому.

В одном воплощении рак представляет собой меланому.

В одном воплощении рак представляет собой мезотелиому.

Противораковое лечение, описанное выше, можно применять в качестве единственной терапии, либо оно может включать, в дополнение к соединению по изобретению, традиционное хирургическое вмешательство, или радиотерапию, или химиотерапию, или иммунотерапию. Такая химиотерапия может быть введена параллельно, одновременно, последовательно или раздельно с лечением соединением

по изобретению и может включать один или более агентов из следующих категорий противоопухолевых агентов:

(1) антипролиферативные/противоопухолевые лекарственные средства и их комбинации, применяемые в медицинской онкологии, такие как алкилирующие агенты (например, цис-платина, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, хлорметин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, темозоламид и нитрозомочевины); антиметаболиты (например, гемцитабин и антифолаты, такие как фторпиримидины типа 5-фторурацила и тегафура, ралтитрексед, метотрексат, цитозинарабинозид и гидроксимочевина); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины типа адриамицина, блеомицина, доксорубицина, дауномицина, эпирубицина, идарубицина, митомицина-С, дактиномицина и митрамицина); антимитотические агенты (например, винкаалкалоиды типа винкристина, винбластина, виндезина и винорелбина и таксоиды типа таксола и таксотера и ингибиторы полокиназы); и ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины типа этопозида и тенипозида, амсакрина, топотекана и камптотецина);

(2) цитостатические агенты, такие как антиэстрогены (например тамоксифен, фулвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), антиандрогены (например бикалутамид, флутамид, нилутамид и кипротерона ацетат), антагонисты рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH) или агонисты LHRH (например гозерелин, лейпрорелин и бусерелин), прогестогены (например мегестрола ацетат), ингибиторы ароматазы (например анастрозол, летрозол, воразол и эксеместан) и ингибиторы 5α-редуктазы, такие как финастерид;

(3) анти-инвазивные агенты (например ингибиторы семейства c-Src-киназ типа 4-(6-хлор-2,3-метилендиоксианилино)-7-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-5-тетрагидропиран-4-илоксихиназолина [AZD0530 (саракатиниб); WO01/94341], *N*-(2-хлор-6-метилфенил)-2-{6-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилпиримидин-4-иламино}тиазол-5-карбоксамида (дасатиниб, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) и босутиниб (SKI-606), и ингибиторы металлопротеиназы типа маримастата, ингибиторы функции урокиназных рецепторов активаторов плазминогена или антитела к гепараназе);

(4) ингибиторы функции фактора роста: например, такие ингибиторы включают антитела к факторам роста и антитела к рецепторам фактора роста (например, анти-erbB2 антитело трастузумаб [Herceptin™], анти-EGFR антитело панитумумаб, анти-

erbB1 антитело цетуксимаб [Erbitux, C225] и любые антитела к факторам роста и рецепторам фактора роста, раскрытые Stern *et al.* Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); такие ингибиторы также включают ингибиторы тирозинкиназы, например ингибиторы семейства эпидермального фактора роста (например, ингибиторы тирозинкиназы семейства EGFR, такие как N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб, ZD1839), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774) и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)-хиназолин-4-амин (CI 1033), ингибиторы erbB2 тирозинкиназы, такие как лапатиниб); ингибиторы семейства факторов роста гепатоцитов; ингибиторы инсулинового семейства факторов роста; ингибиторы семейства тромбоцитарных факторов роста, такие как иматиниб и/или нилотиниб (AMN107); ингибиторы серин/треонинкиназ (например, ингибиторы передачи сигнала Ras/Raf, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы, например сорафениб (BAY 43-9006), типифарниб (R115777) и лонафарниб (SCH66336)), ингибиторы передачи сигнала через MEK- и/или AKT-киназы, ингибиторы c-kit, ингибиторы abl-киназы, ингибиторы PI3-киназы, ингибиторы Plt3-киназы, ингибиторы CSF-1R-киназы, ингибиторы IGF рецепторной (инсулиноподобный фактор роста) киназы; ингибиторы aurora-киназы (например AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 и AX39459) и ингибиторы циклин-зависимой киназы, такие как CDK2 и/или CDK4 ингибиторы;

(5) антиангиогенные агенты, такие как агенты, которые ингибируют эффекты сосудистого эндотелиального фактора роста [например, антитело против сосудистого эндотелиального фактора роста бевацизумаб [Avastin^{TM}] и, например, ингибитор тирозинкиназы VEGF-рецептора, такие как вандетаниб (ZD6474), ваталаниб (PTK787), сунитиниб (SU11248), акситиниб (AG-013736), пазопаниб (GW 786034) и 4-(4-фтор-2-метилиндол-5-илокси)-6-метокси-7-(3-пирролидин-1-илпропокси)хиназолин (AZD2171; Пример 240 в заявке WO 00/47212), соединения, такие как соединения, раскрытые в публикациях международных заявок WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 и WO 98/13354), и соединения с другими механизмами действия (например, линомид, ингибиторы функции αvβ3 интегрина и ангиостатин);

(6) сосудоповреждающие агенты, такие как Комбретастатин A4 и соединения, раскрытые в публикациях международных заявок WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 и WO 02/08213;

(7) антагонист рецептора эндотелина, например зиботентан (ZD4054) или атрасентан;

(8) антисмысловые терапии, например такие, которые направлены на мишени, перечисленные выше, такие как ISIS 2503, антисмысловая anti-ras;

(9) подходы генной терапии, включая, например, подходы для замещения аберрантных генов, таких как аберрантный p53, или аберрантный BRCA1 или BRCA2, подходы GDEPT (ген-направленная фермент-пролекарственная терапия), такие как подходы, использующие цитозиндеаминазу, тимидинкиназу или бактериальный фермент нитроредуктазу, и подходы увеличения толерантности пациента к химиотерапии или радиотерапии, такие как генная терапия множественной лекарственной устойчивости; и

(10) иммуннотерапевтические подходы, включая, например, ex-vivo и in-vivo подходы для увеличения иммуногенности опухолевых клеток пациента, такие как трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин 2, интерлейкин 4 или гранулоцитарно-макрофагеальный колониестимулирующий фактор, подходы для уменьшения анергии Т-клеток, подходы, использующие трансфицированные иммунные клетки, такие как цитокин-трансфицированные дендритные клетки, подходы, использующие цитокин-трансфицированные опухолевые клеточные линии, подходы, использующие анти-идиотипические антитела, подходы к снижению функции иммуносупрессивных клеток, таких как регуляторные Т-клетки, миелоидные супрессорные клетки или IDO (индоламин-2,3,-дезоксигеназа)-экспрессирующие дендритные клетки, и подходы, использующие вакцины против рака, состоящие из белков или пептидов, имеющих происхождение из опухолеассоциированных антигенов, таких как NY-ESO-1, MAGE-3, WT1 или Her2/neu.

Таким образом, в дополнительном аспекте изобретения предложен фармацевтический продукт, содержащий соединение формулы **(I)**, как определено выше, и дополнительное противоопухолевое вещество, как определено выше, для совместного лечения рака.

В таком аспекте изобретения предложен фармацевтический продукт, содержащий соединение формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемую соль, как определено выше, и дополнительное противоопухолевое вещество, как определено выше, для совместного лечения рака.

В данном описании, когда термин “совместное лечение” используют со ссылкой на комбинированное лечение, следует понимать, что это может относиться к одновременному, раздельному или последовательному введению. Ссылки на “совместное введение” следует интерпретировать аналогичным образом. В одном аспекте изобретения “совместное лечение” относится к одновременному введению. В другом аспекте изобретения “совместное лечение” относится к раздельному введению. В еще одном аспекте изобретения “совместное лечение” относится к последовательному введению. Когда введение является последовательным или раздельным, время выдержки перед введением второго компонента не должно быть таким, чтобы утрачивалось преимущество эффекта, возникающее в результате применения комбинации. Таким образом, в одном воплощении последовательное введение включает введение каждого компонента комбинации в течение периода 11 суток. В другом воплощении этот период составляет 10 суток. В еще одном воплощении этот период составляет 9 суток. В еще одном воплощении этот период составляет 8 суток. В еще одном воплощении этот период составляет 7 суток. В еще одном воплощении этот период составляет 6 суток. В еще одном воплощении этот период составляет 5 суток. В еще одном воплощении этот период составляет 4 суток. В еще одном воплощении этот период составляет 3 суток. В еще одном воплощении этот период составляет 2 суток. В еще одном воплощении этот период составляет 24 часа. В еще одном воплощении этот период составляет 12 часов.

Таким образом, в одном воплощении изобретения предложено применение соединения формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном описании, и дополнительного противоопухолевого вещества для совместного лечения рака.

В одном воплощении изобретения предложено применение соединения формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном описании, и дополнительного противоопухолевого вещества для одновременного, раздельного или последовательного лечения рака.

В одном воплощении предложен способ продуцирования противоракового эффекта у теплокровного животного, такого как человек, который нуждается в таком лечении, включающий введение указанному животному соединения формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемой соли и совместное введение дополнительного противоопухолевого вещества указанному животному, где количества соединения

формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного противоопухолевого вещества являются в совокупности эффективными в продуцировании противоракового эффекта.

В одном воплощении предложен способ продуцирования противоракового эффекта у теплокровного животного, такого как человек, который нуждается в таком лечении, включающий введение указанному животному соединения формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемой соли и одновременное, раздельное или последовательное введение дополнительного противоопухолевого вещества указанному животному, где количества соединения формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного противоопухолевого вещества являются в совокупности эффективными в продуцировании противоракового эффекта.

При изготовлении лекарственных композиций важной для лекарственного вещества является форма, в которой оно может быть удобным образом обработано и переработано. Это является важным не только с точки зрения проведения промышленно приемлемого способа производства, но и с точки зрения последующего производства фармацевтических препаратов (например пероральных лекарственных форм, таких как таблетки), содержащих активное соединение.

Различные физические свойства кристаллических форм относительно друг друга и относительно некристаллического состояния могут оказывать значительное влияние на химическую и фармацевтическую обработку соединения, особенно когда соединение готовят или используют в промышленном масштабе.

Кроме того, в изготовлении пероральных лекарственных композиций важно, чтобы достоверный и воспроизводимый профиль концентрации лекарства в плазме достигался после введения пациенту. Вариабельность профиля абсорбции лекарства у разных пациентов в желудке, кишечнике или кровотоке может влиять на безопасность и эффективность лекарства.

Химическая стабильность, стабильность в твердом состоянии и “срок годности” активных ингредиентов также являются очень важными факторами. Лекарственное вещество и содержащие его композиции должны быть способны сохранять эффективность в течение приемлемых периодов времени без существенного изменения физико-химических характеристик активного компонента (например, его химического состава, плотности, гигроскопичности и растворимости).

Более того, важным является способность предложить лекарственное средство в форме, которая является как можно более химически чистой.

Аморфные материалы могут представлять проблемы в этом отношении. Например, такие материалы, как правило, сложны в обработке и изготовлении, проявляют недостоверную растворимость и, как часто обнаруживают, являются нестабильными и химически загрязненными.

Специалисту в данной области понятно, что если лекарственное средство может быть легко получено в стабильной кристаллической форме, вышеупомянутые проблемы могут быть решены.

Таким образом, в изготовлении промышленно пригодных и фармацевтически приемлемых лекарственных композиций, важно предложить, там где это возможно, лекарственное средство в кристаллической и стабильной форме.

Следует отметить, однако, что эта цель не всегда достижима. Действительно, обычно невозможно предсказать, исходя только лишь из молекулярной структуры, каким будет поведение соединения при кристаллизации, ни самого по себе, ни в форме соли. Это может быть определено только эмпирически.

В дополнительном аспекте изобретения некоторые соединения и их соли могут быть получены в кристаллических формах. Эти кристаллические формы могут быть охарактеризованы как конкретные полиморфные формы. Когда говорят, что настоящее изобретение относится к кристаллической форме, степень кристалличности составляет предпочтительно более чем примерно 60%, более предпочтительно более чем примерно 80%, предпочтительно более чем примерно 90% и более предпочтительно более чем примерно 95%. Наиболее предпочтительно степень кристалличности составляет более чем примерно 98%.

Конкретные твердые формы, описанные здесь, проявляют картины дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такие же, как картины дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанные на Фигурах, и имеют индивидуальные значения 2-тета, как показано в Таблицах, включенных в данное описание. Следует понимать, что значения 2-тета картины дифракции рентгеновских лучей на порошке могут слегка варьировать в зависимости от оборудования или в зависимости от образца, и такие записанные значения не следует интерпретировать как абсолютные.

Известно, что может быть получена картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, имеющая одну или более ошибок измерения в зависимости от условий

измерения (таких как используемое оборудование или аппаратура). Например, в целом известно, что интенсивности в картине дифракции рентгеновских лучей на порошке могут отклоняться в зависимости от условий измерения. Таким образом, следует понимать, что твердые формы по настоящему изобретению не ограничены кристаллами, которые дают картины дифракции рентгеновских лучей на порошке, идентичные картинам дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанным на Фигурах, и любые кристаллы, дающие картины дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такие же, как те, которые показаны на Фигурах, входят в объем настоящего изобретения. Специалист в области рентгеновской порошковой дифракции способен оценить сходство по существу картин дифракции рентгеновских лучей на порошке.

Специалисты в области рентгеновской порошковой дифракции понимают, что на относительную интенсивность пиков могут влиять, например, размер зерен выше 30 мкм, а также неунитарные соотношения, которые могут влиять на анализ образцов. Специалисты также понимают, что на позицию отражений может влиять точная высота, на которую образец устанавливают в дифрактометр, а также калибровка нуля дифрактометра. Плоскостность поверхности образца также может оказывать небольшое влияние. Поэтому представляемые данные картин дифракции не следует воспринимать как абсолютные значения (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures).

В общем, ошибка измерений угла дифракции в рентгеновской порошковой дифрактограмме равна приблизительно плюс или минус 0,2° 2-тета, и такую степень ошибки измерений следует принимать во внимание при рассмотрении картин дифракции рентгеновских лучей на порошке на Фигурах, а также при прочтении данных, содержащихся в Таблицах, включенных в данное описание. Более того, следует понимать, что интенсивности могут отклоняться в зависимости от экспериментальных условий и приготовления образца (предпочтительная ориентация).

В данном описании *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид обозначен как "**Соединение X**". Было обнаружено, что исходно образуемое **Соединение X** является аморфным твердым веществом. Несколько полезных кристаллических полиморфных

форм в результате были получены с использованием условий, описанных здесь в экспериментальном разделе. Во всех воплощениях, относящихся к твердым формам, описанным здесь, пики на картинах дифракции рентгеновских лучей на порошке измерены с использованием CuKa излучения.

Полиморфная Форма А Соединения X

Таким образом, в дополнительном аспекте изобретения предложена полиморфная Форма А **Соединения X**. Эта полиморфная форма может быть охарактеризована тем, что дает по меньшей мере одно из следующих значений 2θ, измеренных с использованием CuKa излучения: 7,8 и 21,8.

Полиморфная форма А **Соединения X** характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу как показано на Фиг. 1.

Десять пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке для этой полиморфной формы [угол 2-тета (2θ), интенсивность (%)] представляют собой 7,8 (100%), 21,8 (73,4%), 13,3 (59,4%), 6,6 (49,5%), 23,9 (40,5%), 9,6 (38,1%), 14,5 (35,3%), 15,6 (33,2%), 22,7 (31,2%) и 19,1 (29,8%).

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма А **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 7,8°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма А **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 21,8°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма А **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 7,8° и 21,8°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма А **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 7,8, 21,8, 13,3, 6,6, 23,9, 9,6, 14,5, 15,6, 22,7 и 19,1°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма А **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по

существу такую же, как картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанная на Фиг. 1.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма А **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном 7,8° плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма А **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном 21,8° плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма А **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 7,8° и 21,8°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма А **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 7,8, 21,8, 13,3, 6,6, 23,9, 9,6, 14,5, 15,6, 22,7 и 19,1°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета.

Полиморфная форма В Соединения X

В дополнительном аспекте изобретения предложена полиморфная Форма В **Соединения X**. Эта полиморфная форма может быть охарактеризована тем, что дает по меньшей мере одно из следующих значений 2θ, измеренных с использованием CuKa излучения: 9,3 и 23,4.

Полиморфная форма В **Соединения X** характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу как показано на Фиг. 3.

Десять пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке для этой полиморфной формы [угол 2-тета (2θ), интенсивность (%)] представляют собой 9,3 (100%), 23,4 (75,0%), 10,5 (63,6%), 17,7 (54,3%), 21,0 (48,1%), 16,1 (46,4%), 26,1 (44,2%), 18,6 (41,8%), 26,7 (32,2%) и 20,6 (30,9%).

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма В **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с

по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 9,3°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма B **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 23,4°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма B **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 9,3° и 23,4°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма B **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 9,3, 23,4, 10,5, 17,7, 21,0, 16,1, 26,1, 18,6, 26,7 и 20,6°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма B **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такую же, как картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанная на Фиг. 3.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма B **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном 9,3° плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма B **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном 23,4° плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма B **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 9,3° и 23,4°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма B **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 9,3, 23,4, 10,5, 17,7, 21,0,

16,1, 26,1, 18,6, 26,7 и 20,6°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета.

Полиморфная форма С Соединения X

В дополнительном аспекте изобретения предложена полиморфная Форма С **Соединения X**. Эта полиморфная форма может быть охарактеризована тем, что дает по меньшей мере одно из следующих значений 2θ, измеренных с использованием CuKa излучения: 6,0 и 11,3.

Полиморфная форма С **Соединения X** характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу как показано на Фиг. 5.

Десять пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке для этой полиморфной формы [угол 2-тета (2θ), интенсивность (%)] представляют собой 6,0 (100%), 11,3 (58,2%), 7,5 (40,5%), 10,3 (21,9%), 12,0 (20,1%), 24,9 (19,4%), 13,0 (16,9%), 14,5 (13,5%), 16,5 (13,5%) и 18,3 (11,8%).

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма С **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 6,0°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма С **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 11,3°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма С **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 6,0° и 11,3°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма С **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 6,0, 11,3, 7,5, 10,3, 12,0, 24,9, 13,0, 14,5, 16,5 и 18,3°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма С **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такую же, как картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанная на Фиг. 5.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма C **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном 6,0° плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма C **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном 11,3° плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма C **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 6,0° и 11,3°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма C **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 6,0, 11,3, 7,5, 10,3, 12,0, 24,9, 13,0, 14,5, 16,5 и 18,3°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета.

Полиморфная форма D Соединения X

В дополнительном аспекте изобретения предложена полиморфная Форма D **Соединения X**, которая, как полагают, является моногидратной кристаллической формой. Эта полиморфная форма может быть охарактеризована тем, что дает по меньшей мере одно из следующих значений 2θ, измеренных с использованием CuKa излучения: 9,3 и 10,5.

Полиморфная форма D **Соединения X** характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу как показано на Фиг. 7.

Десять пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке для этой полиморфной формы [угол 2-тета (2θ), интенсивность (%)] представляют собой 9,3 (100%), 10,5 (90,6%), 16,1 (75,8%), 26,1 (75,2%), 21,0 (70,9%), 20,6 (56,9%), 16,8 (56,5%), 17,7 (53,3%), 14,7 (41,3%) и 9,7 (38,3%).

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма D **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 9,3°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма D **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 10,5°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма D **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 9,3° и 10,5°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма D **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 9,3, 10,5, 16,1, 26,1, 21,0, 20,6, 16,8, 17,7, 14,7 и 9,7°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма D **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такую же, как картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанная на Фиг. 7.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма D **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном 9,3° плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма D **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном 10,5° плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма D **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 9,3° и 10,5°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма D **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 9,3, 10,5, 16,1, 26,1, 21,0,

20,6, 16,8, 17,7, 14,7 и 9,7°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета.

Полиморфная форма E Соединения X

В дополнительном аспекте изобретения предложена полиморфная Форма E **Соединения X**, которая, как полагают, является кристаллической 1,25-стехиометрически гидратной формой **Соединения X**. Эта полиморфная форма может быть охарактеризована тем, что дает по меньшей мере одно из следующих значений 2θ, измеренных с использованием CuKa излучения: 9,2 и 22,9.

Полиморфная форма E **Соединения X** характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу как показано на Фиг. 10.

Десять пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке для этой полиморфной формы [угол 2-тета (2θ), интенсивность (%)] представляют собой: 9,2 (100%), 22,9 (84,0%), 14,6 (80,3%), 12,7 (77,8%), 16,5 (66,4%), 26,9 (60,3%), 9,7 (95,6%), 14,0 (52,3%), 10,4 (49,9%) и 19,5 (48,3%).

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма E **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 9,2°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма E **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 22,9°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма E **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 9,2° и 22,9°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма E **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 9,2, 22,9, 14,6, 12,7, 16,5, 26,9, 9,7, 14,0, 10,4 и 19,5°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма E **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по

существу такую же, как картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанная на Фиг. 10.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма E **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном 9,2° плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма E **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном 22,9° плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма E **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 9,2° и 22,9°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма E **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 9,2, 22,9, 14,6, 12,7, 16,5, 26,9, 9,7, 14,0, 10,4 и 19,5°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета.

Полиморфная форма F Соединения X

В дополнительном аспекте изобретения предложена полиморфная Форма F **Соединения X**, которая, как полагают, является 0,25-стехиометрически гидратной формой **Соединения X**. Эта полиморфная форма может быть охарактеризована тем, что дает по меньшей мере одно из следующих значений 2θ, измеренных с использованием CuKa излучения: 18,7 и 8,99.

Полиморфная форма F **Соединения X** характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу как показано на Фиг. 13.

Десять пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке для этой полиморфной формы [угол 2-тета (2θ), интенсивность (%)] представляют собой: 18,7 (100%), 8,9 (87,7%), 15,1 (80,3%), 25,4 (74,6%), 14,5 (72,3%), 22,9 (69,6%), 9,9 (51,1%), 28,2 (42,0%), 8,2 (24,2%) и 11,9 (22,3%).

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма F **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с

по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 18,7°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма F **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 8,9°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма F **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 18,7° и 8,9°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма F **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 18,7, 8,9, 15,1, 25,4, 14,5, 22,9, 9,9, 28,2, 8,2 и 11,9°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма F **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такую же, как картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанная на Фиг. 13.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма F **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном 18,7° плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма F **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном 8,9° плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма F **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 18,7° и 8,9°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма F **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 18,7, 8,9, 15,1, 25,4, 14,5,

22,9, 9,9, 28,2, 8,2 и 11,9°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета.

Полиморфная форма К Соединения X

В дополнительном аспекте изобретения предложена полиморфная Форма К **Соединения X**. Эта полиморфная форма может быть охарактеризована тем, что дает по меньшей мере одно из следующих значений 2θ, измеренных с использованием CuKa излучения: 8,4 и 9,7.

Полиморфная форма К **Соединения X** характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу как показано на Фиг. 16.

Десять пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке для этой полиморфной формы [угол 2-тета (2θ), интенсивность (%)] представляют собой: 8,4 (100%), 9,7 (37,7%), 12,2 (32,4%), 15,1 (25,2%), 24,7 (20,7%), 9,0 (16,8%), 21,9 (13,9%), 19,5 (13,9%), 24,2 (13,8%) и 18,3 (11,8%).

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма К **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 8,4°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма К **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 9,7°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма К **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 8,4° и 9,7°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма К **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 8,4, 9,7, 12,2, 15,1, 24,7, 9,0, 21,9, 19,5, 24,2 и 18,3°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма К **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такую же, как картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанная на Фиг. 16.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма K **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном 8,4° плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма K **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном 9,7° плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма K **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 8,4° и 9,7°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма K **Соединения X**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 8,4, 9,7, 12,2, 15,1, 24,7, 9,0, 21,9, 19,5, 24,2 и 18,3°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета.

В данном описании мезилатная соль *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида обозначена как “**Мезилатная Соль Y**”.

Полиморфная форма A Мезилатной Соли Y

В дополнительном аспекте изобретения предложена полиморфная Форма A **Мезилатной Соли Y**. Эта полиморфная форма может быть охарактеризована тем, что дает по меньшей мере одно из следующих значений 2θ, измеренных с использованием CuKa излучения: 5,6 и 6,5.

Полиморфная форма A **Мезилатной Соли Y** характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу как показано на Фиг. 18.

Десять пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке для этой полиморфной формы [угол 2-тета (2θ), интенсивность (%)] представляют собой: 5,6 (100%), 6,5 (66,7%), 10,2 (97,2%), 21,0 (96,2%), 13,5 (91,7%), 22,7 (89,6%), 19,3 (80,6%), 27,3 (75,7%), 15,7 (71,2%) и 19,9 (66,7%).

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма A **Мезилатной Соли Y**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на

порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 5,6°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма А **Мезилатной Соли Y**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 6,5°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма А **Мезилатной Соли Y**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 5,6° и 6,5°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма А **Мезилатной Соли Y**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 5,6, 6,5, 10,2, 21,0, 13,5, 22,7, 19,3, 27,3, 15,7 и 19,9°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма А **Мезилатной Соли Y**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такую же, как картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанная на Фиг. 18.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма А **Мезилатной Соли Y**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном 5,6° плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма А **Мезилатной Соли Y**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном 6,5° плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма А **Мезилатной Соли Y**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 5,6° и 6,5°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма А **Мезилатной Соли Y**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на

порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 5,6, 6,5, 10,2, 21,0, 13,5, 22,7, 19,3, 27,3, 15,7 и 19,9°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета.

Полиморфная форма B Мезилатной Соли Y

В дополнительном аспекте изобретения предложена полиморфная Форма B **Мезилатной Соли Y**. Эта полиморфная форма может быть охарактеризована тем, что дает по меньшей мере одно из следующих значений 2θ, измеренных с использованием CuKa излучения: 7,2 и 8,6.

Полиморфная форма B **Мезилатной Соли Y** характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу как показано на Фиг. 20.

Десять пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке для этой полиморфной формы [угол 2-тета (2θ), интенсивность (%)] представляют собой: 7,2 (50,2%), 8,6 (55,2%), 15,3 (100%), 10,4 (92,6%), 25,7 (74,0%), 26,1 (63,9%), 16,4 (55,2%), 9,5 (47,5%), 22,1 (46,9%) и 18,8 (47,7%).

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма B **Мезилатной Соли Y**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 7,2°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма B **Мезилатной Соли Y**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 8,6°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма B **Мезилатной Соли Y**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 7,2° и 8,6°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма B **Мезилатной Соли Y**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 7,2, 8,6, 15,3, 10,4, 25,7, 26,1, 16,4, 9,5, 22,1 и 18,8°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма B **Мезилатной Соли Y**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на

порошке по существу такую же, как картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанная на Фиг. 20.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма B **Мезилатной Соли Y**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном 7,2° плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма B **Мезилатной Соли Y**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном 8,6° плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма B **Мезилатной Соли Y**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 7,2° и 8,6°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная Форма B **Мезилатной Соли Y**, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 7,2, 8,6, 15,3, 10,4, 25,7, 26,1, 16,4, 9,5, 22,1 и 18,8°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета.

Перечень Фигур

Все фигуры относятся к твердым формам соединения *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида (“**Соединение X**”) или его мезилатной соли, когда указано (“**Мезилатная Соль Y**”).

Фиг. 1. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы A

Фиг. 2. Термограмма ДСК Формы A

Фиг. 3. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы B

Фиг. 4. Термограмма ДСК Формы B

Фиг. 5. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы C

Фиг. 6. Термограмма ДСК Формы C

Фиг. 7. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы D (Моногидрат)

Фиг. 8. Термограмма ДСК Формы D Моногидрата

Фиг. 9. Термограмма ТГА Формы D Моногидрата

Фиг. 10. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы E (Гидратированная Форма)

Фиг. 11. Термограмма ДСК Формы E (Гидратированная Форма)

Фиг. 12. Термограмма ТГА Формы E (Гидратированная Форма)

Фиг. 13. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы F (Гидратированная Форма)

Фиг. 14. Термограмма ДСК Формы F (Гидратированная Форма)

Фиг. 15. Термограмма ТГА Формы F (Гидратированная Форма)

Фиг. 16. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы K

Фиг. 17. Термограмма ДСК Формы K

Фиг. 18. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы A Мезилатной соли

Фиг. 19. Термограмма ДСК Формы A Мезилатной соли

Фиг. 20. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы B Мезилатной соли

Фиг. 21. Термограмма ДСК Формы B Мезилатной соли

Методики химического синтеза и биологического анализа

Следующие сокращения могут быть использованы: THF означает тетрагидрофуран; DIPEA означает диизопропилэтиламин; насыщ. означает насыщенный водный раствор; FCC означает флэш-колоночную хроматографию с использованием диоксида кремния; TFA означает трифторуксусную кислоту; к.т. означает комнатную температуру; DMF означает *N*,*N*-диметилформамид; DMSO означает диметилсульфоксид; DMA означает *N*,*N*-диметилацетамид; EtOAc означает этилацетат; ч. означает час(ы); протонный ЯМР: (^{1}H ЯМР) определяли с использованием дейтерированного диметилсульфоксида при 400 или 500МГц при примерно 20-30°C, если не указано иное. Использованы стандартные сокращения для ЯМР (s означает синглет; d означает дублет; dd означает дублет дублетов; t означает триплет; q означает квартет; p означает пентет; m означает мультиплет; br означает широкий; и так далее). Когда железо упоминается в качестве реагента, оно представляет собой порошок железа, 325 меш и восстановленный водород. Приведенные значения анализа (мкМ) для данного Примера представляют собой

значения концентрации, при которой наблюдается 50%-ное ингибирование (IC_{50}). Дифракцию рентгеновских лучей на порошке (XRPD) осуществляли с использованием оборудования Bruker D4. Рентгеновскую порошковую дифрактограмму определяли путем закрепления образца кристаллического материала на монокристаллической кремниевой пластинке (SSC) Bruker и разравнивания образца в тонкий слой с помощью предметного стекла. Образец вращали со скоростью 30 оборотов в минуту (для улучшения статистических подсчетов) и облучали рентгеновскими лучами, генерируемыми медной длинно-тонкофокусной трубкой, работающей при 40 кВ и 40 мА, с длиной волны 1,5418 Ангстрем (CuKa излучение). Коллимированный пучок рентгеновских лучей от источника пропускали через установку с автоматически регулируемой расходимостью щелей при V20 (длина пути 20 мм), и отраженное излучение направляли через антирассеивающую щель 5,89 мм и детекторную щель 9,55 мм. Образец подвергали воздействию в течение 0,03 секунды с шагом 2-тета 0,00570° (непрерывный режим сканирования) в интервале углов 2-тета от 2 градусов до 40 градусов в режиме тета-тета. Время прогона составляло 3 минуты 36 секунд. Этот прибор был оснащен детектором, определяющим изменение положения (Lynxeye). Контроль и сбор данных осуществляли с помощью Dell Optiplex 686 NT 4.0 Workstation, работающего с программным продуктом Diffrac+. Дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) осуществляли с использованием дифференциального сканирующего калориметра “TA Instruments Q1000. Как правило, менее чем 5 мг материала, помещенного в стандартный алюминиевый тигель с крышкой, нагревали в диапазоне температур от 25°C до 300°C с постоянной скоростью нагревания 10°C в минуту. Использовали продувку газообразным азотом со скоростью потока 50 мл в минуту. Любую кристаллическую форму, которая дает дифрактограммы XRPD или термограммы ДСК по существу идентичные тем, которые здесь описаны, входят в объем настоящих изобретений. Специалист в данной области техники способен определить сходство по существу дифрактограмм и термограмм.

Анализ 1: анализ клеточного фосфорилирования EGFR с делецией в экзоне 19 (активирующий одиночный мутант)

Линию клеток легких человека PC9 (EGFR с делецией в экзоне 19) получали из Американской коллекции типовых культур. PC9 сохраняли в среде RPMI 1640, содержащей 10%-ную эмбриональную телячью сыворотку и 2 мМ глутамин. Клетки выращивали в увлажняемом инкубаторе при 37°C с 5% CO_2. Анализы для измерения

клеточного фосфорилирования эндогенного p-EGFR в клеточных лизатах осуществляли согласно протоколу, описанному в R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-EGF R ELISA (R&D Systems, номер по каталогу #DYC1095).

40 мкл клеток высевали (10000 клеток/лунка) в ростовую среду в черных 384-луночных планшетах Corning с прозрачным дном и инкубировали при 37°C с 5% CO_2 в течение ночи. Клетки акустически дозировали с использованием Echo 555, при этом соединения серийно разбавляли в 100%-ном DMSO. Планшеты инкубировали в течение дополнительных 2 часов, затем среду отсасывали и в каждую лунку добавляли 40 мкл 1x буфера для лизиса. Черные 384-луночные планшеты Greiner с высоким связыванием покрывали иммобилизованным антителом и затем блокировали 3%-ным BSA. После удаления блока 15 мкл лизата переносили в черные 384-луночные планшеты Greiner с высоким связыванием и инкубировали в течение 2 часов. После аспирации и промывки планшетов PBS добавляли 20 мкл детектируемого антитела и инкубировали в течение 2 часов. После аспирации и промывки планшетов PBS добавляли 20 мкл флуорогенного пероксидазного субстрата QuantaBlu (Thermo Fisher Scientific, номер по каталогу 15169) и инкубировали в течение 1 часа. В планшеты добавляли 20 мкл раствора, блокирующего QuantaBlu, и флуоресценцию считывали на планшет-ридере Envision с использованием длины волны возбуждения 352 нм и длины волны излучения 460 нм. Данные, полученные с каждым соединением, вводили в программный пакет (такой как Origin) для аналитической аппроксимации кривых. Исходя из этих данных получали значения IC_{50}, определенные путем расчета концентрации соединения, которое требуется для получения 50% эффекта.

Анализ 2: анализ клеточного фосфорилирования L858R/T790M EGFR (двойной мутант)

Линии клеток легких человека NCI-H1975 получали из Американской коллекции типовых культур. NCI-H1975 сохраняли в среде RPMI 1640, содержащей 10%-ную эмбриональную телячью сыворотку и 2 мМ глутамин. Клетки выращивали в увлажняемом инкубаторе при 37°C с 5% CO_2. Анализы для измерения клеточного фосфорилирования эндогенного p-EGFR в клеточных лизатах осуществляли согласно протоколу, описанному в R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-EGF R ELISA (R&D Systems, номер по каталогу #DYC1095). 40 мкл клеток высевали (10000 клеток/лунка) в ростовую среду в черных 384-луночных планшетах Corning с прозрачным дном и инкубировали при 37°C с 5% CO_2 в течение ночи. Клетки акустически дозировали с

использованием Echo 555, при этом соединения серийно разбавляли в 100%-ном DMSO. Планшеты инкубировали в течение дополнительных 2 часов, затем среду отсасывали и в каждую лунку добавляли 40 мкл 1x буфера для лизиса. Черные 384-луночные планшеты Greiner с высоким связыванием покрывали иммобилизованным антителом и затем блокировали 3%-ным BSA. После удаления блока, 15 мкл лизата переносили в черные 384-луночные планшеты Greiner с высоким связыванием и инкубировали в течение 2 часов. После аспирации и промывки планшетов PBS добавляли 20 мкл детектируемого антитела и инкубировали в течение 2 часов. После аспирации и промывки планшетов PBS добавляли 20 мкл детектируемого антитела и инкубировали в течение 2 часов. После аспирации и промывки планшетов PBS добавляли 20 мкл флуорогенного пероксидазного субстрата QuantaBlu (Thermo Fisher Scientific, номер по каталогу 15169) и инкубировали в течение 1 часа. В планшеты добавляли 20 мкл раствора, блокирующего QuantaBlu, и флуоресценцию считывали на планшет-ридере Envision с использованием длины волны возбуждения 352 нм и длины волны излучения 460 нм. Данные, полученные с каждым соединением, вводили в программный пакет (такой как Origin) для аналитической аппроксимации кривых. Исходя из этих данных получали значения IC_{50}, определенные путем расчета концентрации соединения, которое требуется для получения 50% эффекта.

Анализ 3: анализ клеточного фосфорилирования EGFR дикого типа

Линию клеток толстой кишки человека LoVo получали из Американской коллекции типовых культур. LoVo сохраняли в среде RPMI 1640, содержащей 3%-ную обедненную эмбриональную телячью сыворотку и 2 мМ глутамин. Клетки выращивали в увлажняемом инкубаторе при 37°C с 5% CO_2. Анализы для измерения клеточного фосфорилирования эндогенного p-EGFR в клеточных лизатах осуществляли согласно протоколу, описанному в R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-EGF R ELISA (R&D Systems, номер по каталогу #DYC1095). 40 мкл клеток высевали (15000 клеток/лунка) в ростовую среду в черных 384-луночных планшетах Corning с прозрачным дном и инкубировали при 37°C с 5% CO_2 в течение ночи. Клетки акустически дозировали с использованием Echo 555, при этом соединения серийно разбавляли в 100%-ном DMSO. Планшеты инкубировали в течение дополнительных 2 часов, затем стимулировали 100 нг/мл в течение 10 минут и среду отсасывали и в каждую лунку добавляли 40 мкл 1x буфера для лизиса. Черные 384-луночные планшеты Greiner с высоким связыванием покрывали иммобилизованным антителом и затем блокировали

3%-ным BSA. После удаления блока, 15 мкл лизата переносили в черные 384-луночные планшеты Greiner с высоким связыванием и инкубировали в течение 2 часов. После аспирации и промывки планшетов PBS добавляли 20 мкл детектируемого антитела и инкубировали в течение 2 часов. После аспирации и промывки планшетов PBS добавляли 20 мкл флуорогенного пероксидазного субстрата QuantaBlu (Thermo Fisher Scientific, номер по каталогу 15169) и инкубировали в течение 1 часа. В планшеты добавляли 20 мкл раствора, блокирующего QuantaBlu, и флуоресценцию считывали на планшет-ридере Envision с использованием длины волны возбуждения 352 нм и длины волны излучения 460 нм. Данные, полученные с каждым соединением, вводили в программный пакет (такой как Origin) для аналитической аппроксимации кривых. Исходя из этих данных получали значения IC_{50}, определенные путем расчета концентрации соединения, которое требуется для получения 50% эффекта.

Данные анализа (мкМ) для соединений Примеров этой заявки показаны в таблице ниже. Хотя данные анализа изложены с определенным количеством значащих цифр, это не следует воспринимать как представление того, что данные определяют с точностью именно до этого количества значащих цифр.

№ Примера	Анализ 1	Анализ 2	Анализ 3
1	0,007614	0,004956	0,4744
2	0,001291	0,001504	0,04122
3	0,01054	0,01549	0,5222
4	0,01273	0,0016	0,5099
5	0,02059	0,003402	0,8225
6	0,002183	0,0006695	0,1959
7	0,003262	0,0006825	0,1606
8	0,02239	0,005481	1,17
9	0,009959	0,002818	0,8744
10	0,07377	0,03998	8,427
11	0,02854	0,01871	1,599
12	0,03613	0,005821	1,393
13	0,1388	0,01926	11,91
14	0,05328	0,01912	12,48
15	0,01399	0,05524	1,067

№ Примера	Анализ 1	Анализ 2	Анализ 3
16	0,1437	0,07052	>18,92
17	0,02344	0,005644	0,772
18	0,06644	0,03138	2,696
19	0,002149	0,001463	0,07081
20	0,007487	0,005276	0,1929
21	0,002948	0,002339	0,1283
22	0,002137	0,001524	0,07336
23	0,01694	0,01759	3,018
24	0,001327	0,0008856	0,03567
25	0,0005811	0,000238	0,01092
26	0,002289	0,001925	0,05831
27	0,00561	0,01142	0,3177
28	0,01292	0,01144	0,4938
28A	0,01975	0,01271	1,443
29	0,001228	0,0008846	0,04652
30	0,07375	0,05211	1,613
31	0,03746	0,00734	2,506
32	0,138	0,02378	10,53
33	0,8916	1,158	11,86
34	0,009044	0,003767	0,1526
35	0,008571	0,006772	0,2623
36	0,04329	0,03272	1,051
37	0,002112	0,001814	0,04859
38	0,005092	0,004405	0,5384
39	0,002336	0,001005	0,2484
40	0,0124	0,01477	>30
41	0,02863	0,0295	1,841
42	0,005192	0,005161	0,4542
43	0,01817	0,01055	1,34
44	0,03329	0,0256	3,64
45	0,1102	0,041	7,396

№ Примера	Анализ 1	Анализ 2	Анализ 3
46	0,1289	0,09293	7,091
47	0,1939	0,1192	15,45
48	0,03988	0,03098	1,579
49	0,0742	0,05097	3,093
50	0,1145	0,1297	7,626
51	0,01296	0,007713	0,4622
52	0,02603	0,01501	1,4
53	0,03537	0,02824	2,638
54	0,003217	0,002803	0,1832
55	0,006433	0,002863	0,5066
56	0,04433	0,02922	3,504
57	0,006455	0,01452	0,08931
58	0,007085	0,01683	0,1786
59	0,002266	0,003021	0,02816
60	0,0146	0,04886	0,6241

Пример 1: *N*-{4-Метокси-2-[1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил]-5-[(5-метил-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]фенил}проп-2-енамид

Акрилоилхлорид (0,331 мл, 1M в THF, 0,33 ммоль) добавляли по каплям к раствору 6-метокси-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-*N1*-[5-метил-4-(пиразоло[1,5-*a*]-пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 1**, 146 мг, 0,33 ммоль) и DIPEA (0,086 мл, 0,50 ммоль) в THF (4 мл) при -10°C в течение 1-минутного периода в атмосфере N_2. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут и затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл) с небольшим количеством CH_3OH. Этот раствор затем промывали насыщ. $NaHCO_3$ (2 мл), сушили ($MgSO_4$) и затем концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC, элюирования 5-25% CH_3OH в CH_2Cl_2 и концентрирования соответствующих фракций в вакууме получили материал, который растворяли в смеси CH_2Cl_2:7н. метанольный аммиак 100:8 (1 мл) и фильтровали через набивку 1 г диоксида кремния. В результате концентрирования полученного раствора получили указанное в заголовке соединение (70 мг, 38%) в виде бледно-оранжевой

пены; ^{1}H ЯМР: 2.27 (3H, s), 2.37 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.53-2.57 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.87 (3H, d), 5.66 (2H, d), 6.14 (1H, d), 6.39 (1H, d), 6.86 (1H, s), 7.07 (1H, t), 7.42 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.81 (1H, d), 9.29 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 496.

Пример 2: *N*-(5-{[5-Хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-4-метокси-2-[1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил]фенил)проп-2-енамид

Акрилоилхлорид (0,217 мл, 1M в THF, 0,22 ммоль) добавляли по каплям к суспензии *N'*-[5-хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-4-метокси-6-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 7**, 100 мг, 0,22 ммоль) и DIPEA (0,057 мл, 0,33 ммоль) в THF (3 мл) при -5°C в течение 1-минутного периода в атмосфере N_2. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут и затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл) с несколькими каплями CH_3OH и промывали насыщ. $NaHCO_3$ (2 мл). Органический раствор затем сушили ($MgSO_4$) и загружали на диоксид кремния в вакууме. В результате очистки посредством FCC, элюирования 5-25% CH_3OH в CH_2Cl_2 и концентрирования соответствующих фракций в вакууме получили остаток, который промывали CH_3OH (0,3 мл) и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (37 мг, 31%) в виде бежевого кристаллического твердого вещества. ^{1}H ЯМР: 2.28 (3H, s), 2.38 (2H, m), 2.55 (2H, m), 2.98 (2H, d), 3.85 (3H, s), 5.6-5.72 (2H, m), 6.15 (1H, m), 6.41 (1H, m), 6.88 (1H, s), 7.10 (1H, t), 7.18 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.98 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.29 (1H, s), 11.86 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 515.

Пример 3: *N*-(5-{[4-(1*H*-Индол-3-ил)-5-метилпиримидин-2-ил]амино}-4-метокси-2-[4-метилпиперазин-1-ил]фенил)проп-2-енамид

Акрилоилхлорид (0,025 мл, 0,30 ммоль) добавляли по каплям к *N'*-[4-(1*H*-индол-3-ил)-5-метилпиримидин-2-ил]-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензол-1,3-диамину (**Промежуточное соединение 12**, 135 мг, 0,30 ммоль) и DIPEA (0,090 мл, 0,33 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) и DMF (2 мл) при 0°C в атмосфере N_2. Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 2 часов, затем оставляли нагреваться до к.т. Смесь затем разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (40 мл). Полученный органический раствор промывали насыщенным Na_2CO_3 (20 мл) и затем насыщенным рассолом (20 мл). Раствор затем сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC, элюируя 1-5% 7M метанольным аммиаком в

CH_2Cl_2, получили неочищенный продукт. Дополнительная очистка препаративной HPLC (колонка Waters SunFire, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 19 мм, длина 100 мм) с элюированием смесями понижающейся полярности воды (содержащей 0,1%-ную муравьиную кислоту) и CH_3CN с последующей HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 19 мм, длина 100 мм) с элюированием смесями понижающейся полярности воды (содержащей 1% NH_3) и CH_3CN дала указанное в заголовке соединение (23 мг, 15%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.26 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.48-2.57 (4H, m), 2.87 (4H, t), 3.84 (3H, s), 5.70 (1H, d), 6.18 (1H, dd), 6.59 (1H, dd), 6.87 (1H, s), 7.05 (1H, dd), 7.15 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.83 (1H, s), 7.98 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.97 (1H, s), 11.68 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 498,60.

Пример 4: *N*-{5-[(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-2-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-4-метоксифенил}проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (0,042 мл, 0,51 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к смеси *N*-(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-4-[(3*R*)-3-диметиламино-пирролидин-1-ил]-6-метоксибензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 18**, 245 мг, 0,51 ммоль) и DIPEA (0,097 мл, 0,56 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл), которую охлаждали на бане лед/вода. Смесь перемешивали в течение 2 часов и затем промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC, элюируя 2% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2, получили пену после концентрирования в вакууме. Эту пену растирали с использованием CH_2Cl_2 и диэтилового эфира и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением указанного в заголовке соединения (157 мг, 58%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.68-1.83 (1H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.64-2.76 (1H, m), 3.18-3.29 (3H, m), 3.36-3.47 (1H, m), 3.77 (3H, s), 5.67 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.48 (1H, dd), 6.54 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.37 (1H, t), 7.43 (1H, s), 8.28-8.46 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.83 (1H, d), 8.94 (1H, s), 9.37 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 533,5.

Пример 5: *N*-{5-[(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-2-[3-диметиламиноазетидин-1-ил]-4-метоксифенил}проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (0,038 мл, 0,47 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору *N*-(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-4-(3-диметиламино-азетидин-1-ил)-6-метоксибензол-1,3-диамина

(**Промежуточное соединение 24**, 220 мг, 0,47 ммоль) и DIPEA (0,090 мл, 0,52 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл), который охлаждали на бане лед/вода. Смесь перемешивали в течение 3 часов и затем промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC, элюируя 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2, получили указанное в заголовке соединение (221 мг, 90%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.09 (6H, s), 3.08 (1H, p), 3.55-3.62 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.97 (2H, t), 5.66 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.25 (1H, s), 6.45 (1H, dd), 7.10 (1H, dd), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, dd), 8.25-8.40 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.81 (1H, d), 8.92 (1H, s), 9.24 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 519,56.

Пример 6: *N*-{5-[(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-2-[2-диметиламиноэтил-метиламино]-4-метоксифенил}проп-2-енамид

Акрилоилхлорид (1,248 мл, 1М в THF, 1,25 ммоль) добавляли по каплям к N^4-[5-хлор-4-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]-N^1-[2-(диметиламино)этил]-5-метокси-N^1-метилбензол-1,2,4-триамину (**Промежуточное соединение 33**, 530 мг, 1,13 ммоль) и DIPEA (0,244 мл, 1,36 ммоль) в THF (20 мл), который охлаждали до 0°C. Эту смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Смесь затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в CH_2Cl_2 (100 мл), затем промывали последовательно насыщенным $NaHCO_3$ (25 мл), водой (25 мл) и насыщенным рассолом (25 мл). Органический раствор концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC, элюируя 0-20% 2М метанольного аммиака в CH_2Cl_2, и дополнительной очистки посредством FCC, элюируя 0-20% CH_3OH в CH_2Cl_2, получили коричневую смолу. ЖХ-МС анализ показал, что все еще присутствуют примеси. Предприняли дополнительную очистку посредством FCC, элюируя 0-20% CH_3OH в CH_2Cl_2. Соответствующие фракции концентрировали с получением коричневой смолы, содержащей указанное в заголовке соединение. Попытки превратить эту смолу в твердое вещество путем растирания не удались. Лиофилизация из смеси CH_3CN/вода также не удалась, но лиофилизация из смеси CH_3OH/вода дала коричневое полутвердое вещество. В результате растирания полутвердого вещества с диэтиловым эфиром с последующим выпариванием эфира получили указанное в заголовке соединение (191 мг, 32%) в виде бледно-желтого порошкообразного твердого вещества; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 2.28 (6H, s), 2.32 (2H, t), 2.71 (3H, s), 2.84-2.92 (2H, m), 3.87 (3H, s), 5.67 (1H, dd), 6.29 (1H, dd), 6.37 (1H, dd), 6.80 (1H, s), 6.89 (1H, td), 7.23-7.33 (1H, m), 7.46 (1H, s),

8.45 (1H, s), 8.52 (1H, d), 8.56 (1H, d), 8.94 (1H, s), 9.39 (1H, s), 10.09 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 521,29.

Пример 7: *N*-{2-[(3a*R*,6a*R*)-5-Метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,2-*c*]пиррол-1-ил]-5-[(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-4-метоксифенил}проп-2-енамид

Акрилоилхлорид (1M в THF, 0,225 мл, 0,22 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к смеси 4-[(3a*R*,6a*R*)-5-метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,2-*c*]пиррол-1-ил]-*N*-(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-6-метоксибензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 35**, 105 мг, 0,21 ммоль) и DIPEA (0,041 мл, 0,24 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл), которую охлаждали на бане лед/вода. Смесь перемешивали в течение 0,5 часа, промывали рассолом и затем концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC, элюируя 0-2,5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2, получили указанное в заголовке соединение (60 мг, 52%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.77-1.81 (1H, m), 1.95-2.16 (5H, m), 2.24-2.35 (1H, m), 2.38-2.48 (1H, m), 2.86-2.90 (1H, m), 3.18-3.22 (1H, m), 3.37-3.45 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.33-4.37 (1H, m), 5.68 (1H, dd), 6.18 (1H, dd), 6.51 (1H, dd), 6.66 (1H, s), 7.10 (1H, dt), 7.33-7.41 (1H, m), 7.65 (1H, s), 8.3-8.4 (2H, m), 8.56 (1H, s), 8.81 (1H, d), 8.94 (1H, s), 9.38 (1H, s); *m/z*: ES^+, MH^+ 545,57.

Пример 8: *N*-{5-[(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-4-метокси-2-[5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]октан-2-ил]фенил}проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (5,71 мг, 0,06 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к смеси *N'*-(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-4-метокси-6-(5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 45**, 31 мг, 0,06 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл), которую охлаждали на бане лед/вода. Смесь перемешивали в течение 3 часов и затем промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC, элюируя 0-2% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2, получили указанное в заголовке соединение (21 мг, 61%) в виде желтой пены; ^{1}H ЯМР: 1.70 (2H, dd), 1.98-2.11 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.62 (2H, t), 3.65 (2H, d), 3.76 (3H, s), 3.95 (2H, d), 5.67 (1H, d), 6.09-6.27 (2H, m), 6.43 (1H, dd), 7.10 (1H, t), 7.30 (1H, s), 7.34-7.45 (1H, m), 8.35 (2H, s), 8.44 (1H, s), 8.81 (1H, d), 8.92 (1H, s), 9.20 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 545,5.

Пример 9: *N*-{5-[(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-4-метокси-2-[1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил]фенил}проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (0,026 мл, 0,32 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к смеси *N'*-(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-4-метокси-6-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 55**, 150 мг, 0,32 ммоль) и DIPEA (0,062 мл, 0,36 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл), которую охлаждали на бане лед/вода. Смесь перемешивали в течение 3 часов и затем промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC, элюируя 2,5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2, получили указанное в заголовке соединение (120 мг, 72%) в виде желтой пены; ^{1}H ЯМР: 2.28 (3H, s), 2.38 (2H, s), 2.54 (2H, t), 2.98 (2H, d), 3.81 (3H, s), 5.62-5.73 (2H, m), 6.14 (1H, dd), 6.43 (1H, dd), 6.88 (1H, s), 7.12 (1H, dt), 7.39-7.47 (1H, m), 7.83 (1H, s), 8.41-8.50 (2H, m), 8.63 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.95 (1H, s), 9.36 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 516,25.

Пример 10: *N*-{5-[(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-2-[4-(2-диметиламино-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил]-4-метоксифенил}-проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (0,030 мл, 0,37 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 2-(4-{2-амино-4-[(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-5-метоксифенил}пиперазин-1-ил)-*N*,*N*-диметилацетамида (**Промежуточное соединение 57**, 0,19 г, 0,35 ммоль) и DIPEA (0,067 мл, 0,39 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл). Смесь перемешивали в течение 0,5 часа, затем разбавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и промывали насыщенным рассолом (2×25 мл). Органический раствор сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC, элюируя 5%-ным CH_3OH в CH_2Cl_2, получили указанное в заголовке соединение (0,157 г, 75%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 2.76 (4H, s), 2.90-2.96 (4H, m), 2.98 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.30 (2H, s), 3.87 (3H, s), 5.65-5.77 (1H, m), 6.18-6.37 (2H, m), 6.80 (1H, s), 6.90 (1H, t), 7.28 (1H, d), 7.42 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.46-8.59 (3H, m), 8.93 (1H, s), 9.33 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 590,52.

Пример 11: (*S*)-*N*-{2-[4-(2-Аминопропаноил)пиперазин-1-ил]-5-[(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-4-метоксифенил}проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (10,2 мкл, 0,13 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору (*S*)-*трет*-бутил-*N*-[1-(4-{2-амино-4-[(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-5-метоксифенил}пиперазин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 59**, 65 мг) и DIPEA (0,75 мл) в CH_2Cl_2 (10 мл), который охлаждали на бане лед/вода. Смесь перемешивали в течение 0,75 часа, затем гасили водой (10 мл) и 2М Na_2CO_3 (5 мл). Фазы отделяли и органический раствор сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в CH_2Cl_2 (3 мл) и затем обрабатывали TFA (0,1 мл). После стояния в течение 0,25 часа добавляли вторую порцию TFA (0,2 мл). После еще одного 0,25-часового периода этот раствор концентрировали в вакууме и очищали препаративной HPLC (колонка Waters SunFire, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 19 мм, длина 100 мм), элюируя смесями понижающейся полярности воды (содержащей 0,1%-ную муравьиную кислоту) и CH_3CN. Фракции, содержащие целевое соединение, концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 6% от 5-хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил-пиримидин-2-амина) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.25 (3H, s), 2.83-2.96 (4H, m), 3.65-3.82 (7H, m), 4.14-4.23 (1H, m), 5.73 (1H, d), 61.9 (1H, d), 6.64-6.70 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.08-7.12 (1H, m) 7.30-7.37 (1H, m), 8.20-8.28 (2H, m), 8.35-8.41 (2H, m), 8.68 (1H, s), 8.80-8.84 (1H, m), 8.95 (1H, s), 9.11-9.15 (1H, m); *m/z*: ES^+ MH^+ 576,60.

Пример 12: *N*-{5-[(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-2-[(3*S*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-4-метоксифенил}проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (0,042 мл, 0,52 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к смеси (*S*)-N^1-[5-хлор-4-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]-4-[3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]-6-метоксибензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 61**, 250 мг, 0,52 ммоль) и DIPEA (0,099 мл, 0,57 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл), которую охлаждали на бане лед/вода. Смесь перемешивали в течение 3 часов и затем промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC, элюируя 2% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2, получили указанное в заголовке соединение (194 мг, 70%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.69-1.83 (1H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.19 (6H, s), 2.65-2.78 (1H, m), 3.18-3.29 (3H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 3.77 (3H, s), 5.67 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.48 (1H, dd), 6.54 (1H, s),

7.12 (1H, t), 7.37 (1H, t), 7.43 (1H, s), 8.3-8.46 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.83 (1H, d), 8.94 (1H, s), 9.37 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 533,5.

Пример 13: *N*-{5-[(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-4-метокси-2-[4-метилпиперазин-1-ил]фенил}проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (0,092 мл, 1,14 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к смеси *N'*-(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 63**, 480 мг, 1,03 ммоль) и DIPEA (0,214 мл, 1,24 ммоль) в CH_2Cl_2 (18 мл) при к.т. Через 0,25 часа добавляли дополнительное количество акрилоилхлорида (15 мг в 0,15 мл CH_2Cl_2). Смесь перемешивали в течение 0,5 часа и затем промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC, элюируя 2,5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2, получили указанное в заголовке соединение (390 мг, 73%) в виде желтого твердого вещества после растирания с CH_3OH; ^1H ЯМР: 2.27 (3H, s), 2.53-2.61 (4H, m), 2.84-2.97 (4H, m), 3.77 (3H, s), 5.70 (1H, d), 6.17 (1H, d), 6.61 (1H, dd), 6.89 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.3-7.42 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.26-8.47 (2H, m), 8.70 (1H, s), 8.83 (1H, d), 8.96 (1H, s), 9.02 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 519.

Пример 14: *N*-{5-[(5-Циано-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-4-метокси-2-[4-метилпиперазин-1-ил]фенил}проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (0,017 мл, 0,21 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,6 мл) добавляли к смеси 2-{[5-амино-2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амино}-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-5-карбонитрила (**Промежуточное соединение 65**, 87 мг, 0,19 ммоль) и DIPEA (0,063 мл, 0,38 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,5 мл) при 0°C. Смесь затем перемешивали при 0°C в течение 4 часов (за это время добавляли дополнительные 0,5 экв. акрилоилхлорида). Смесь затем разбавляли CH_2Cl_2, дважды промывали насыщенным $NaHCO_3$, затем водой и затем сушили ($MgSO_4$). В результате очистки посредством FCC, элюируя 0-6% метанольным аммиаком в CH_2Cl_2, получили указанное в заголовке соединение (67 мг, 69%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР: (102°C) 2.30 (3H, s), 2.56-2.59 (4H, m), 2.93-2.96 (4H, m), 3.78 (3H, s), 5.67-5.7 (1H, m), 6.16 (1H, d), 6.44-6.51 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.35 (1H, t), 8.20 (1H, s), 8.32 (1H, d), 8.66 (1H, s), 8.72 (1H, br s), 8.76 (1H, d), 8.91 (1H, s), 8.96 (1H, br s); *m/z*: ES^+ MH^+ 510,5.

Пример 15: *N*-(5-{[4-(1*H*-Индол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-4-метокси-2-{4-метилпиперазин-1-ил}фенил)проп-2-енамид

К перемешиваемому раствору *N'*-[4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 66**, 96 мг, 0,22 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) при 2°C добавляли DIPEA (0,039 мл, 0,22 ммоль) и акрилоилхлорид (0,018 мл, 0,22 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 2°C в течение 0,25 часа, затем оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение еще 3,5 часов. Смесь затем разбавляли CH_3OH (10 мл), загружали непосредственно на диоксид кремния. В результате очистки посредством FCC, элюируя 0-10% CH_3OH в CH_2Cl_2 (содержащим 1% концентрированный аммиак (водн.)) получили не совсем белое твердое вещество, которое, по-видимому, содержало DIPEA.HCl согласно ЯМР-анализу. Это твердое вещество затем растворяли в смеси 1:1 CH_2Cl_2/2-метилтетрагидрофуран (30 мл) и полученный раствор промывали раствором NaOH (2M, 2×30 мл), водой (2×30 мл) и затем насыщенным рассолом (30 мл). Органический раствор сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2 мг, 2%) в виде белого твердого вещества после растирания с диэтиловым эфиром. Маточные жидкости от растирания концентрировали в вакууме с получением второго образца указанного в заголовке соединения (10 мг, 9%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.27 (3H, s), 2.55 (4H, s), 2.82-2.95 (4H, m), 3.84 (3H, d), 5.73 (1H, d), 6.24 (1H, dd), 6.62 (1H, dd), 6.89 (1H, s), 7.07-7.21 (2H, m), 7.25 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.89 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.01 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 484,62.

Пример 16: *N*-[4-Метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-[(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]фенил]проп-2-енамид

(2,3,4,5,6-Пентафторфенил)проп-2-еноат (0,030 мл, 0,19 ммоль) добавляли по каплям к раствору 4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N'*-(4-пиразоло[1,5-*a*]-пиридин-3-илпиримидин-2-ил)бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 69**, 67 мг, 0,16 ммоль) в DMF (0,6 мл) при к.т. в атмосфере N_2. Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1,5 часов и затем разбавляли CH_2Cl_2 (9 мл). Этот раствор добавляли к диоксиду кремния 1,5g для флэш-хроматографии, который увлажняли CH_2Cl_2 в загруженном сухим способом картридже, и неочищенный продукт элюировали с диоксида кремния с использованием CH_2Cl_2. В результате дополнительной очистки посредством FCC, элюируя 2-7% 2 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получили материал, который дополнительно очищали посредством FCC, элюируя 5-20% CH_3OH в CH_2Cl_2. Соответствующие фракции концентрировали в

вакууме, и в результате растирания получили кристаллическое твердое вещество, которое промывали THF (0,1 мл) с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 28%) в виде бежевого кристаллического твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.33-2.43 (3H, m), 2.62-2.81 (4H, m), 2.94 (4H, s), 3.85 (3H, s), 5.72 (1H, d), 6.18 (1H, m), 6.55-6.69 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.05 (1H, m), 7.26 (1H, d), 7.35-7.43 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.79 (1H, d), 8.80 (1H, s), 9.03 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 485.

Пример 17: *N*-(5-{[5-Хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-4-метокси-2-{4-метилпиперазин-1-ил}фенил)проп-2-енамид

Акрилоилхлорид (0,621 мл, 1M в THF, 0,62 ммоль) добавляли по каплям к *N'*-[5-хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензол-1,3-диамину (**Промежуточное соединение 74**, 288 мг, 0,62 ммоль) и DIPEA (0,119 мл, 0,68 ммоль) в THF (15 мл) при 0°C в атмосфере N_2. Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 1 часа и затем оставляли нагреваться до к.т. Смесь затем разбавляли водой (15 мл) и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в смеси CH_2Cl_2 (20 мл) и CH_3OH (5 мл) и полученный раствор промывали водой и насыщенным рассолом. Органический раствор сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC, элюируя 1-8% 7M метанольного аммиака в CH_2Cl_2, получили неочищенный продукт в виде бледно-коричневой сухой пленки. Этот материал растворяли в CH_2Cl_2, и бежевое твердое вещество осаждалось из раствора. Этот раствор разбавляли диэтиловым эфиром и затем смесь фильтровали. Собранное твердое вещество промывали дополнительным количеством диэтилового эфира и сушили с получением указанного в заголовке соединения (134 мг, 42%) в виде бежевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.27 (3H, s), 2.53-2.59 (4H, m), 2.87-2.94 (4H, m), 3.79 (3H, s), 5.70 (1H, d), 6.17 (1H, dd), 6.60 (1H, dd), 6.89 (1H, s), 7.01 (1H, t), 7.16 (1H, t), 7.45 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.96 (1H, s), 11.81 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 518,51.

Пример 18: *N*-(4-Метокси-5-{[5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2-{4-метилпиперазин-1-ил}фенил)проп-2-енамид

Акрилоилхлорид (0,358 мл, 1M в THF, 0,36 ммоль) добавляли по каплям к смеси 4-метокси-*N'*-[5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 77**, 164 мг, 0,36 ммоль) и DIPEA (0,069 мл, 0,39 ммоль) в THF (15 мл) при 0°C в атмосфере N_2. Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем оставляли нагреваться до к.т. Смесь

затем разбавляли водой (15 мл) и концентрировали в вакууме. Полученный материал растворяли в смеси CH_2Cl_2 (20 мл) и CH_3OH (5 мл). Полученный раствор промывали водой и насыщенным рассолом. Органический раствор затем сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC, элюируя 1-8% 7M метанольного аммиака в CH_2Cl_2, после концентрирования соответствующих фракций в вакууме получили желтую сухую пленку. Этот материал растворяли в CH_2Cl_2 и полученный раствор разбавляли диэтиловым эфиром, что привело к бежевому твердому веществу, выпадающему в осадок из раствора. Это твердое вещество собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и затем сушили с получением указанного в заголовке соединения (96 мг, 52%); ^{1}H ЯМР: 2.26 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.51 (4H, s), 2.87 (4H, s), 3.83 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.70 (1H, d), 6.17 (1H, d), 6.60 (1H, dd), 6.86 (1H, s), 7.09 (1H, t), 7.22 (1H, t), 7.48 (1H, d), 7.87 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.46 (1H, s), 9.00 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 512,46.

Пример 19: *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид

Акрилоилхлорид (0,026 мл, 1M в THF, 0,32 ммоль) добавляли по каплям к смеси N^1-(2-диметиламиноэтил)-5-метокси-N^1-метил-N^4-[5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,2,4-триамина (**Промежуточное соединение 81**, 147 мг, 0,32 ммоль) и DIPEA (0,061 мл, 0,35 ммоль) в THF (15 мл) при 0°C в атмосфере N_2. Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем оставляли нагреваться до к.т. Смесь затем разбавляли водой (15 мл) и концентрировали в вакууме. Полученный материал растворяли в смеси CH_2Cl_2 (20 мл) и CH_3OH (5 мл). Полученный раствор промывали водой и насыщенным рассолом и затем сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC, элюируя 1-8% 7M метанольного аммиака в CH_2Cl_2, после концентрирования соответствующих фракций в вакууме получили желтую сухую пленку. Этот материал растворяли в CH_2Cl_2 и полученный раствор разбавляли диэтиловым эфиром. Этот раствор концентрировали в вакууме и сушили с получением указанного в заголовке соединения (93 мг, 57%) в виде бежевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.21 (6H, s), 2.28-2.34 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.73 (3H, s), 2.89 (2H, t), 3.81 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.72 (1H, dd), 6.19 (1H, dd), 6.38 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 7.06 (1H, d), 7.18-7.23 (1H, m), 7.48 (1H, d), 7.91 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.75 (1H, s), 10.11 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 514,36.

Пример 20: *N*-(2-{(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил}-4-метокси-5-{[5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид

Акрилоилхлорид (0,043 мл, 1М в THF, 0,53 ммоль) добавляли по каплям к смеси 4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-6-метокси-*N*-[5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)-пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 83**, 252 мг, 0,53 ммоль) и DIPEA (0,103 мл, 0,59 ммоль) в THF (15 мл) при 0°C в атмосфере N_2. Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 1 часа и затем оставляли нагреваться до к.т. Смесь затем разбавляли водой (15 мл) и концентрировали в вакууме. Полученный материал растворяли в смеси CH_2Cl_2 (20 мл) и CH_3OH (5 мл). Полученный раствор промывали водой и насыщенным рассолом. Водные промывки снова экстрагировали три раза с использованием CH_2Cl_2. Объединенные органические растворы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC, элюируя 1-8% CH_3OH в CH_2Cl_2, после концентрирования соответствующих фракций в вакууме получили желтую сухую пленку. Этот материал растворяли в CH_2Cl_2 и полученный раствор разбавляли диэтиловым эфиром. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут и затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (133 мг, 47%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.67-1.81 (1H, m), 2.09 (1H, s), 2.19 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.72 (1H, s), 3.20 (3H, t), 3.30-3.43 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.66 (1H, d), 6.16 (1H, d), 6.49 (1H, dd), 6.55 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.22 (1H, t), 7.48 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.40 (1H, d), 9.32 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 526,66.

Пример 21: *N*-(5-{[5-Хлор-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2-{(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил}-4-метоксифенил)проп-2-енамид

Акрилоилхлорид (0,459 мл, 1 М в THF, 0,46 ммоль) при 0°C под N_2 добавляли по каплям к смеси *N*-[5-хлор-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-6-метоксибензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 85**, 226 мг, 0,46 ммоль) и DIPEA (0,088 мл, 0,51 ммоль) в THF (15 мл). Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем оставляли нагреваться до к.т. Смесь затем разбавляли водой (15 мл) и концентрировали в вакууме. Полученный материал растворяли в смеси CH_2Cl_2 (20 мл) и CH_3OH (5 мл). Полученный раствор промывали водой и насыщ. рассолом. Органический раствор сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1-8% 7 М метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после концентрирования соответствующих

фракций в вакууме получали желтую сухую пленку. Этот материал растворяли в CH_2Cl_2 и полученный раствор разбавляли диэтиловым эфиром. В результате получали желтое студенистое твердое вещество, выпадавшее в осадок из раствора. Смесь концентрировали в вакууме и сушили с получением указанного в заголовке соединения (142 мг, 57%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.68-1.81 (1H, m), 2.04-2.14 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.64-2.75 (1H, m), 3.22 (3H, dd), 3.32-3.44 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.66 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.49 (1H, dd), 6.54 (1H, s), 7.08 (1H, t), 7.23 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.54 (1H, s), 8.29-8.39 (3H, m), 8.53 (1H, s), 9.35 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 546,57.

Пример 22: *N*-(5-{[5-Циано-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2-{(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил}-4-метоксифенил)проп-2-енамид

Акрилоилхлорид (0,373 мл, 1 М в THF, 0,37 ммоль) при 0°C под N_2 добавляли по каплям к смеси 2-({5-амино-4-[(3R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метоксифенил}амино)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-5-карбонитрила (**Промежуточное соединение 89**, 180 мг, 0,37 ммоль) и DIPEA (0,072 мл, 0,41 ммоль) в THF (15 мл). Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем оставляли нагреваться до к.т. Смесь разбавляли водой (15 мл) и затем концентрировали в вакууме. Полученный материал растворяли в смеси CH_2Cl_2 (20 мл) и CH_3OH (5 мл). Полученный раствор промывали водой и насыщ. рассолом. Органический раствор сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1-8% 7 М метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после концентрирования соответствующих фракций в вакууме получали желтую сухую пленку. Этот материал растворяли в CH_2Cl_2 и полученный раствор разбавляли диэтиловым эфиром. Желтое студенистое твердое вещество затем выпадало в осадок из раствора. Концентрированием смеси в вакууме получали указанное в заголовке соединение (91 мг, 46%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: (100°C) 1.82 (1H, dq), 2.04-2.11 (1H, m), 2.22 (6H, d), 2.85 (1H, dd), 3.20-3.39 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.62 (1H, d), 6.16 (1H, dd), 6.45 (1H, dd), 6.62 (1H, s), 7.10 (1H, t), 7.25 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.65 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.93 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 537,61.

Пример 23: *N*-(5-{[5-Циано-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-4-метокси-2-{4-метилпиперазин-1-ил}фенил)проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (39 мг, 0,43 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 2-{[5-амино-2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амино}-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-5-карбонитрила (**Промежуточное соединение 90**, 200 мг, 0,43 ммоль) и DIPEA (0,081 мл, 0,47 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл), который охлаждали в бане лед/вода. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч и затем разбавляли CH_2Cl_2 (25 мл). Эту смесь затем промывали насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл). Водные промывки дополнительно экстрагировали CH_2Cl_2 (2 x 25 мл). Объединенные органические растворы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение вместе с некоторым остаточным количеством исходного материала. Далее в результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% CH_3OH в CH_2Cl_2 и после концентрирования соответствующих фракций в вакууме получали остаток. Этот остаток растворяли в небольшом количестве CH_2Cl_2 и в результате растирания с диэтиловым эфиром получали твердое вещество, которое собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (106 мг, 48%) в виде твердого вещества кремового цвета; ^{1}H ЯМР: 2.27 (3H, s), 2.57 (4H, br s), 2.92 (4H, br s), 3.74 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.70 (1H, d), 6.17 (1H, d), 6.63 (1H, dd), 6.90 (1H, s), 7.01 (1H, br s), 7.25 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.88 (1H, br s), 8.02 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.03 (1H, s), 9.40 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 523,27.

Пример 24: *N*-(5-{[5-Хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2-{(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил}-4-метоксифенил)проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (0,044 мл, 0,54 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к смеси *N*-[5-хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-6-метоксибензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 93**, 258 мг, 0,54 ммоль) и DIPEA (0,103 мл, 0,59 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл), которую охлаждали в бане лед/вода. Смесь перемешивали в течение 3 ч и затем промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Полученный остаток суспендировали в CH_3OH и фильтровали с получением некоторого количества указанного в заголовке соединения (67 мг). Фильтрат затем концентрировали в вакууме и очищали посредством FCC, с элюированием 2% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением твердого вещества, которое суспендировали в CH_3OH и собирали фильтрованием с

получением дополнительного количества указанного в заголовке соединения (64 мг). Две партии продукта объединяли с получением указанного в заголовке соединения (131 мг, 46%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.68-1.83 (1H, m), 2.04-2.16 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.63-2.77 (1H, m), 3.15-3.29 (3H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 3.78 (3H, s), 5.66 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.49 (1H, dd), 6.54 (1H, s), 7.04 (1H, t), 7.16 (1H, t), 7.45 (1H, d), 7.53 (1H, s), 8.23-8.4 (3H, m), 8.48 (1H, d), 9.34 (1H, s), 11.84 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 532,5.

Пример 25: *N*-(5-{[5-Хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2-{2-диметил-аминоэтил-метиламино}-4-метоксифенил)проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (0,027 мл, 0,33 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к смеси N^4-[5-хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-N^1-(2-диметиламиноэтил)-5-метокси-N^1-метилбензол-1,2,4-триамина (**Промежуточное соединение 95**, 155 мг, 0,33 ммоль) и DIPEA (0,063 мл, 0,37 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл), которую охлаждали в бане лед/вода. Смесь перемешивали в течение 1 ч и затем промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 2% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром получали указанное в заголовке соединение (120 мг, 69%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.22 (6H, s), 2.34 (2H, br t), 2.75 (3H, s), 2.91 (2H, br t), 3.76 (3H, s), 5.73 (1H, dd), 6.19 (1H, dd), 6.39 (1H, dd), 6.96 (1H, t), 7.05 (1H, s), 7.14 (1H, t), 7.44 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.54 (1H, s), 10.10 (1H, s), 11.85 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 520,6.

Пример 26: *N*-(5-{[5-Хлор-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метоксифенил)проп-2-енамид

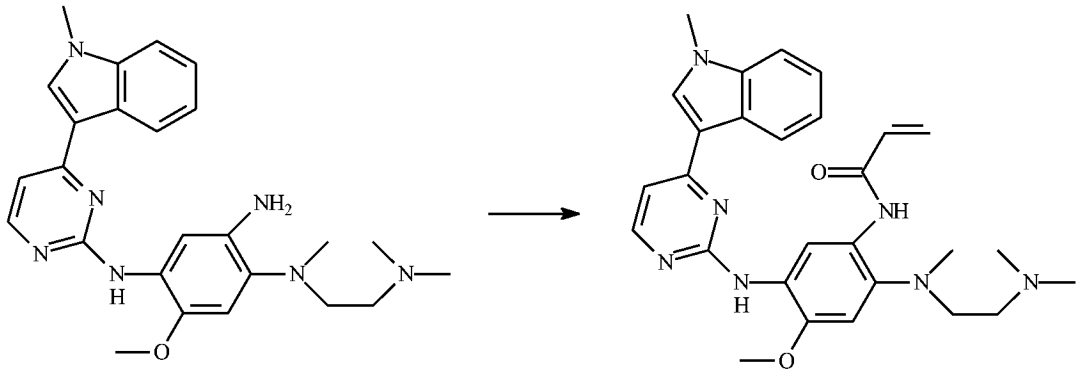
Раствор акрилоилхлорида (0,026 мл, 0,32 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) при 0°C добавляли к смеси N^4-[5-хлор-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-N^1-(2-диметиламино-этил)-5-метокси-N^1-метилбензол-1,2,4-триамина (**Промежуточное соединение 97**, 130 мг, 0,27 ммоль) и DIPEA (0,090 мл, 0,54 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2,5 ч (в течение этого времени дополнительно добавляли 0,2 экв. акрилоилхлорида). Смесь затем разбавляли CH_2Cl_2, дважды промывали насыщ. $NaHCO_3$ и затем водой, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (111 мг, 77%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 2.26 (6H, s), 2.23-2.33 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.86-2.89 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.67 (1H, d), 6.25-6.44 (2H, m), 6.79 (1H, s),

7.20-7.37 (3H, m), 7.57 (1H, s), 8.36-8.45 (3H, m), 9.54 (1H, s), 10.11 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 534, 536.

Пример 27: *N*-(5-{[5-Циано-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-4-метокси-2-{4-метилпиперазин-1-ил}фенил)проп-2-енамид

Акрилоилхлорид (0,100 мл, 1 М в THF, 0,1 ммоль) при -10°C в течение периода времени 2 минуты под N_2 добавляли по каплям к тонкой суспензии 2-{[5-амино-2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амино}-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-5-карбонитрила (**Промежуточное соединение 99**, 47 мг, 0,10 ммоль) и DIPEA (0,027 мл, 0,16 ммоль) в THF (2 мл). Смесь затем перемешивали при 0°C в течение 10 минут, а затем оставляли нагреваться до к.т. в течение 20 минут. Смесь затем снова охлаждали до -10°C и по каплям добавляли дополнительное количество акрилоилхлорида (0,06 мл, 1 М в THF, 0,06 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 10 минут, затем оставляли нагреваться до к.т. в течение 20 минут. Смесь затем концентрировали в вакууме и полученный остаток растворяли в CH_2Cl_2 (2 мл). Этот раствор промывали насыщ. $NaHCO_3$ (1 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1,5-7% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали остаток, который промывали CH_3OH (0,1 мл) и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 20%) в виде кристаллического твердого вещества кремового цвета; ^{1}H ЯМР: 2.28 (3H, s), 2.54-2.65 (4H, m), 2.93 (4H, s), 3.75 (3H, s), 5.71 (1H, d), 6.18 (1H, d), 6.64 (1H, dd), 6.91 (2H, m), 7.18 (1H, s), 7.47 (1H, d), 8.02 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.40 (1H, s), 11.99 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 509.

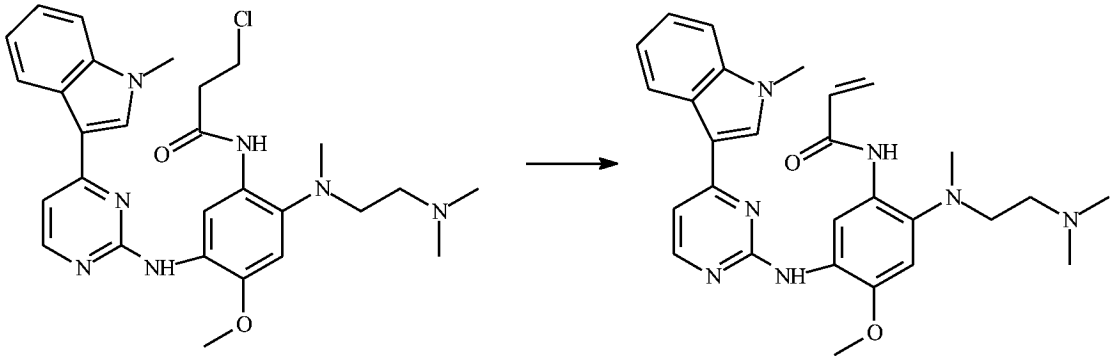
Пример 28: *N*-(2-{2-Диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид



Раствор акрилоилхлорида (34,5 мг, 0,38 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемой смеси N^1-(2-диметиламиноэтил)-5-метокси-N^1-метил-N^4-[4-

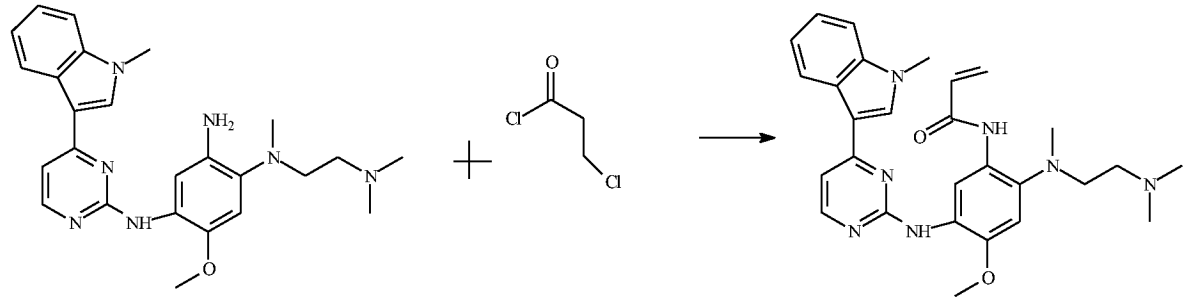
(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,2,4-триамина (**Промежуточное соединение 100**, 170 мг, 0,38 ммоль) и DIPEA (0,073 мл, 0,42 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл), которую охлаждали в бане лед/вода. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч и затем разбавляли CH_2Cl_2 (25 мл) и промывали насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл). Водные промывки экстрагировали CH_2Cl_2 (2 х 25 мл). Объединенные органические растворы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-4% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром получали указанное в заголовке соединение (75 мг, 39%) в виде твердого вещества кремового цвета; ^{1}H ЯМР: 2.21 (6H, s), 2.29 (2H, t), 2.72 (3H, s), 2.89 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.77 (1H, dd), 6.27 (1H, dd), 6.43 (1H, dd), 7.04 (1H, s), 7.15 (1H, t), 7.20-7.27 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.91 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.68 (1H, s), 9.14 (1H, s), 10.22 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 500,42.

Пример 28 (Альтерантивный синтез 1): *N*-(2-{2-Диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)-проп-2-енамид



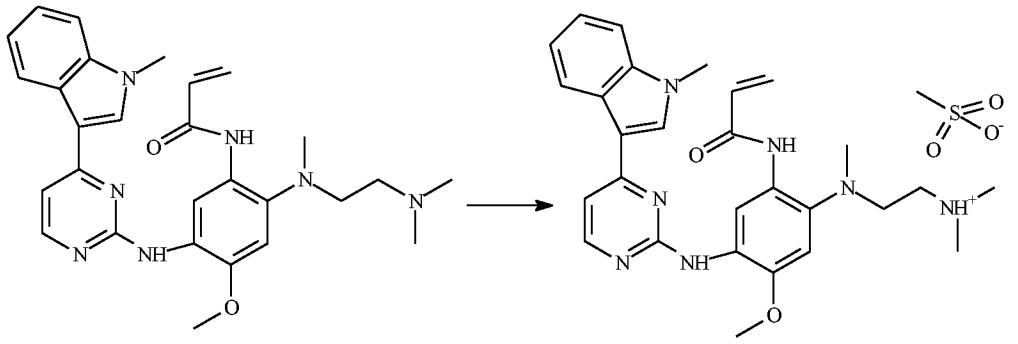
К перемешиваемому раствору 3-хлор-*N*-[2-[2-диметиламиноэтил(метил)амино]-4-метокси-5-[[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]фенил]пропанамида (**Промежуточное соединение 174**, 31,5 г, 58,76 ммоль) в ацетонитриле (310 мл) при к.т. добавляли триэтиламин (17,84 г, 176,28 ммоль). Полученную смесь нагревали до 80°C в течение 6 ч, затем охлаждали до к.т. Затем добавляли воду (130 мл) и смесь перемешивали в течение 12 ч. Смесь затем фильтровали, промывали смесью воды и ацетонитрила (160 мл, 1:1) и сушили при 50°C в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (19,2 г, 94%) в виде твердой формы, идентифицированной как полиморфная форма D. ^{1}H ЯМР: 2.69 (3H, s), 2.83 (6H, d), 3.35 (4H, s), 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.75 (1H, d), 6.28 (1H, d), 6.67 (1H, dd), 7.05-7.23 (2H, m), 7.29 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.21 (2H, s), 8.81 (1H, s), 9.47 (1H, s), 9.52 (1H, s), *m/z*: ES^+ MH^+ 500,26.

Пример 28 (Альтернативный синтез 2): *N*-(2-{2-Диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)-проп-2-енамид



К перемешиваемому раствору N^1-(2-диметиламиноэтил)-5-метокси-N^1-метил-N^4-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,2,4-триамина (**Промежуточное соединение 100**, 10 г, 21,32 ммоль) в THF (95 мл) и воде (9,5 мл) при 0°C добавляли 3-хлорпропаноилхлорид (3,28 г, 25,59 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 минут, затем добавляли NaOH (3,48 г, 85,28 ммоль). Полученную смесь нагревали до 65°C в течение 10 ч. Смесь затем охлаждали до к.т. и добавляли CH_3OH (40 мл) и воду (70 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой (25 мл) и сушили при 50°C в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (7,0 г, 94%) в виде твердой формы, идентифицированной как полиморфная форма D. ^{1}H ЯМР: 2.69 (3H, s) 2.83 (6H, d) 3.35 (4H, s) 3.84 (3H, s) 3.91 (3H, s) 5.75 (1H, d) 6.28 (1H, d) 6.67 (1H, dd) 7.05-7.23 (2H, m) 7.29 (1H, t) 7.43 (1H, d) 7.56 (1H, d) 8.21 (2H, s) 8.81 (1H, s) 9.47 (1H, s) 9.52 (1H, s) ES^+ MH^+ 500,26.

Пример 28A: *N*-(2-{2-Диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид, соль мезилат



Процедура 1: К перемешиваемому раствору *N*-[2-[2-диметиламиноэтил(метил)амино]-4-метокси-5-[[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]фенил]проп-2-енамида (**Пример 28**, 20 г, 36,63 ммоль) в этаноле (120 мл) и

EtOAc (80 мл) при 70°C добавляли метансульфоновую кислоту (3,59 г, 36,63 ммоль) в виде раствора в EtOAc (40 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при 80°C под вакуумом в течение ночи с получением указанной в заголовке соли (20,5 г, 94%) в твердой форме, определенной как полиморфная форма B для этой соли.

Процедура 2: К перемешиваемому раствору *N*-[2-[2-диметиламиноэтил(метил)амино]-4-метокси-5-[[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-амино]фенил]проп-2-енамида (**Пример 28**, 5 г, 9,11 ммоль) в ацетоне (45,5 мл) и воде (4,55 мл) при 50°C добавляли метансульфоновую кислоту (0,893 г, 9,11 ммоль) в виде раствора в ацетоне (4,55 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при 80°C под вакуумом в течение ночи с получением указанной заголовке соли (4,9 г, 94%) в твердой форме, определенной как полиморфная форма B для этой соли; ^{1}H ЯМР (ацетон-d^6): 2.72 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.01 (6H, s), 3.58 (3H, t), 3.87-3.90 (7H, m), 5.76 (1H, dd), 6.38-6.53 (2H, m), 7.12 (1H, t), 7.20 (1H, t), 7.29 (1H, s), 7.40 (2H, t), 8.07-8.16 (3H, m), 8.56 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.60 (1H, s), 9.66 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 500,26.

Процедура 3: Полиморфную форму A соли мезилат *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида получали аналогично тому, как описано выше в масштабе приблизительно 50 мг, за исключением того, что в качестве растворителя использовали ацетонитрил. Более конкретно, приблизительно 9,6 мг метансульфоновой кислоты растворяли в минимальном объеме ацетонитрила. Приблизительно 50 мг *N*-(2-{2-диметиламино-этил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)-проп-2-енамида также растворяли в минимальном объеме ацетонитрила и затем полученный раствор добавляли к раствору метансульфоновой кислоты. При добавлении происходило образование твердого вещества. Это твердое вещество собирали фильтрованием и подвергали воздушной сушке и затем анализировали. Конкретную твердую форму, полученную в этом эксперименте, обозначали как полиморфная форма A этой соли.

Пример 29: *N*-(5-{[5-Циано-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метоксифенил)проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (0,035 мл, 0,44 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) при 0°C добавляли к смеси 2-{[5-амино-4-(2-диметиламиноэтил-метиламино)-2-метоксифенил]-

амино}-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-5-карбонитрила (**Промежуточное соединение 102**, 171 мг, 0,36 ммоль) и DIPEA (0,120 мл, 0,73 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл), затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь затем разбавляли CH_2Cl_2, промывали дважды насыщ. $NaHCO_3$, а затем водой, затем сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (68 мг, 36%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: (100°C) 2.22 (6H, s), 2.40 (2H, t), 2.76 (3H, s), 2.98 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.69 (1H, dd), 6.17 (1H, dd), 6.40 (1H, dd), 7.02-7.06 (2H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.49 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.86 (1H, s), 9.59 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 525,32.

Пример 30: *N*-(2-{(3*R*)-3-Диметиламинопирролидин-1-ил}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (53,4 мг, 0,59 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемой смеси 4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-6-метокси-*N*-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 103**, 270 мг, 0,59 ммоль) и DIPEA (0,112 мл, 0,65 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл), которую охлаждали в бане лед/вода. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч и затем разбавляли CH_2Cl_2 (25 мл) и промывали насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл). Водные промывки экстрагировали CH_2Cl_2 (2 x 25 мл). Объединенные органические растворы затем сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-4% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение смешанное вместе с диацилированным материалом. Этот материал растворяли в CH_2Cl_2 и растирали с диэтиловым эфиром. Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и сушили на воздухе с получением неочищенного продукта (120 мг) в виде желтого твердого вещества. Это твердое вещество очищали посредством кристаллизации из CH_3CN с получением указанного в заголовке соединения (47 мг, 0,092 ммоль, 16%) в виде желтого твердого вещества. Все остатки объединяли, концентрировали в вакууме и кристаллизировали из CH_3CN с получением второй партии указанного в заголовке соединения (26 мг, 0,051 ммоль, 9%) в виде желтого твердого вещества. Суммарный выход указанного в заголовке соединения составлял 73 мг, 24%; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 1.87-1.99 (1H, m), 2.11-2.24 (1H, m), 2.30 (6H, s), 2.83-2.95 (1H, m), 3-3.19 (4H, m), 3.88 (3H, s), 3.99 (3H, s), 5.75 (1H, dd), 6.34 (1H, dd), 6.44 (1H, dd), 6.79 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.23-7.32 (2H, m) частично

скрыт пиком $CDCl_3$, 7.37-7.42 (1H, m), 7.67 (1H, s), 8.08 (1H, d), 8.38 (1H, d), 8.46 (1H, s), 9.00 (1H, s), 9.71 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 512,26.

Пример 31: *N*-{5-[(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-4-метокси-2-[метил-(2-морфолин-4-илэтил)амино]фенил}проп-2-енамид

Акрилоилхлорид (0,413 мл, 1 М в THF, 0,41 ммоль) под N_2 при -10°C в течение периода времени 2 минуты добавляли по каплям к суспензии N^4-(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-5-метокси-N^1-метил-N^1-(2-морфолин-4-илэтил)бензол-1,2,4-триамина (**Промежуточное соединение 105**, 298 мг, 0,59 ммоль) и DIPEA (0,153 мл, 0,88 ммоль) в THF (5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут и затем оставляли нагреваться до к.т. в течение 20 минут. Смесь снова охлаждали до -10°C и по каплям добавляли дополнительное количество акрилоилхлорида (0,103 мл, 1 М в THF, 0,103 ммоль). Суспензию перемешивали при 0°C в течение дополнительных 10 минут, затем оставляли нагреваться до к.т. в течение 20 минут. Смесь затем концентрировали в вакууме и остаток растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл). Этот раствор промывали насыщ. $NaHCO_3$ (2 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1,5-7% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали смолу. Эту смолу растворяли в EtOAc (1 мл) и добавляли диэтиловый эфир (приблизительно 1 мл) точно до окончания замасливания. Смесь затем перемешивали в течение 3 суток, фильтровали и собранное твердое вещество сушили посредством аспирации с получением указанного в заголовке соединения (193 мг, 59%) в виде кристаллического твердого вещества кремового цвета; ^{1}H ЯМР: 2.29-2.38 (4H, m), 2.41 (2H, t), 2.74 (3H, s), 3.03 (2H, t), 3.49-3.61 (4H, m), 3.78 (3H, s), 5.72 (1H, d), 6.18 (1H, m), 6.60 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.10 (1H, m), 7.27-7.38 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.40 (2H, m), 8.65 (1H, s), 8.82 (1H, d), 8.95 (1H, s), 9.28 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 563.

Пример 32: *N*-(5-{[5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил]амино}-4-метокси-2-{метил-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино}фенил)проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (0,028 мл, 0,35 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) под N_2 добавляли по каплям к перемешиваемой смеси N^4-(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-5-метокси-N^1-метил-N^1-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]бензол-1,2,4-триамина (**Промежуточное соединение 107**, 0,174 г, 0,33 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,5 мл). Смесь затем перемешивали при к.т. в течение 1 ч и затем разбавляли CH_2Cl_2 (25

мл). Этот раствор промывали насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл) и водный промывочный раствор экстрагировали CH_2Cl_2 (20 мл). Объединенные органические растворы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-8% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (0,12 г, 63%) в виде бежевой пены; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 2.31 (3H, s), 2.35-2.6 (10H, m), 2.67 (3H, s), 3.00 (2H, t), 3.88 (3H, s), 5.64-5.82 (1H, m), 6.31-6.50 (2H, m), 6.79 (1H, s), 6.91 (1H, t), 7.29 (1H, t), 7.48 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.54 (2H, t), 8.94 (1H, s), 9.15 (1H, s), 9.38 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 576,59.

Пример 33: *N*-(4-Метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2-{4-метилпиперазин-1-ил}фенил)проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (58,4 мг, 0,64 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к смеси 4-метокси-*N'*-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 110**, 286 мг, 0,64 ммоль) и DIPEA (0,134 мл, 0,77 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл), которую охлаждали в бане лед/вода. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 0°C. Добавляли дополнительное количество DIPEA (30 мкл), затем по каплям добавляли дополнительное количество акрилоилхлорида (20 мг) в виде раствора в CH_2Cl_2 (1 мл). Эту смесь перемешивали в течение 2 ч и затем разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл). Этот раствор промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (2 × 25 мл) и затем объединенные водные промывки экстрагировали CH_2Cl_2 (2 x 25 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Полученную смолу растирали с диэтиловым эфиром с получением твердого вещества, которое собирали фильтрованием и сушили в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-8% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром (с несколькими каплями CH_3OH) получали указанное в заголовке соединение (55 мг, 17%) в виде светло-серого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.27 (3H, s), 2.53-2.59 (4H, m), 2.85-2.91 (4H, m), 3.87 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.75 (1H, d), 6.24 (1H, d), 6.67 (1H, dd), 6.89 (1H, s), 7.15-7.28 (3H, m), 7.53 (1H, d), 7.89 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.07 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 498,58.

Пример 34: *N*-(5-{[5-Хлор-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2-{3-диметиламиноазетидин-1-ил}-4-метоксифенил)проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (0,049 мл, 0,60 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) добавляли по каплям к смеси *N*-[5-хлор-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-4-(3-

диметиламиноазетидин-1-ил)-6-метоксибензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 112**, 260 мг, 0,54 ммоль) в CH_2Cl_2 (9 мл). Эту смесь перемешивали в течение 1 ч и затем загружали на колонку SCX. Колонку промывали CH_3OH и целевой продукт затем элюировали из колонки, используя 2 М метанольный аммиак. Соответствующие фракции концентрировали в вакууме с получением коричневой смолы. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1-10% CH_3OH в CH_2Cl_2 (содержащем 1% концентрированного водного аммиака) и после растирания с CH_3OH (0,5 мл) с использованием ультразвуковой ванны в течение 2 минут получали указанное в заголовке соединение (214 мг, 74%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.10 (6H, s), 3.03-3.14 (1H, m), 3.59 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.97 (2H, t), 5.66 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.23 (1H, s), 6.46 (1H, dd), 7.12 (1H, t), 7.23 (1H, t), 7.44-7.54 (2H, m), 8.20-8.38 (3H, m), 8.51 (1H, s), 9.21 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 532.

Пример 35: *N*-(2-{3-Диметиламиноазетидин-1-ил}-4-метокси-5-{[5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (0,024 мл, 0,30 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-6-метокси-*N*-[5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 114**, 130 мг, 0,28 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл), который охлаждали в бане лед/рассол до приблизительно 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл) и CH_3OH (до полного растворения образовавшейся суспензии). Этот раствор затем промывали насыщ. $NaHCO_3$ (100 мл), который был разбавлен водой (10 мл). Водный промывочный раствор затем экстрагировали CH_2Cl_2 (2 x 50 мл) и объединенные органические растворы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали темно-коричневое твердое вещество. Это твердое вещество нагревали в CH_3CN и выделяли посредством вакуум-фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 31%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. Маточный раствор концентрировали в вакууме и также сохраняли в качестве второй партии указанного в заголовке соединения (30 мг, 21%) в виде более темного коричневого твердого вещества. Суммарный выход указанного в заголовке соединения составлял 75 мг, 52%; ^{1}H ЯМР: 2.08 (6H, s), 2.34 (3H, s), 3-3.1 (1H, m), 3.55 (2H, t), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.93 (2H, t), 5.65 (1H, dd),

6.15 (1H, dd), 6.24 (1H, s), 6.44 (1H, dd), 7.13 (1H, t), 7.21 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.37 (1H, d), 9.19 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 512,14.

Пример 36: *N*-(2-{3-Диметиламиноазетидин-1-ил}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (0,044 мл, 0,54 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к смеси 4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-6-метокси-*N*-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 116**, 240 мг, 0,54 ммоль) и DIPEA (0,104 мл, 0,60 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл), который охлаждали в бане лед/вода. Смесь перемешивали в течение 1 ч и затем промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-2% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром и промывания полученного твердого вещества небольшим объемом CH_3OH получали указанное в заголовке соединение (38 мг, 14%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.10 (6H, s), 3.08 (1H, t), 3.56 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.96 (2H, t), 5.69 (1H, dd), 6.18-6.29 (2H, m), 6.52 (1H, dd), 7.14 (1H, d), 7.17-7.28 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.34 (2H, d), 9.29 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 498,44.

Пример 37: *N*-(5-{[5-Хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2-{3-диметиламиноазетидин-1-ил}-4-метоксифенил)проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (0,057 мл, 0,70 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору *N*-[5-хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-6-метоксибензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 118**, 310 мг, 0,67 ммоль) и DIPEA (0,127 мл, 0,73 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл), который охлаждали в бане лед/вода до 0°C. Смесь перемешивали в бане лед/вода в течение 1 ч и затем оставляли нагреваться до к.т. Смесь затем выдерживали при к.т. в течение 18 ч и затем разбавляли CH_2Cl_2 (100 мл). Этот раствор затем промывали насыщ. $NaHCO_3$ (200 мл) и водный промывочный раствор экстрагировали CH_2Cl_2 (2 x 100 мл). Объединенные органические растворы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2, получали указанное в заголовке соединение вместе с примесью (172 мг, 50%) в виде бледно-желтого твердого вещества. 120 мг этого материала очищали посредством кристаллизации из CH_3CN с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 0,164 ммоль) в виде желтого твердого вещества без явных

следов примесей согласно ЯМР анализу. Маточный раствор от кристаллизации и дополнительную неочищенную фракцию из FCC (содержащую смесь 75:25 продукт:исходный материал) объединяли, концентрировали в вакууме и очищали посредством кристаллизации из CH_3CN с получением дополнительного количества указанного в заголовке соединения (40 мг, 12%) в виде желто-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.09 (6H, s), 3.03-3.12 (1H, m), 3.58 (2H, t), 3.78 (3H, s), 3.96 (2H, t), 5.66 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.25 (1H, s), 6.46 (1H, dd), 7.07 (1H, t), 7.16 (1H, t), 7.45 (1H, d), 7.48 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.27-8.31 (1H, br s), 8.31 (1H, s), 8.46 (1H, d), 9.22 (1H, s), 11.79 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 518,23.

Пример 38: *N*-{5-[(5-Циано-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-2-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-4-метоксифенил}проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (0,027 мл, 0,33 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к смеси 2-({5-*амино*-4-[(3*R*)-3-(диметиламин)пирролидин-1-ил]-2-метоксифенил}амино)-4-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбонитрила (**Промежуточное соединение 120**, 155 мг, 0,33 ммоль) и DIPEA (0,063 мл, 0,36 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл), который охлаждали в бане лед/вода. Смесь перемешивали в течение 2 ч и затем промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 2% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2, получали пену. Концентрированием из смеси CH_3OH / CH_2Cl_2 получали твердое вещество, которое растирали в диэтиловом эфире и собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, 55%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: (100°C) 1.82 (1H, dq), 2.08 (1H, ddd), 2.22 (6H, s), 2.8-2.89 (1H, m), 3.19-3.45 (4H, m), 3.78 (3H, s), 5.63 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.44 (1H, dd), 6.61 (1H, s), 7.12 (1H, td), 7.34-7.46 (1H, m), 7.54 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.64 (1H, s), 8.77 (1H, d), 8.90 (2H, s), 8.96 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 524,57.

Пример 39: *N*-{5-[(5-Циано-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-2-[2-диметиламиноэтил-метиламино]-4-метоксифенил}проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (0,087 мл, 1 M, THF, 0,09 ммоль) добавляли по каплям к смеси 2-{[5-*амино*-4-(2-диметиламиноэтил-метиламино)-2-метоксифенил]-амино}-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-5-карбонитрила (**Промежуточное соединение 121**, 0,036 г, 0,08 ммоль) и DIPEA (0,017 мл, 0,09 ммоль) в THF (5 мл), которую охлаждали до 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, затем концентрировали

в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-20% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали неочищенный продукт, который, по-видимому, содержал соль гидрохлорид DIPEA. Материал растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл) и перемешивали с насыщ. раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Фазы разделяли и органический раствор концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, 60%) в виде желтой смолы; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 2.22 (6H, s), 2.26 (2H, dd), 2.67 (3H, d), 2.77-2.86 (2H, m), 3.81 (3H, s), 5.61 (1H, dd), 6.16-6.35 (2H, m), 6.76 (1H, s), 6.88 (1H, d), 7.23 (1H, s), 7.65 (1H, s), 8.50 (2H, dd), 8.59 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.28 (1H, s), 10.08 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 512,29.

Пример 40: *N*-{5-[(5-Циано-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-2-[3-диметиламиноазетидин-1-ил]-4-метоксифенил}проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (0,025 мл, 0,31 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 2-{[5-амино-4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-2-метоксифенил]амино}-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-5-карбонитрила (**Промежуточное соединение 122**, 136 мг, 0,30 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл), который охлаждали в ледяной бане до приблизительно 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч и затем разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл) и метанолом (до полного растворения суспензии). Этот раствор затем промывали насыщ. $NaHCO_3$ (100 мл), который был разбавлен водой (10 мл). Водный промывочный раствор затем экстрагировали CH_2Cl_2 (2 x 50 мл) и объединенные органические растворы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (136 мг, 89%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.10 (6H, s), 3.05-3.13 (1H, m), 3.62 (2H, t), 3.74 (3H, s), 4.00 (2H, s), 5.67 (1H, d), 6.17 (1H, d), 6.27 (1H, s), 6.45 (1H, dd), 7.16 (1H, br s), 7.25 (1H, s), 7.42 (1H, br s), 7.95 (1H, br s), 8.68 (1H, s), 8.87 (1H, br s), 8.91 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.32 (1H, br s); *m/z*: ES^+ MH^+ 510,18.

Пример 41: *N*-(2-{(3a*R*,6a*R*)-5-Метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1-ил}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)-проп-2-енамид

Акрилоилхлорид (41,3 мг, 0,46 ммоль) в THF (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 4-[(3a*R*,6a*R*)-5-метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1-ил]-6-метокси-*N*-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 123**, 195 мг, 0,42 ммоль) в THF (3 мл), охлажденному в бане лед/метанол до приблизительно -15°C. При медленном

добавлении акрилоилхлорида немедленно образовывался осадок. Смесь перемешивали в течение 1 ч при постепенном нагревании до 0°C. Смесь затем разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл) и промывали насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл). Полученный водный раствор экстрагировали CH_2Cl_2 (2 x 25 мл). Объединенные органические растворы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали на диоксиде кремния. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после концентрирования соответствующих фракций в вакууме получали неочищенный твердый продукт. Это твердое вещество растворяли в минимальном количестве горячего CH_2Cl_2 и растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (115 мг, 53%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 1.77-1.96 (2H, m), 2.15-2.26 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.26-2.37 (1H, m), 2.73 (1H, d), 2.80 (1H, d), 2.83-2.90 (1H, m), 2.95 (1H, td), 3.21 (1H, t), 3.57-3.68 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.68-5.74 (1H, m), 6.45 (2H, d), 6.81 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.23-7.31 (2H, m) частично скрыт под сигналом $CDCl_3$, 7.37-7.43 (1H, m), 7.71 (1H, s), 8.02-8.10 (1H, m), 8.38 (1H, d), 9.09 (1H, s), 9.46 (1H, s), 9.85 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 524,25.

Пример 42: *N*-(2-{2-Диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (0,354 мл, 4,35 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли по каплям к смеси N^1-(2-диметиламиноэтил)-5-метокси-N^1-метил-N^4-[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,2,4-триамина (**Промежуточное соединение125**, 1,9 г, 4,35 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл), которую охлаждали в бане лед/вода. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и затем промывали насыщ. $NaHCO_3$. Полученный органический раствор сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1,5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (1,069 г, 50%) в виде масла, которое кристаллизовалось при стоянии с получением кристаллического твердого вещества кремового цвета. Ряд более поздних фракций из FCC, которые имели коричневую окраску, концентрировали и повторно подвергали хроматографии с получением дополнительного количества указанного в заголовке соединения (334 мг, 16%) в виде бледно-коричневого масла, которое кристаллизовалось при стоянии с получением окрашенного в желто-коричневый цвет кристаллического твердого вещества. Суммарный выход:1,403 г, 66%; ^{1}H ЯМР: 1.69-

1.77 (2H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.29 (2H, t), 2.71 (3H, s), 2.88 (2H, t), 3.02 (2H, t), 3.84 (3H, s), 4.09 (2H, t), 5.74 (1H, dd), 6.24 (1H, dd), 6.40 (1H, dd), 6.97-7.02 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.85 (1H, s), 10.08 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 491,34.

Пример 43: *N*-(2-{(3a*R*,6a*R*)-5-Метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1-ил}-4-метокси-5-{[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (26 мг, 0,29 ммоль) в THF (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 4-[(3a*R*,6a*R*)-5-метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1-ил]-6-метокси-*N*-[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)-пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 132**, 120 мг, 0,26 ммоль) в THF (3 мл), который охлаждали в бане лед/метанол до приблизительно -15°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч, постепенно нагревая до 0°C. Смесь затем разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл) и промывали насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл). Полученный водный промывочный раствор дополнительно экстрагировали CH_2Cl_2 (2 x 25 мл) и объединенные органические растворы затем сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. Частичной очистки добивались с помощью FCC, с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2, и фракции, содержащие загрязненный продукт, объединяли и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-2% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и последующим элюированием 0-3% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (19 мг, 14%) в виде пены кремового цвета; ^1H ЯМР ($CDCl_3$): 1.82-1.97 (4H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.13-2.24 (1H, s), 2.25-2.39 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.67-2.98 (4H, m), 3.17-3.26 (3H, m), 3.66 (1H, br s), 3.86 (3H, s), 4.18 (2H, t), 5.64-5.71 (1H, m), 6.30-6.47 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.81 (1H, d), 7.44 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.34 (1H, d), 9.24 (1H, s), 9.40 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 515,15.

Пример 44: *N*-(2-{(3*R*)-3-Диметиламинопирролидин-1-ил}-4-метокси-5-{[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (32 мг, 0,36 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-6-метокси-*N*-[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 134**, 152 мг, 0,34 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл), который охлаждали в бане лед/вода. Раствор перемешивали в течение 10 минут при

охлаждении с помощью ледяной бани и затем оставляли нагреваться до к.т., после чего перемешивали в течение 1 ч. Смесь затем разбавляли CH_2Cl_2 и промывали насыщ. $NaHCO_3$ и затем рассолом. Органический раствор затем сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром получали неочищенный продукт (100 мг) в виде бежевого твердого вещества. Затем к неочищенному продукту добавляли CH_3CN (приблизительно 3 мл) и полученную суспензию перемешивали при 50°C в течение 4 ч. После охлаждения др к.т. суспендированное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали CH_3CN и сушили при 45°C в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (72 мг, 42%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.68-1.81 (3H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 2.17 (6H, s), 2.66-2.74 (1H, m), 3.00-3.05 (2H, m), 3.13-3.21 (3H, m), 3.31-3.38 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.09 (2H, t), 5.70 (1H, dd), 6.21 (1H, dd), 6.48-6.56 (2H, m), 6.96 (1H, d), 7.72 (1H, s), 8.03 (2H, d), 8.27 (1H, d), 9.30 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 503,67.

Пример 45: *N*-(4-Метокси-2-{1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил}-5-{[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (30 мкл, 0,37 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли по каплям в течение 5 минут к 4-метокси-6-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-*N'*-[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамину (**Промежуточное соединение 136**, 154 мг, 0,36 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл), который охлаждали в бане лед/CH_3OH. Смесь затем перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь затем разбавляли 10% CH_3OH/CH_2Cl_2 и полученный раствор промывали насыщ. $NaHCO_3$, сушили ($MgSO_4$) и затем концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-10% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после растирания со смесью диэтиловый эфир/гептан получали указанное в заголовке соединение (104 мг, 60%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.76-1.84 (2H, m), 1.91-1.98 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.32-2.39 (2H, m), 2.48-2.56 (2H, m), 2.96-2.99 (2H, m), 3.08 (2H, t), 3.90 (3H, s), 4.11 (2H, t), 5.65-5.76 (2H, m), 6.21 (1H, d), 6.49 (1H, dd), 6.84 (1H, s), 7.07 (1H, d), 7.84 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.32-8.37 (2H, m), 9.33 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 486,73.

Пример 46: *N*-(2-{3-Диметиламиноазетидин-1-ил}-4-метокси-5-{[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (22,5 мг, 0,25 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-6-метокси-*N*-[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 139**, 108 мг, 0,25 ммоль) в CH_2Cl_2 (12 мл), который охлаждали в бане лед/вода. Раствор перемешивали в течение 10 минут при охлаждении посредством бани, затем оставляли нагреваться до к.т. и затем перемешивали в течение 1 ч. Смесь затем разбавляли CH_2Cl_2 и промывали насыщ. $NaHCO_3$, рассолом и затем сушили ($MgSO_4$). В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром получали указанное в заголовке соединение (56 мг, 46%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.75-1.82 (2H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.08 (6H, s), 2.98-3.09 (3H, m), 3.54 (2H, t), 3.85 (3H, s), 3.93 (2H, t), 4.09 (2H, t), 5.69 (1H, dd), 6.18-6.25 (2H, m), 6.49 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.70 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.26 (1H, d), 9.24 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 489,63.

Пример 47: *N*-(4-Метокси-2-{8-метил-2,8-диазаспиро[3.4]октан-2-ил}-5-{[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (42 мкл, 0,52 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к 4-метокси-6-(8-метил-2,8-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-*N'*-[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло-[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамину (**Промежуточное соединение 141**, 240 мг, 0,52 ммоль) и DIPEA (0,099 мл, 0,57 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл), который охлаждали в бане лед/вода. Смесь перемешивали в течение 1 ч и затем промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 2% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 после растирания с CH_3CN получали указанное в заголовке соединение (135 мг, 50%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.61-1.74 (2H, m), 1.73-1.85 (2H, m), 1.87-1.99 (2H, m), 2.03 (2H, t), 2.35 (3H, s), 2.61 (2H, t), 3.01 (2H, t), 3.60 (2H, d), 3.84 (3H, s), 3.89 (2H, d), 4.09 (2H, t), 5.70 (1H, d), 6.14-6.30 (2H, m), 6.47 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.73 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.26 (1H, d), 9.26 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 515,7.

Пример 48: *N*-(4-Метокси-2-{1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил}-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (37 мкл, 0,45 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,32 мл) добавляли по каплям в течение 5 минут к 4-метокси-6-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-*N'*-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамину (**Промежуточное соединение 143**, 189 мг, 0,43 ммоль) в CH_2Cl_2 (5,8 мл), который охлаждали в бане лед/CH_3OH. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч и затем разбавляли 10% CH_3OH/CH_2Cl_2. Полученный раствор промывали насыщ. $NaHCO_3$, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-20% CH_3OH в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром получали указанное в заголовке соединение (67 мг, 32%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.29 (3H, s), 2.36-2.41 (2H, m), 2.53-2.58 (2H, m), 2.98-3.02 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.69-5.73 (2H, m), 6.22 (1H, dd), 6.52 (1H, dd), 6.86 (1H, s), 7.20-7.28 (3H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.33-8.37 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.34 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 495,70.

Пример 49: *N*-(4-Метокси-2-{8-метил-2,8-диазаспиро[3.4]октан-2-ил}-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (24 мкл, 0,30 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к 4-метокси-6-(8-метил-2,8-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-*N'*-[4-(1-метилиндол-3-ил)-пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамину (**Промежуточное соединение 146**, 140 мг, 0,30 ммоль) и DIPEA (57 мкл, 0,33 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл), которых охлаждали в бане лед/вода. Смесь перемешивали в течение 1 ч и затем промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 2% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после растирания с CH_3CN получали указанное в заголовке соединение (43 мг, 28%) в виде бежевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.63-1.76 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.63 (2H, t), 3.64 (2H, d), 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.93 (2H, d), 5.70 (1H, dd), 6.21 (1H, dd), 6.26 (1H, s), 6.50 (1H, dd), 7.13 (1H, d), 7.16-7.29 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.73 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.31-8.39 (2H, m), 9.24 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 524,7.

Пример 50: *N*-(2-{(3*S*)-3-Диметиламинопирролидин-1-ил}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (1 М в CH_2Cl_2, 0,36 мл, 0,36 ммоль) при -10°C в течение периода времени 2 минуты в атмосфере N_2 добавляли по каплям к раствору 4-

[(3S)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-6-метокси-*N*-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 148**, 183 мг, 0,40 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут и затем оставляли нагреваться до к.т. в течение 20 минут. Смесь затем промывали насыщ. $NaHCO_3$ (2 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 3-25% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали масло, которое позже кристаллизовалось. Это твердое вещество растирали и промывали EtOAc (3 мл) с получением указанного в заголовке соединения (67 мг, 33%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.77 (1H, m), 2.08 (1H, s), 2.18 (6H, s), 2.72 (1H, m), 3.17 (1H, s), 3.21 (2H, d), 3.32-3.45 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.70 (1H, d), 6.22 (1H, d), 6.48-6.58 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.20 (3H, m), 7.51 (1H, d), 7.76 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.39 (1H, s), 9.33 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 512,7.

Пример 51: *N*-{4-Метокси-2-[1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил]-5-[(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]фенил}проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (20 мкл, 0,25 ммоль) при -5°C в течение периода времени 1 минуты в атмосфере N_2 добавляли по каплям к 4-метокси-6-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-*N'*-(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)бензол-1,3-диамину (**Промежуточное соединение 150**, 180 мг, 0,42 ммоль) и триэтиламину (73 мкл, 0,53 ммоль) в THF (3 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,25 ч. Устанавливали, что реакция была незавершена и поэтому по каплям добавляли дополнительное количество акрилоилхлорида (10 мкл, 0,125 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 15 минут. Смесь затем концентрировали в вакууме и полученный остаток растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл) плюс несколько капель CH_3OH. Этот раствор промывали насыщ. $NaHCO_3$ (2 мл), сушили ($MgSO_4$) и фильтровали через набивку 1 г диоксида кремния, с элюированием смесью 4:1 CH_2Cl_2-CH_3OH. Элюент, который содержал целевой продукт, концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 5-20% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (31 мг, 14%) в виде кристаллического твердого вещества кремового цвета; ^{1}H ЯМР: 2.33 (3H, s), 2.40 (2H, s), 2.57 (2H, d), 3.03 (2H, s), 3.89 (3H, s), 5.70 (2H, m), 6.17 (1H, m), 6.46 (1H, m), 6.88 (1H, s), 7.09 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.47 (1H, t), 8.12 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.81 (2H, m), 9.36 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 482.

Пример 52: *N*-{2-[(3*R*)-3-Диметиламинопирролидин-1-ил]-4-метокси-5-[(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]фенил}проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (64 мкл, 0,79 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) добавляли по каплям в течение 10 минут к 4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-6-метокси-*N*-(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)бензол-1,3-диамину (**Промежуточное соединение 153**, 336 мг, 0,76 ммоль) в CH_2Cl_2 (11 мл), которого охлаждали в бане лед/CH_3OH. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч и затем разбавляли 10% CH_3OH/CH_2Cl_2. Полученный раствор промывали насыщ.$NaHCO_3$, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром получали указанное в заголовке соединение (296 мг, 79%) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.70-1.81 (1H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.68-2.76 (1H, m), 3.17-3.27 (3H, m), 3.35-3.42 (1H, m), 3.84 (3H, s), 5.67 (1H, dd), 6.17 (1H, dd), 6.51 (1H, dd), 6.56 (1H, s), 7.05 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 7.40-7.45 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.46 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.78 (1H, d), 9.35 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 499,69.

Пример 53: *N*-{2-(3-Диметиламиноазетидин-1-ил)-4-метокси-5-[(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]фенил}проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (49 мкл, 0,60 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,77 мл) добавляли по каплям в течение 5 минут к 4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-6-метокси-*N*-(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)бензол-1,3-диамину (**Промежуточное соединение 156**, 246 мг, 0,57 ммоль) в CH_2Cl_2 (8,3 мл), которого охлаждали в бане лед/CH_3OH. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч, а затем разбавляли 10% CH_3OH/CH_2Cl_2. Полученный раствор промывали насыщ. $NaHCO_3$, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром получали указанное в заголовке соединение (182 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.09 (6H, s), 3.04-3.12 (1H, m), 3.55-3.60 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.96 (2H, t), 5.67 (1H, dd), 6.18 (1H, dd), 6.26 (1H, s), 6.48 (1H, dd), 7.05 (1H, td), 7.20 (1H, d), 7.41-7.46 (1H, m), 7.71 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.43 (1H, br d), 8.75 (1H, s), 8.77 (1H, d), 9.29 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 485,69.

Пример 54: *N*-{2-[2-диметиламиноэтил-метиламино]-4-метокси-5-[(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]фенил}проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (63 мкл, 0,78 ммоль) в CH_2Cl_2 (3,60 мл) добавляли по каплям в течение 5 минут к N^1-(2-диметиламиноэтил)-5-метокси-N^1-метил-N^4-(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)бензол-1,2,4-триамину (**Промежуточное соединение 158**, 320 мг, 0,74 ммоль) в CH_2Cl_2 (10,8 мл), которого охлаждали в бане лед/CH_3OH. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч и затем разбавляли 10% CH_3OH/CH_2Cl_2. Полученный раствор промывали насыщ. $NaHCO_3$, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром получали указанное в заголовке соединение (228 мг, 63%) в виде бледно-розового твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.22 (6H, s), 2.33 (2H, t), 2.74 (3H, s), 2.91 (2H, t), 3.82 (3H, s), 5.73 (1H, dd), 6.19 (1H, dd), 6.41 (1H, dd), 7.02-7.06 (2H, m), 7.25 (1H, d), 7.29-7.34 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.75-8.79 (2H, m), 8.82 (1H, s), 10.06 (1H, br s); *m/z*: ES^+ MH^+ 487,72.

Пример 55: *N*-[2-[(3a*R*,6a*R*)-5-Метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1-ил]-4-метокси-5-[(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-амино]фенил]проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (13 мг, 0,14 ммоль) в THF (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 4-[(3a*R*,6a*R*)-5-метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1-ил]-6-метокси-*N*-(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 160**, 100 мг, 0,13 ммоль) в THF (3 мл), которого охлаждали в бане лед/CH_3OH до приблизительно -15°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч и оставляли нагреваться до -0°C.Смесь затем разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл) и полученный раствор промывали насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл). Водный раствор дополнительно экстрагировали CH_2Cl_2 (2 x 25 мл) и объединенные органические растворы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате частичной очистки посредством FCC с элюированием 0-3,5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2, получали некоторое количество указанного в заголовке соединения. В результате дополнительной очистки посредством FCC с элюированием 0-1,5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (33 мг, 49%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.77 (1H, s), 1.94-2.15 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.29 (1H, d), 2.39-2.48 (1H, m),2.87 (1H, s), 3.11-3.20 (1H, m), 3.33-3.42 (2H, m),3.81 (3H, s),4.26-4.34 (1H, m),5.68 (1H, dd), 6.18 (1H, dd),

6.53 (1H, dd), 6.67 (1H, s), 7.04 (1H, td), 7.21 (1H, d), 7.36-7.43 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.42 (1H, d), 8.73-8.79 (2H, m), 9.41 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 511,16.

Пример 56: *N*-{4-Метокси-2-[8-метил-2,8-диазаспиро[3.4]октан-2-ил]-5-[(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]фенил}проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (0,766 мл, 0,77 ммоль, 1,0 М в CH_2Cl_2) добавляли по каплям в течение 10 минут к 4-метокси-6-(8-метил-2,8-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-*N'*-(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)бензол-1,3-диамину (**Промежуточное соединение 162**, 333 мг, 0,73 ммоль) в CH_2Cl_2 (6 мл), которого охлаждали в бане лед/CH_3OH. Смесь затем перемешивали в течение 0,5 ч, затем разбавляли 10%-ным CH_3OH в CH_2Cl_2. Полученный раствор промывали насыщ. $NaHCO_3$, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1-10% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром получали указанное в заголовке соединение (193 мг, 52%) в виде бежевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.69 (2H, dt), 2.03-2.08 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.63 (2H, t), 3.65 (2H, d), 3.83 (3H, s), 3.94 (2H, d), 5.68 (1H, dd), 6.19 (1H, dd), 6.25 (1H, s), 6.47 (1H, dd), 7.06 (1H, td), 7.19 (1H, d), 7.44 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.47 (1H, d), 8.75 (1H, s), 8.78 (1H, d), 9.25 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 511,34.

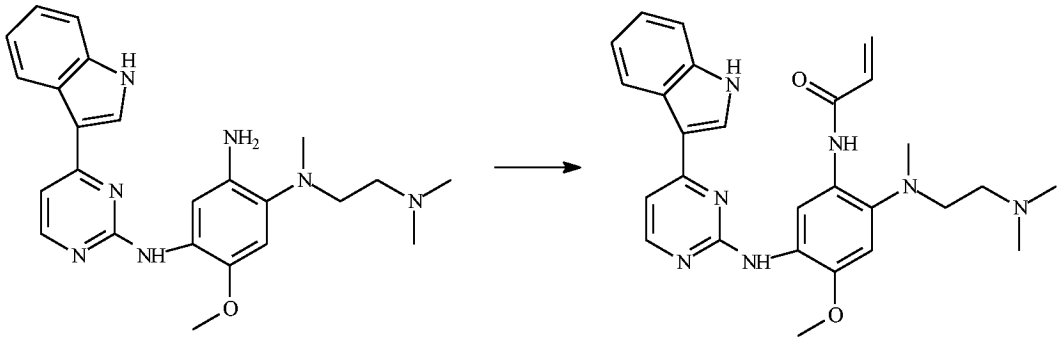
Пример 57: *N*-(2-{(3*R*)-3-Диметиламинопирролидин-1-ил}-5-{[4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-4-метоксифенил)проп-2-енамид

Раствор акрилоилхлорида (0,604 мл, 1 М в CH_2Cl_2, 0,60 ммоль) добавляли по каплям к 4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-*N*-[4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-6-метоксибензол-1,3-диамину (**Промежуточное соединение 164**, 268 мг, 0,60 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) и 10 мл DMA, которого охлаждали до -5°C. Полученную смесь перемешивали при -5°C в течение 1 ч и затем разбавляли CH_2Cl_2 (100 мл). Полученный раствор промывали насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл), водой (25 мл) и затем насыщ. рассолом (4 x 25 мл), а затем концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-30% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (135 мг, 45%) в виде бежевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 1.98 (1H, s), 2.18 (1H, d), 2.94 (1H, s), 3.11 (4H, d), 3.88 (3H, s), 5.73 (1H, d), 6.40 (2H, d), 6.76 (1H, s), 7.17 (1H, d), 7.22-7.24 (1H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.62 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.86 (1H, s), 9.56 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 498.

Пример 58: *N*-(2-[3-Диметиламиноазетидин-1-ил]-5-{[4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-4-метоксифенил)проп-2-енамид

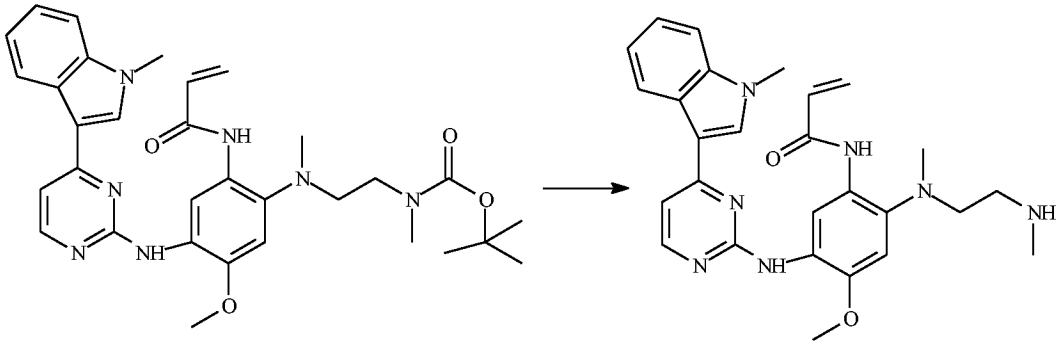
Раствор акрилоилхлорида (0,522 мл, 1 М в CH_2Cl_2, 0,52 ммоль) добавляли по каплям к 4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-*N*-[4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-6-метокси-бензол-1,3-диамину (**Промежуточное соединение 166**, 224 мг, 0,52 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) и смесь затем перемешивали при -5°C в течение 1 ч. Смесь затем разбавляли CH_2Cl_2 (100 мл) и полученный раствор промывали насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл), водой (25 мл) и затем насыщ. рассолом (25 мл), а затем концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-30% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (46 мг, 18%) в виде бежевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.09 (6H, d), 3.09 (1H, s), 3.56 (2H, t), 3.85 (3H, s), 3.96 (2H, t), 5.68 (1H, dd), 6.20 (1H, dd), 6.26 (1H, s), 6.50 (1H, dd), 7.14 (2H, dt), 7.18 (1H, t), 7.40-7.46 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.38 (1H, d), 9.34 (1H, s), 11.76 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 484.

Пример 59: *N*-(2-[2-Диметиламиноэтил-метиламино]-5-{[4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-4-метоксифенил)проп-2-енамид



Раствор акрилоилхлорида (0,584 мл, 1 М в CH_2Cl_2, 0,58 ммоль) добавляли по каплям к N^1-(2-диметиламиноэтил)-N^4-[4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-метокси-N^1-метилбензол-1,2,4-триамину (**Промежуточное соединение 168**, 252 мг, 0,58 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) и смесь затем перемешивали при -5°C в течение 1 ч. Смесь затем разбавляли CH_2Cl_2 (100 мл) и полученный раствор промывали насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл), водой (25 мл) и затем насыщ. рассолом (25 мл), а затем концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-30% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (76 мг, 27%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 2.25 (6H, s), 2.27-2.34 (3H, m), 2.69 (3H, s), 2.84-2.94 (2H, m), 3.87 (3H, s), 5.68 (1H, dd), 6.40 (1H, d), 6.48 (1H, dd), 6.78 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.08-7.20 (2H, m), 7.33 (1H, dd), 7.65 (1H, s), 8.12 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.59 (1H, s), 9.74 (1H, s), 9.97 (1H, s), 10.24 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 486.

Пример 60: *N*-(4-Метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2-[метил-(2-метиламиноэтил)амино]фенил)проп-2-енамид



Раствор *трет*-бутил-*N*-[2-[[5-метокси-4-[[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]-2-(проп-2-еноиламино)фенил]-метиламино]этил]-*N*-метилкарбамата (**Промежуточное соединение 170**, 321 мг, 0,55 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) и TFA (2 мл) перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч и затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 10% CH_3OH/CH_2Cl_2. Полученный раствор промывали насыщ. $NaHCO_3$, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-20% CH_3OH в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром получали указанное в заголовке соединение (110 мг, 41%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.35 (3H, s), 2.58-2.62 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.85-2.89 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.74 (1H, dd), 6.28 (1H, dd), 6.59 (1H, dd), 6.99 (1H, s), 7.15 (1H, t), 7.21-7.27 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.87 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.66 (1H, s), 9.16 (1H, s), 10.33 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 486,55.

Промежуточное соединение 1: 4-Метокси-6-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-*N'*-(5-метил-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)бензол-1,3-диамин

Смесь *N*-[2-метокси-4-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-5-нитрофенил]-5-метил-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 2**, 279 мг, 0,59 ммоль), железа (198 мг, 3,55 ммоль) и NH_4Cl (22,16 мг, 0,41 ммоль) в этаноле (10,5 мл) и воде (3,50 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 0,75 ч. Затем добавляли дополнительное количество NH_4Cl (22,16 мг, 0,41 ммоль) и железа (198 мг, 3,55 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение дополнительных 1,5 ч. Смесь затем охлаждали, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 2-10% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после растирания с THF и промывки

полученного твердого вещества диэтиловым эфиром получали указанное в заголовке соединение (150 мг, 57%) в виде бежевого кристаллического твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.30 (3H, s), 2.40 (5H, m), 2.59 (2H, t), 3.01 (2H, d), 3.73 (3H, s), 4.27 (2H, s), 5.71 (1H, s), 6.63 (1H, s), 7.10 (1H, m), 7.35-7.49 (2H, m), 7.83 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.50-8.63 (2H, m), 8.81 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 442.

Промежуточное соединение 2: *N*-[2-Метокси-4-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-5-нитро-фенил]-5-метил-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амин

Раствор 3-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиридина (**Промежуточное соединение 5**, 271 мг, 1,00 ммоль), моногидрата *п*-толуолсульфоновой кислоты (271 мг, 1,43 ммоль) и 2-метокси-4-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-5-нитроанилина (**Промежуточное соединение 3**, 250 мг, 0,95 ммоль) кипятили с обратным холодильником в 2-пентаноле (12 мл) под N_2 в течение 30 ч. Смесь затем концентрировали в вакууме и остаток растворяли в CH_3OH. В результате очистки посредством ионообменной хроматографии (колонка SCX) с элюированием 7 М метанольным аммиаком и после растирания с CH_3CN получали указанное в заголовке соединение (283 мг, 63%) в виде оранжевого порошка. ^{1}H ЯМР: 2.28-2.36 (5H, m), 2.44 (3H, s), 2.60 (2H, t), 3.00 (2H, d), 4.00 (3H, d), 5.64 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.13 (1H, m), 7.40 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.53 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.83 (1H, d), 8.87 (1H, s); *m/z*: ES^- MH^- 470.

Промежуточное соединение 3: 2-Метокси-4-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-5-нитроанилин

Смесь 4-бром-2-метокси-5-нитроанилина (**Промежуточное соединение 4**, 1,112 г, 4,5 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2*H*-пиридина (1,004 г, 4,50 ммоль) и K_2CO_3 (2,488 г, 18,00 ммоль) перемешивали в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (5 мл). Смесь продували N_2 в течение 0,25 ч. Затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,052 г, 0,05 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением водной смеси. Эту смесь растворяли в EtOAc и воде и фазы разделяли. Водный раствор экстрагировали EtOAc. Объединенные органические растворы затем дважды экстрагировали 2 М HCl (40 мл). Водные растворы подщелачивали 2 М Na_2CO_3 (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические растворы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в

вакууме. Остаток растворяли в смеси CH_2Cl_2 и 2 н. метанольного аммиака (10:1, 10 мл) и раствор фильтровали через набивку диоксида кремния. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением масла, которое затем кристаллизовалось. После растирания с изогексаном и диэтиловым эфиром (1:1, 5 мл) и сбора полученного твердого вещества фильтрованием получали указанное в заголовке соединение (1,093 г, 92%) в виде желтого кристаллического твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.23 (2H, dd), 2.27 (3H, s), 2.53 (2H, t), 2.93 (2H, d), 3.87 (3H, s), 5.27 (2H, s), 5.42-5.53 (1H, m), 6.65 (1H, s), 7.23 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 264.

Промежуточное соединение 4: 4-Бром-2-метокси-5-нитроанилин

85%-ную серную кислоту получали путем осторожного добавления 98%-ной серной кислоты (13 мл) ко льду (2 г). Нитрат гуанидина (1,221 г, 10,00 ммоль) добавляли порциями в течение периода времени 10 минут к охлажденной (0-5°C) смеси 4-бром-2-метоксианилина (2,020 г, 10 ммоль) в 85%-ной серной кислоте (15,68 мл, 250,00 ммоль). Полученную темно-голубую смесь перемешивали при 0-5°C в течение 0,75 ч и затем вливали очень медленно в хорошо перемешанную смесь 50%-ного водн. NaOH (40 мл) и льда (120 г). Оранжевый осадок собирали фильтрованием, промывали водой (4 x 50 мл) и сушили на воздухе. Этот материал растворяли в диэтиловом эфире (100 мл) и фильтровали через набивку диоксида кремния. Полученный раствор разбавляли изогексаном и очищали посредством выпарной кристаллизации из смеси диэтиловый эфир/изогексан с получением указанного в заголовке соединения (1,821 г, 74%) в виде оранжевого кристаллического твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 3.90 (3H, s), 5.52 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.32 (1H, s).

Промежуточное соединение 5: 3-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиридин

K_2CO_3 (10,60 г, 76,68 ммоль) при к.т. добавляли к смеси 4-[(*E*)-2-бутоксиэтенил]-2-хлор-5-метилпиримидина (**Промежуточное соединение 6**, 6,95 г, 30,67 ммоль) и йодида 1-аминопиридиния (9,19 г, 41,40 ммоль) в DMF (40 мл). Полученную темно-голубую суспензию перемешивали при к.т. в течение 3 суток (она при этом становилась глубокого красного цвета) и затем нагревали при 110°C в течение 3 ч. Смесь затем охлаждали, разбавляли EtOAc (100 мл) плюс небольшое количество CH_2Cl_2. Этот раствор промывали водой (100 мл) и водный раствор экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (4 x 100 мл) и насыщ. рассолом (50 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в

THF (100 мл) и фильтровали через набивку 30 г диоксида кремния. Элюированный раствор концентрировали в вакууме и остаток промывали CH_3OH при -70°C с получением указанного в заголовке соединения (2,223 г, 30%) в виде бежевого кристаллического твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.53 (3H, s), 7.22 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.53-8.59 (2H, m), 8.70 (1H, s), 8.90 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 245.

Промежуточное соединение 6: 4-[(*E*)-2-Бутоксиэтенил]-2-хлор-5-метилпиримидин

Диацетоксипалладий (0,482 г, 2,15 ммоль) под N_2 добавляли одной порцией к смеси 1-(винилокси)бутана (11,91 мл, 92,02 ммоль), 2,4-дихлор-5-метилпиримидина (5 г, 30,67 ммоль) и триэтиламина (4,51 мл, 32,21 ммоль) в дегазированном полиэтиленгликоле 200 (25 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Смесь затем охлаждали и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 x 75 мл). Объединенные органические растворы сушили ($MgSO_4$), разбавляли гептаном (115 мл) и фильтровали через набивку 75 г диоксида кремния с элюированием смесью 2:1 диэтиловый эфир/гептаны с получением указанного в заголовке соединения (8,62 г, 124%) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки; ^{1}H ЯМР: 0.92 (3H, t), 1.35-1.43 (2H, m), 1.60-1.71 (2H, m), 2.17 (3H, d), 4.06 (2H, t), 5.93 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.33 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 226.

Промежуточное соединение 7: *N'*-[5-Хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-4-метокси-6-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)бензол-1,3-диамин

NaOH (2 M, 1,488 мл, 2,98 ммоль) при к.т. под N_2 добавляли одной порцией к смеси *N'*-{4-[1-(бензолсульфонил)индол-3-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил}-4-метокси-6-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 8**, 283 мг, 0,47 ммоль) в CH_3OH (6 мл). Полученный раствор перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 0,5 ч. Затем добавляли сухой лед и полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток растирали со смесью CH_2Cl_2/CH_3OH (4:1, 20 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. В результате очистки посредством FCC с элюированием 2-10% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (102 мг, 47%) в виде бледно-желтого порошка; ^{1}H ЯМР: 2.30 (3H, s), 2.41 (2H, s), 2.60 (2H, t), 3.02 (2H, d), 3.70 (3H, s), 4.27 (2H, s), 5.73 (1H, s), 6.65 (1H, s), 7.08 (1H, t), 7.17-7.23 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.48 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.41 (1H, d), 8.49 (1H, s), 11.85 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 460.

Промежуточное соединение 8: *N'*-{4-[1-(Бензолсульфонил)индол-3-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил}-4-метокси-6-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)бензол-1,3-диамин

Смесь 4-[1-(бензолсульфонил)индол-3-ил]-5-хлор-*N*-[2-метокси-4-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-5-нитрофенил]пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 9**, 349 мг, 0,47 ммоль), железа (157 мг, 2,82 ммоль) и NH_4Cl (17,60 мг, 0,33 ммоль) в этаноле (9 мл) и воде (3 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Затем добавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и CH_3OH (2 мл) и смесь перемешивали в течение 5 минут и затем фильтровали. Органический раствор промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (396 мг, 140%) в виде зеленой пены, которую использовали без дополнительной очистки. *m/z*: ES^+ MH^+ 601.

Промежуточное соединение 9: 4-[1-(Бензолсульфонил)индол-3-ил]-5-хлор-*N*-[2-метокси-4-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-5-нитрофенил]пиримидин-2-амин

Смесь 1-(бензолсульфонил)-3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)индола (**Промежуточное соединение 10**, 384 мг, 0,95 ммоль), моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты (271 мг, 1,43 ммоль) и 2-метокси-4-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-5-нитроанилина (**Промежуточное соединение 3**, 250 мг, 0,95 ммоль) кипятили с обратным холодильником в 2-пентаноле (12 мл) под N_2 в течение 24 ч. Затем добавляли дополнительное количество моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты (0,090 г, 0,48 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение дополнительных 6 ч. Смесь затем концентрировали в вакууме и полученный остаток растворяли в смеси CH_2Cl_2, CH_3OH и EtOAc (10 мл, 3 мл и 3 мл). Этот раствор концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате очистки посредством FCC с элюированием 4-10% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (415 мг, 56%) в виде желтой пены; ^1H ЯМР: 2.29 (1.95H, s), 2.52 (0.7H, m), 2.73 (2.6H, s), 3.18 (1.4H, m), 3.57 (2H, s), 3.96 (3H, s), 5.68 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.11 (1.3H, d), 7.26 (1H, m), 7.44 (1H, m), 7.49 (1.3H, d), 7.64 (2H, t), 7.73 (1H, m), 8.01 (1H, d), 8.07-8.15 (2H, m), 8.19 (1H, d), 8.64 (2H, d), 8.70 (1H, s), 8.97 (1H, s); (спектр представляется демонстрирующим смесь ротамеров, что проистекает в силу ограниченного вращения связей внутри молекулы) *m/z*: ES^+ MH^+ 631.

Промежуточное соединение 10: 1-(Бензолсульфонил)-3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)индол

трет-Бутоксид натрия (529 мг, 5,50 ммоль) при к.т. под N_2 добавляли порциями в течение периода времени 2 минуты к смеси 3-(2,5-дихлор-пиримидин-4-ил)-1*H*-индола (**Промежуточное соединение 11**, 1,321 г, 5,0 ммоль) и бензолсульфонилхлорида (0,645 мл, 5,00 ммоль) в DMF (30 мл). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество бензолсульфонилхлорида (0,064 мл, 0,50 ммоль) и *трет*-бутоксида натрия (0,053 г, 0,055 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение дополнительных 0,25 ч. Реакцию гасили посредством добавления CH_3OH (6 мл) и нейтрализовали путем добавления пеллет твердого CO_2 до достижения величины pH, равной 7. Растворитель затем удаляли в вакууме и полученный остаток растворяли в CH_2Cl_2 (100 мл). Этот раствор фильтровали через набивку 20 г диоксида кремния и элюировали раствором разбавленного изогексана (50 мл). Этот раствор концентрировали в вакууме с получением объема 70 мл и затем охлаждали. Полученный кристаллический осадок собирали фильтрованием, промывали смесью изогексан/CH_2Cl_2 (4:1, 50 мл) и сушили посредством аспирации с получением указанного в заголовке соединения (923 мг, 46%) в виде не совсем белого кристаллического твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки; ^{1}H ЯМР: 7.39-7.53 (2H, m), 7.64 (2H, t), 7.75 (1H, t), 8.04 (1H, d), 8.11-8.17 (2H, m), 8.28 (1H, d), 8.79 (1H, s), 9.00 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 404.

Промежуточное соединение 11: 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1*H*-индол

CH_3MgBr (3,2 M в 2-метилтетрагидрофуране, 3,37 мл, 10,79 ммоль) при 0°C добавляли по каплям в течение 10 минут к раствору индола (1,28 г, 10,79 ммоль) в THF (6 мл). Раствор затем перемешивали при 0-2°C в течение 0,5 ч. Затем по каплям добавляли 2,4,5-трихлорпиримидин (1 г, 5,40 ммоль), что привело к получению желтого раствора. Ледяную баню удаляли, затем раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, получая красный раствор. Смесь нагревали до 60°C и затем перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч. Смесь затем охлаждали до к.т. и по каплям добавляли уксусную кислоту (634 мкл, 11,06 ммоль). Добавляли воду (9,90 мл) и THF (2 мл), затем смесь перемешивали в течение 20 минут при 60°C, получая двухфазный раствор. Слои разделяли и к органическому раствору добавляли гептан (11 мл), что приводило к кристаллизации твердого вещества. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали гептаном (2 мл) и сушили в вакуумной печи с получением указанного в

заголовке соединения (1,015 г, 66%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 7.24-7.32 (2H, m), 7.55-7.58 (1H, m), 8.52-8.55 (1H, m), 8.71-8.73 (2H, m), 12.24 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 264, 266.

Промежуточное соединение 12 : *N'*-[4-(1*H*-Индол-3-ил)-5-метилпиримидин-2-ил]-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензол-1,3-диамин

Смесь 4-(1*H*-индол-3-ил)-*N*-[2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил]-5-метилпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 13**, 157 мг, 0,33 ммоль), железа (111 мг, 1,99 ммоль) и NH_4Cl (12,41 мг, 0,23 ммоль) кипятили с обратным холодильником в этаноле (6 мл) и воде (2 мл) в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали и концентрировали в вакууме с получением густой суспензии. Затем добавляли CH_2Cl_2 (100 мл) и CH_3OH (10 мл) и смесь перемешивали в течение 0,25 ч, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали CH_2Cl_2 (50 мл) и CH_3OH (5 мл) и объединенные органические растворы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1-5% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (113 мг, 77%) в виде бледно-желтой сухой пленки; *m/z*: ES^+ MH^+ 444,53.

Промежуточное соединение 13: 4-(1*H*-Индол-3-ил)-*N*-[2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил]-5-метилпиримидин-2-амин

Смесь 2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитроанилина (**Промежуточное соединение 14**, 204 мг, 0,77 ммоль), моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты (291 мг, 1,53 ммоль) и 3-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1*H*-индола (**Промежуточное соединение 17**, 192 мг, 0,77 ммоль) нагревали при 120°C в 2-пентаноле (15 мл) в течение 24 ч, получая темно-коричневую суспензию. Смесь затем концентрировали в вакууме и полученный остаток растворяли в смеси CH_2Cl_2 и CH_3OH (50 мл и 5 мл) и этот раствор концентрировали на диоксиде кремния в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1-5% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (157 мг, 43%) в виде оранжевой смолы; *m/z*: ES^+ MH^+ 474,24.

Промежуточное соединение 14: 2-Метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитроанилин

трет-Бутил-*N*-[2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил]карбамат (**Промежуточное соединение 15**, 1,4 г, 3,82 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл) и затем добавляли TFA (5 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. и затем

концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в CH_3OH, абсорбировали на колонке SCX, промывали CH_3OH и элюировали метанольным аммиаком. Фракции, которые содержали продукт, объединяли и концентрировали. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1,5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (0,6 г, 59%) в виде оранжевого масла, которое кристаллизовалось при стоянии; ^{1}H ЯМР: 2.22 (3H, s), 2.39-2.47 (4H, m), 2.87-2.97 (4H, m), 3.88 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.20 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 267,5.

Промежуточное соединение 15: *трет*-бутил-*N*-[2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил]карбамат

2-Метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитробензойную кислоту (**Промежуточное соединение 16**, 1,5 г, 5,08 ммоль) суспендировали в смеси *трет*-бутанола (20 мл) и DIPEA (1,318 мл, 7,62 ммоль) и затем добавляли дифенилфосфорилазид (1,642 мл, 7,62 ммоль). Смесь затем кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в EtOAc, промывали насыщ. $NaHCO_3$, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 2% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (1,45 г, 78%) в виде оранжевого масла которое кристаллизовалось при стоянии; ^{1}H ЯМР: 1.45 (9H, s), 2.23 (3H, s), 2.41-2.49 (4H, m), 2.99-3.07 (4H, m), 3.92 (3H, s), 6.74 (1H, s), 8.24-8.32 (2H, m); *m/z*: ES^+ MH^+ 367,3.

Промежуточное соединение 16: 2-Метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитробензойная кислота

1-Метилпиперазин (0,962 мл, 8,67 ммоль) добавляли к суспензии 2-метокси-4,5-динитробензойной кислоты (2,0 г, 8,26 ммоль) в воде (5 мл). Смесь нагревали при 50°C в течение 1,5 ч, затем при 75°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительно 0,5 эквивалента 1-метилпиперазина и смесь нагревали в течение ночи. Смесь затем оставляли охлаждаться и выстаиваться. Образовывалось кристаллическое твердое вещество, которое собирали фильтрованием, промывали водой и затем сушили на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (1,87 г, 77%) в виде желтого кристаллического твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.25 (3H, s), 2.45-2.49 (4H, m), 3.13-3.21 (4H, m), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 8.32 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 296,5.

Промежуточное соединение 17: 3-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1*H*-индол

CH_3MgBr (3,2 М в 2-метилтетрагидрофуране, 3,76 мл, 12,02 ммоль) при 0°С добавляли по каплям в течение 10 минут к раствору индола (1,42 г, 12,02 ммоль) в THF (4,9 мл). Раствор затем перемешивали при 0-2°С в течение 0,5 ч. Затем к раствору по каплям добавляли раствор 2,4-дихлор-5-метилпиримидина (1 г, 6,01 ммоль) в THF (3 мл). Ледяную баню затем удаляли, затем раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем при 60°С в течение 21 ч. Все еще при 60°С по каплям добавляли уксусную кислоту (708 мкл, 12,32 ммоль), затем воду (10 мл). Полученную двухфазную суспензию перемешивали при 60°С в течение 0,5 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой (5 мл) и сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения (805 мг, 50%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.49 (3H, s), 7.20-7.28 (2H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 8.20 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.51-8.54 (1H, m), 12.10 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 244.

Промежуточное соединение 18: *N*-(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-6-метоксибензол-1,3-диамин

Смесь 5-хлор-*N*-{4-[(3R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил}-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 19**, 145 мг, 0,28 ммоль), железа (95 мг, 1,71 ммоль) и NH_4Cl (11,4 мг, 0,21 ммоль) кипятили с обратным холодильником в этаноле (6 мл) и воде (2 мл) в течение 1,5 ч. Смесь затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растирали в течение 15 минут, используя 10% CH_3OH в CH_2Cl_2 (15 мл), и смесь затем фильтровали. Остатки снова растирали, используя 10% CH_3OH в CH_2Cl_2 (15 мл), и смесь фильтровали. Объединенные фильтраты промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 2% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (112 мг, 82%) в виде желтой смолы; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 1.83-1.96 (1H, m), 2.08-2.23 (1H, m), 2.30 (6H, s), 2.82-2.92 (1H, m), 2.99-3.13 (2H, m), 3.17-3.28 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.84 (3H, s), 6.72 (1H, s), 6.96 (1H, td), 7.38 (1H, ddd), 7.52 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.55-8.60 (1H, m), 8.65 (1H, dd), 8.94 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 479,5.

Промежуточное соединение 19: 5-Хлор-*N*-[4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил]-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амин

Дигидрохлорид (3*R*)-*N*,*N*-диметилпирролидин-3-амина (90 мг, 0,48 ммоль) добавляли к суспензии 5-хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 20**, 200 мг, 0,48 ммоль) и DIPEA (0,250 мл, 1,45 ммоль) в DMA (3 мл). Эту смесь нагревали при 140°C в условиях микроволнового излучения в течение 0,5 ч. Смесь затем разбавляли CH_3OH и абсорбировали на колонке SCX, промывали CH_3OH и элюировали 1:1 метанольного аммиака в CH_2Cl_2. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1,5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (149 мг, 61%) в виде оранжевой пены; ^{1}H ЯМР: 1.76-1.89 (1H, m), 2.14-2.25 (7H, m), 2.69-2.84 (1H, m), 3.12-3.27 (3H, m), 3.41-3.53 (1H, m), 3.89 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.13 (1H, td), 7.26-7.38 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.40-8.43 (2H, m), 8.73 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.95 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 509,5.

Промежуточное соединение 20: 5-Хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-пиразоло[1,5-*a*]-пиридин-3-илпиримидин-2-амин

Смесь 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиридина (**Промежуточное соединение 21**, 1,4 г, 5,28 ммоль), 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина (**Промежуточное соединение 23**, 1,032 г, 5,55 ммоль) и моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты (1,105 г, 5,81 ммоль) нагревали при 125°C в 2-пентаноле (40 мл) в течение 18 ч. Смесь затем охлаждали и твердое вещество собирали фильтрованием. Твердое вещество промывали CH_3OH и диэтиловым эфиром и затем сушили на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (1,73 г, 79%) в виде желтого порошка; ^{1}H ЯМР: 3.98 (3H, s), 7.16 (1H, td), 7.33-7.48 (2H, m), 8.49 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.66 (1H, d), 8.86 (1H, d), 8.90 (1H, s), 8.96 (1H, s).

Промежуточное соединение 21: 3-(2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиридин

K_2CO_3 (20,82 г, 150,65 ммоль) и KOH (16,91 г, 301,31 ммоль) при к.т. добавляли одной порцией к смеси (*E*)-4-(2-бутоксивинил)-2,5-дихлорпиримидина (**Промежуточное соединение 22**, 74,46 г, 301,31 ммоль) и йодида 1-аминопиридиния (66,9 г, 301,31 ммоль) в DMSO (1,415 л). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч и затем при 90°C в течение 4 ч. После охлаждения смесь разбавляли водой (5 л) и перемешивали в течение 0,5 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой (5 л). В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-

20% EtOAc в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром получали указанное в заголовке соединение (16,2 г, 20%) в виде твердого вещества кремового цвета; ^{1}H ЯМР: 7.29 (1H, td), 7.74 (1H, ddd), 8.58 (1H, dt), 8.82 (1H, s), 8.98 (1H, dt), 9.10 (1H, s). *m/z*: ES^+, MH^+ 264,89.

Промежуточное соединение 22 : 4-[(*E*)-2-Бутоксиэтенил]-2,5-дихлорпиримидин

Дегазированный 1,4-диоксан (600 мл) под N_2 добавляли к ацетату палладия(II) (4,80 г, 21,37 ммоль). Затем добавляли н-бутилвиниловый эфир (275 мл, 2,137 моль), 2,4,5-трихлорпиримидин (200 г, 1,069 моль) и DIPEA (194 мл, 1,122 моль). Смесь нагревали до 80°C в течение 22,5 ч и затем охлаждали до 30°C. Затем добавляли ацетат палладия (2,40 г, 10,68 ммоль), н-бутилвиниловый эфир (138 мл, 1,068 моль) и DIPEA (97 мл, 561 ммоль). Смесь затем нагревали до 80°C в течение 4 ч и затем оставляли охлаждаться до к.т. в течение ночи. Смесь затем добавляли к воде (2 л) и затем добавляли насыщ. рассол (2 л). Фазы разделяли и водный раствор экстрагировали метил-*трет*-бутиловым эфиром (2 x 1 л). Объединенные органические растворы промывали водой с получением эмульсии, которую не разделяли. Все вместе фильтровали и две фазы затем разделяли. Органический раствор сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением коричневого масла (240 г). Этот материал делили на две партии и каждую очищали посредством FCC с элюированием 0-100% гептана в CH_2Cl_2 с получением указанного в заголовке соединения (130 г, 49%) в виде желтого масла;^{1}H ЯМР: 0.89-0.97 (3H, t), 1.33-1.45 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 4.13 (2H, t), 6.08 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.64 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 247,41.

Промежуточное соединение 23 : 4-Фтор-2-метокси-5-нитроанилин

4-Фтор-2-метоксианилин (2,4 г, 17,00 ммоль) добавляли порциями к концентрированной H_2SO_4 (15 мл), которую охлаждали в бане лед/вода, и где в процессе добавления температуру поддерживали ниже 15°C. Смесь перемешивали до тех пор, пока не растворялось все твердое вещество, которое образовалось. Порциями добавляли KNO_3 (0,815 мл, 17,00 ммоль) так, чтобы температура поддерживалась ниже 10°C. Смесь перемешивали в течение ночи и затем вливали в смесь лед/вода. Смесь подщелачивали концентрированным NH_4OH. Полученное твердое вещество отфильтровывали и затем растворяли в CH_2Cl_2, промывали водой, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали на диоксиде кремния. В результате очистки посредством FCC с элюированием 50-0% гептана в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение

(2,450 г, 77%) в виде желтого кристаллического твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 3.91 (3H, s), 5.21 (2H, s), 7.03 (1H, d), 7.35 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 187,4.

Промежуточное соединение 24: *N*-(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-6-метоксибензол-1,3-диамин

Смесь 5-хлор-*N*-[4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофенил]-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 25**, 265 мг, 0,54 ммоль), железа (179 мг, 3,21 ммоль) и NH_4Cl (20,05 мг, 0,37 ммоль) кипятили с обратным холодильником в этаноле (6 мл) и воде (2 мл) в течение 1 ч. Неочищенный продукт очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX. Целевой продукт элюировали из колонки, используя 7 М метанольный аммиак, и соответствующие фракции концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (235 мг, 94%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки; ^{1}H ЯМР: 2.13 (6H, s), 3.07 (1H, s), 3.50 (2H, t), 3.66 (3H, s), 4.00 (3H, t), 4.05 (2H, s), 6.28 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.10 (1H, t), 7.3-7.39 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.80 (1H, d), 8.93 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 465,25.

Промежуточное соединение 25: 5-Хлор-*N*-[4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофенил]-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амин

DIPEA (0,341 мл, 1,96 ммоль) добавляли к смеси 5-хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 20**, 254 мг, 0,61 ммоль) и дигидрохлорида *N*,*N*-диметилазетидин-3-амина (**Промежуточное соединение 26**, 106 мг, 0,61 ммоль) в DMA (4 мл) и смесь нагревали до 100ºC в течение 0,5 ч. Затем добавляли дополнительное количество *N*,*N*-диметилазетидин-3-амина (35 мг, 0,19 ммоль) и смесь нагревали при 100ºC в течение дополнительных 2 ч и затем оставляли при к.т. в течение ночи. Смесь очищали непосредственно посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX. Целевой продукт элюировали из колонки, используя 7 М метанольный аммиак, и концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-4% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (310 мг, 102%) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки; ^{1}H ЯМР: 2.14 (6H, s), 3.08-3.18 (1H, m), 3.76 (2H, dd), 3.89 (3H, s), 4.02-4.11 (2H, m), 6.28 (1H, s), 7.12 (1H, td), 7.30-7.39 (1H, m), 8.12

(1H, s), 8.37 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.83 (1H, d), 8.94 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 495,56.

Промежуточное соединение 26: соль гидрохлорид *N,N*-диметилазетидин-3-амин

HCl в диэтиловом эфире (200 мл) медленно добавляли к раствору *трет*-бутил-3-диметил-аминоазетидин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 27**, 62 г, 0,31 моль) в диэтиловом эфире (100 мл) и смесь перемешивали в течение 40 минут при к.т. Смесь затем концентрировали в вакууме и полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром с получением указанной в заголовке соли (50 г, 119%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки; ^{1}H ЯМР: 2.66 (6H, s), 4.00-4.05 (2H, m), 4.24-4.28 (m, 1H), 4.34-4.38 (m, 2H).

Промежуточное соединение 27: *трет*-Бутил-3-диметиламиноазетидин-1-карбоксилат

К раствору *N,N*-диметилазетидин-3-амина (**Промежуточное соединение 28**, 100 г, 1,0 моль) и триэтиламина (487 мл, 3,5 моль) в CH_2Cl_2 (500 мл) при 0°C добавляли *трет*-бутил-(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонилкарбонат (326 г, 1,5 моль). Смесь затем перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Смесь затем промывали водой (4 x 500 мл) и органический раствор сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC получали указанное в заголовке соединение (62 г, 31%).

Промежуточное соединение 28: *N,N*-Диметилазетидин-3-амин

1-Хлорэтилкарбонохлоридат (118 г, 0,83 моль) добавляли к раствору 1-бензгидрил-*N,N*-диметилазетидин-3-амина (**Промежуточное соединение 29**, 200 г, 0,75 моль) в дихлорэтане (1 л) и смесь кипятили с обратным холодильником при 100°C в течение 2 ч. Смесь затем концентрировали в вакууме и полученный остаток растворяли в CH_3OH (1 л) и эту смесь кипятили с обратным холодильником при 90°C в течение 2 ч. Смесь затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Промежуточное соединение 29: 1-Бензгидрил-*N,N*-диметилазетидин-3-амин

Водный диметиламин (1 л, 33%) добавляли к раствору (1-бензгидрилазетидин-3-ил)метансульфоната (**Промежуточное соединение 30**, 260 г, 0,82 моль) в CH_3CN (1 л) и смесь кипятили с обратным холодильником при 100°C в течение ночи. Смесь затем охлаждали и растворитель удаляли в вакууме. Смесь распределяли между водой (300 мл) и CH_2Cl_2 (300 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 500

мл). Объединенные органические растворы сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC получали указанное в заголовке соединение (200 г, 92%) в виде коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение 30: (1-Бензгидрилазетидин-3-ил) метансульфонат

Раствор метансульфонилхлорида (115 г, 1,01 моль) в CH_2Cl_2 (500 мл) при 0°C добавляли по каплям к раствору 1-бензгидрилазетидин-3-ола (**Промежуточное соединение 31**, 200 г, 0,84 моль) и триэтиламина (119 г, 1,17 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 л) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением водного $NaHCO_3$. Фазы разделяли и водный раствор экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 500 мл). Объединенные органические растворы сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (260 г, 98%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 31: 1-Бензгидрилазетидин-3-ол

DIPEA (129 г, 1 моль) при 0°C добавляли к раствору 1-(бензгидриламино)-3-хлорпропан-2-ола (**Промежуточное соединение 32**, 276 г, 1 моль) в этаноле (2 л), затем смесь кипятили с обратным холодильником при 90°C в течение ночи. Смесь затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (179 г, 75%) которое могло быть перекристаллизовано из ацетона и петролейного эфира.

Промежуточное соединение 32: 1-(Бензгидриламино)-3-хлорпропан-2-ол

2-(Хлорметил)оксиран (92 г, 1 моль) при 0°C добавляли по каплям к раствору дифенил-метанамина (183 г, 1 моль) в CH_3OH (1 л), затем смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (201 г, 73%), которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Промежуточное соединение 33: N^4-(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-N^1-(2-диметиламиноэтил)-5-метокси-N^1-метилбензол-1,2,4-триамин

Раствор NH_4Cl (45 мг, 0,85 ммоль) в воде (10 мл) добавляли одной порцией к перемешиваемой смеси *N*-(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-*N'*-(2-диметиламиноэтил)-2-метокси-*N'*-метил-5-нитробензол-1,4-диамина (**Промежуточное соединение 34**, 600 мг, 1,21 ммоль) и железа (405 мг, 7,24 ммоль) в этаноле (30 мл). Полученную смесь перемешивали при 105°C в течение 3 ч. Смесь

затем концентрировали в вакууме и полученный остаток смешивали с DMF (10 мл) и очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX. Целевой продукт элюировали из колонки, используя 0,35 М метанольный аммиак в CH_2Cl_2, и чистые фракции концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (530 мг, 94%) в виде коричневой смолы; ^{1}H ЯМР: 2.16 (6H, d), 2.38 (2H, t), 2.66 (3H, d), 2.92 (2H, t), 3.66 (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.27-7.4 (1H, m), 8.38 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.83 (1H, d), 8.95 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 467.

Промежуточное соединение 34: *N*-(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-*N'*-(2-диметиламиноэтил)-2-метокси-*N'*-метил-5-нитробензол-1,4-диамин

N,*N*,*N'*-Триметилэтилендиамин (0,188 мл, 1,45 ммоль) добавляли к смеси 5-хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 20**, 500 мг, 1,21 ммоль) и DIPEA (0,250 мл, 1,45 ммоль) в DMA (5 мл) и смесь нагревали при 140°C в условиях микроволнового излучения в течение 0,5 ч. Смесь затем разбавляли CH_3OH и абсорбировали на колонке SCX. Колонку промывали CH_3OH и элюировали смесью 1:1 метанольного аммиака в CH_2Cl_2. Соответствующие фракции концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (624 мг, 104%) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки; ^{1}H ЯМР: 2.17 (6H, d), 2.89 (3H, d), 3.87-3.93 (3H, m), 6.84 (1H, s), 7.14 (1H, td), 7.31-7.38 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.69 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.95 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 497.

Промежуточное соединение 35: 4-[(3a*R*,6a*R*)-5-Метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,2-*c*]пиррол-1-ил]-*N*-(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-6-метоксибензол-1,3-диамин

Смесь *N*-[4-[(3a*R*,6a*R*)-5-метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,2-*c*]пиррол-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил]-5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 36**, 155 мг, 0,30 ммоль), железа (100 мг, 1,79 ммоль) и NH_4Cl (11,2 мг, 0,21 ммоль) в этаноле (12 мл) и воде (4 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали и фильтровали через декалит (тип диатомовой земли) и фильтрат концентрировали в вакууме с получением коричневой смолы. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (105 мг,

72%) в виде смолы; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 1.76-1.80 (1H, m), 2.03-2.20 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.48 (1H, dd), 2.59-2.63 (2H, m), 2.76-2.98 (2H, m), 3.46 (1H, dt), 3.78 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.07-4.10 (1H, m), 6.73 (1H, s), 6.94 (1H, td), 7.36 (1H, ddd), 7.51 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.54 (1H, d), 8.65 (1H, d), 8.93 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 491,29.

Промежуточное соединение 36 : *N*-{4-[(3a*R*,6a*R*)-5-Метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,2-*c*]-пиррол-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил}-5-хлор-4-пиразоло-[1,5-*a*]пиридин-3-ил-пиримидин-2-амин

(3a*R*,6a*R*)-5-Метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидро-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиррол (**Промежуточное соединение 37**, 91 мг, 0,72 ммоль) добавляли к смеси 5-хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 20**, 250 мг, 0,60 ммоль) и DIPEA (0,334 мл, 1,93 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (3 мл) и смесь нагревали при 140ºC в условиях микроволнового излучения в течение 0,5 ч. Смесь затем абсорбировали на диоксиде кремния. В результате очистки посредством FCC с элюированием 2% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали материал, который концентрировали в вакууме и растворяли в CH_3OH. Полученный раствор абсорбировали на колонке SCX и колонку промывали CH_3OH, затем элюировали 7 н. метанольным аммиаком. Соответствующие фракции концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (155 мг, 49%) в виде оранжевого/красного смолистого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: (CDCl3) 1.89 (1H, dd), 2.04-2.19 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.30-2.39 (1H, m), 2.40-2.57 (2H, m), 2.68 (1H, t), 2.98-3.11 (1H, m), 3.23 (1H, t), 3.51-3.63 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.36-4.48 (1H, m), 6.46 (1H, s), 6.90-7.02 (1H, m), 7.31-7.43 (2H, m), 8.38 (1H, s), 8.48 (1H, dd), 8.53-8.57 (1H, m), 8.82 (1H, s), 8.93 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 521,45.

Промежуточное соединение 37 : (3a*R*,6a*R*)-5-метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидро-1H-пирроло[3,4-*b*]-пиррол

Палладий на углероде (10 г) под N_2 добавляли к раствору (3a*R*,6a*R*)-5-метил-1-[(1*R*)-1-фенилэтил]-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,2-*c*]пиррола (**Промежуточное соединение 38**, 20 г, 0,087 моль) в этаноле (500 мл). Полученную смесь гидрировали при 70ºC/45 фунт-сила на кв. дюйм в течение 24 ч. Смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (10.9 г, 99%) в виде твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.59-1.66 (1H, m), 1.86-1.95 (1H, m), 2.18 (s, 3H), 2.28-2.34 (2H, m), 2.46-2.47 (1H, m), 2.73 (2H, d), 3.00 (2H, m), 3.90 (2H, m).

Промежуточное соединение 38: (3a*R*,6a*R*)-5-Метил-1-[(1*R*)-1-фенилэтил]-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,2-*c*]пиррол

37%-ный водный формальдегид (1,6 л) при к.т. добавляли к раствору (3a*R*,6a*R*)-1-[(1*R*)-1-фенилэтил]-3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-2*H*-пирроло[3,2-*c*]пиррола (**Промежуточное соединение 39**, 108 г, 0,5 моль) в HCOOH (800 мл), затем смесь перемешивали при 70-80°C в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали до 0°C и подщелачивали твердым NaOH до pH приблизительно 13. Эту смесь затем экстрагировали CH_2Cl_2 (2 x 2 л). Объединенные органические растворы концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием градиентом от 2:1 до 1:10 гексаны/EtOAc получали указанное в заголовке соединение (80 г, 70%) в виде красного масла; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 1.36 (3H, d), 1.65 (1H, m), 1.85 (1H, m), 2.22 (3H, m), 2.32 (3H, s), 2.54 (1H, m), 2.68 (2H, m), 2.83 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.40 (1H, m), 7.21-7.33 (5H, m).

Промежуточное соединение 39: (3a*R*,6a*R*)-1-[(1*R*)-1-фенилэтил]-3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-2*H*-пирроло[3,2-*c*]пиррол

Раствор этил-(3a*R*,6a*R*)-1-[(1*R*)-1-фенилэтил]-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,2-*c*]-пиррол-5-карбоксилата (**Промежуточное соединение 40**, 300 г, 1,04 моль) в концентрированной HCl (4 л, 37%) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь затем охлаждали до 0°C и экстрагировали CH_2Cl_2 (1 л x 2). Водный раствор доводили до величины pH, равной 12-13, используя NaOH (твердое вещество). Объединенные органические растворы промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (150 г, 67%) в виде темного масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Промежуточное соединение 40: Этил-(3a*R*,6a*R*)-1-[(1*R*)-1-фенилэтил]-2,3,3a,4,6,6a-гексагидро-пирроло[3,2-*c*]пиррол-5-карбоксилат

Смесь этил-*N*-(2-оксоэтил)-*N*-проп-2-енилкарбамата (**Промежуточное соединение 41**, 466 г, 2,7 моль) и 2-{[(1*R*)-1-фенилэтил]амино}уксусной кислоты (**Промежуточное соединение 43A**, 490 г, 2,7 моль) в толуоле (4 л) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием смесью 10:1 бензин-EtOAc получали указанное в заголовке соединение (300 г, 38%) в

виде красного масла; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 1.10-1.40 (8H, m), 1.55 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.77 (1H, m), 3.20-3.65 (5H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 7.25-7.38 (5H, m).

Промежуточное соединение 41: Этил-*N*-(2-оксоэтил)-*N*-проп-2-енилкарбамат

Раствор этил-*N*-(2,2-диметоксиэтил)-*N*-проп-2-енилкарбамата (**Промежуточное соединение 42**, 1218 г, 2,79 моль) в HCOOH (4,2 л) кипятили с обратным холодильником в течение 0,5 ч. Затем для того, чтобы погасить реакцию, добавляли измельченный лед, смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (2 л x 3). Объединенные органические растворы промывали насыщ. $NaHCO_3$ (3 л), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (480 г, 50%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 1.15-1.32 (3H, m), 3.89-4.00 (4H, m), 4.07-4.16 (2H, m), 5.10 (2H, m), 5.73 (1H, m), 9.53 (1H, s).

Промежуточное соединение 42: Этил-*N*-(2,2-диметоксиэтил)-*N*-проп-2-енилкарбамат

Измельченный KOH (1417 г, 25,3 моль) добавляли порциями к раствору этил-*N*-(2,2-диметоксиэтил)карбамата (**Промежуточное соединение 43**, 1123 г, 6,3 моль) в толуоле (5 л). Затем при к.т. добавляли хлорид бензилтриэтил-аммония (14,0 г, 0,06 моль) и аллилбромид (532 г, 4,4 моль). Смесь затем перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь затем фильтровали и реакционную смесь промывали рассолом (2 л), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1218 г, 89%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 1.23 (3H, s), 3.28 (2H, s), 3.36 (6H, s), 3.92 (2H, d), 4.12 (2H, s), 4.47 (1H, d), 5.08 (2H, d), 5.73 (1H, s).

Промежуточное соединение 43: Этил-*N*-(2,2-диметоксиэтил)карбамат

Раствор NaOH (578,4 г, 14,46 моль) в H_2O (2 л) добавляли к раствору 2,2-диметоксиэтанамина (800 г, 7,6 моль) в толуоле (2 л) и полученную смесь охлаждали до 0°C, используя ледяную баню. Добавляли по каплям этилхлорформиат (825 г, 7,6 моль), поддерживая температуру около 10°C. Смесь затем перемешивали при к.т. в течение ночи. Фазы затем разделяли и водный раствор насыщали твердым NaCl. Этот раствор затем экстрагировали толуолом (1,25 л x 3). Объединенные органические растворы сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,123 кг, 83%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 1.17 (3H, t), 3.14 (2H, s), 3.32 (6H, s), 4.02-4.07 (2H, m), 4.30 (1H, t).

Промежуточное соединение 43A: 2-{[(1*R*)-1-Фенилэтил]амино}уксусная кислота

Метил-2-{[(1*R*)-1-фенилэтил]амино}ацетат (**Промежуточное соединение 44**, 587,0 г, 3,0 моль) кипятили с обратным холодильником в водном KOH (3,36 г, 0,06 моль растворяли в 2,5 л воды) в течение ночи. Фазы затем разделяли и водный раствор промывали EtOAc (3 x 1 л). Объединенные органические растворы концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (490 г, 90%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.48 (3H, d), 2.89 (1H, d), 3.00 (1H, d), 4.20 (1H, m), 7.37-7.43 (5H, m).

Промежуточное соединение 44: Метил-2-{[(1*R*)-1-фенилэтил]амино}ацетат

Метил-2-бромацетат (621 г, 4,1 моль) при к.т. добавляли по каплям к смеси (1*R*)-1-фенилэтанамина (410 г, 3,4 моль) и триэтиламина (377 г, 3,7 моль) в EtOAc (4,5 л). Смесь затем перемешивали при 50-60ºC в течение ночи, затем охлаждали до к.т. Смесь затем промывали водой (800 мл) и рассолом (100 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (587 г, 90%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) □1.29 (3H, d), 3.13-3.24 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.68-3.71 (1H, m), 7.13-7.26 (5H, m).□

Промежуточное соединение 45: *N'*-(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-4-метокси-6-(5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)бензол-1,3-диамин

Смесь 5-хлор-*N*-[2-метокси-4-(5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-нитрофенил]-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 46**, 95 мг, 0,18 ммоль), железа (61 мг, 1,09 ммоль) и NH_4Cl (7,32 мг, 0,14 ммоль) кипятили с обратным холодильником в этаноле (10,5 мл) и воде (3,5 мл) в течение 2 ч. Смесь охлаждали и фильтровали через диатомовую землю (Celite™). Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток растворяли в CH_2Cl_2. Этот раствор промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 2-6% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (30 мг, 34%) в виде коричневой смолы; *m/z*: ES^+ MH^+ 491,5.

Промежуточное соединение 46: 5-Хлор-*N*-[2-метокси-4-(5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-нитрофенил]-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амин

Смесь соли дигидрохлорид 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]октана (**Промежуточное соединение 47**, 400 мг) в смеси CH_3OH/вода абсорбировали на колонке SCX. Колонку промывали CH_3OH и элюировали метанольным аммиаком. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали (внимание: продукт является летучим). Смесь 5-хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 20**, 250 мг, 0,60 ммоль), 5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]октана (91 мг, 0,72 ммоль) и DIPEA (0,365 мл, 2,11 ммоль) в DMA (3 мл) нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 0,5 ч. Смесь затем разбавляли CH_3OH и абсорбировали на колонке SCX. Колонку промывали CH_3OH и элюировали смесью 1:1 метанольного аммиака и CH_2Cl_2. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением твердого вещества. Это твердое вещество суспендировали в CH_3OH, фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением указанного в заголовке соединения (267 мг, 85%) в виде красного твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.63-1.78 (2H, m), 2-2.12 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.69 (2H, t), 3.77 (2H, d), 3.90 (3H, s), 4.13 (2H, d), 6.30 (1H, s), 7.14 (1H, td), 7.34 (1H, t), 8.12 (1H, s), 8.41-8.46 (2H, m), 8.74 (1H, s), 8.86 (1H, d), 8.96 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 521,46.

Промежуточное соединение 47: 5-Метил-2,5-диазаспиро[3.4]октан, соль дигидрохлорид

4 М раствор HCl в EtOAc (120 мл) получали посредством добавления ацетилхлорида (34 мл) к раствору этанола (28 мл) и EtOAc (58 мл). Этот раствор затем добавляли к смеси 2-бензил-5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]октана (**Промежуточное соединение 48**, 48 г, 221,89 ммоль) и $Pd(OH)_2$ (34 г, 20% на углероде) в 1,5 л CH_3OH. Смесь затем перемешивали при 30°C под давлением H_2 55 фунт-сила на кв. дюйм в течение 24 ч. Смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанной в заголовке соли (42,7 г, 96%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР: (d^4-метанол) 1.98-2.11 (2H, m), 2.53 (2H, t), 3.02 (3H, s), 3.38 (2H, t), 4.17 (2H, d), 4.68 (2H, d).

Промежуточное соединение 48: 2-Бензил-5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]октан

Параформальдегид (70,91 г, 787 ммоль) и триэтиламин (119,5 г, 1,18 моль) добавляли к смеси дигидрохлорида 2-бензил-2,5-диазаспиро[3.4]октана (**Промежуточное соединение 49**, 65 г, 236,2 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (700 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч при 10°C. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия

(110,8 г, 1,18 моль) и смесь перемешивали в течение 12 ч при 15°C. Смесь затем фильтровали и осадок на фильтре промывали CH_2Cl_2 (3 x 500 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (500 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (51,1 г, 94%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР: (300 МГц, $CDCl_3$) 1.75 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.64 (2H, d), 3.10 (2H, d), 3.28 (2H, d), 3.66 (2H, s), 7.22-7.62 (5H, m).

Промежуточное соединение 49: Дигидрохлорид 2-бензил-2,5-диазаспиро[3.4]октана

4 М раствор HCl в EtOAc (2 л) добавляли к раствору *трет*-бутил-2-бензил-2,5-диазаспиро[3.4]октан-5-карбоксилата (**Промежуточное соединение 50**, 195 г, 644,8 ммоль) в EtOAc (0,5 л) и смесь перемешивали в течение 12 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали *трет*-бутилметиловым эфиром (2 л) с получением указанной в заголовке соли (170 г, 96%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: (d^4-метанол) 2.04-2.11 (2H, m), 2.41 (2H, t), 3.39 (2H, t), 4.33 (2H, s), 4.81-4.88 (2H, m), 7.49-7.58 (5H, m).

Промежуточное соединение 50: *трет*-Бутил-2-бензил-2,5-диазаспиро[3.4]октан-5-карбоксилат

Раствор CBr_4 (369,5 г, 1,115 моль) в 1 л CH_2Cl_2 при 0°C добавляли по каплям к раствору *трет*-бутил-2-[(бензиламино)метил]-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 51**, 178,5 г, 555 ммоль) и трифенилфосфина (292 г, 1,115 моль) в CH_2Cl_2 (1,8 л). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в смеси CH_3CN (2 л) и триэтиламина (563,5 г, 5,57 моль) и кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 24 ч. Смесь затем концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием смесью 1:1 бензин-EtOAc, получали указанное в заголовке соединение (97,5 г, 58%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР: (300 МГц, $CDCl_3$) 1.47-1.72 (11H, m), 2.30 (2H, m), 3.19 (2H, d), 3.31-3.47 (2H, m), 3.82-4.12 (4H, m), 7.22-7.28 (5H, m).

Промежуточное соединение 51: 2-[(Бензиламино)метил]-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат

Боран-диметилсульфид (170 мл, 1,7 моль) добавляли к раствору *трет*-бутил-2-бензил-3-оксо-2,5-диазаспиро[3.4]октан-5-карбоксилата (**Промежуточное соединение 52**, 179 г, 567 ммоль) в 1,8 л THF и смесь кипятили с обратным холодильником при

80°C в течение 12 ч. Реакцию затем гасили добавлением CH_3OH (1 л) и воды (1,5 л). Фазы затем разделяли и водный раствор экстрагировали EtOAc (3 x 1 л), затем объединенные органические растворы промывали рассолом (3 x 1 л), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (119 г, 66%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 1.47 (10H, m), 1.55-1.78 (3H, m), 2.06 (1H, m), 2.57 (2H, d), 3.17 (1H, m), 3.35 (2H, m), 3.37 (1H, m), 3.75-3.87 (3H, m), 7.23-7.40 (5H, m).

Промежуточное соединение 52: *трет*-Бутил-2-бензил-3-оксо-2,5-диазаспиро[3.4]октан-5-карбоксилат

н-Бутиллитий (268,7 мл, 0,672 ммоль, 2,5 М в гексане) при -70°C под N_2 добавляли к раствору диизопропиламина (70 г, 691,7 ммоль) в сухом THF (1,5 л), затем смесь перемешивали в течение 1 ч при -70°C. Затем по каплям при -70°C добавляли раствор 1-*трет*-бутил-2-метил-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (**Промежуточное соединение 53**, 140 г, 610 ммоль) в безводном THF (360 мл). После перемешивания при -70°C в течение 1 ч по каплям при -70°C добавляли раствор 2-(бензиламино)-ацетонитрила (**Промежуточное соединение 54**, 45,9 г, 305,7 ммоль) в безводном THF (360 мл) в течение периода времени 1 ч. Затем полученную смесь нагревали до к.т., затем перемешивали в течение 12 ч. Затем добавляли насыщ. NH_4Cl (1,5 л) и полученные фазы разделяли. Водный раствор экстрагировали EtOAc (3 x 1 л). Объединенные органические растворы промывали рассолом (3 x 1 л), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC, с элюированием смесью 2:1 петролейный эфир/EtOAc, получали указанное в заголовке соединение (75,5 г, 76%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 1.44 (9H, m), 1.77 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.37 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.40-3.67 (3H, m), 3.95 (1H, m), 4.25-4.89 (1H, m), 7.21-7.36 (5H, m).

Промежуточное соединение 53: 1-*трет*-Бутил-2-метил-пирролидин-1,2-дикарбоксилат

K_2CO_3 (1,1 кг, 8,0 моль) и CH_3I (659 г, 4,65 моль) при к.т. добавляли к раствору 1-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]пирролидин-2-карбоновой кислоты (500 г, 2,32 моль) в DMF (2,5 л) и смесь перемешивали в течение 12 ч, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (2 л) и промывали водой (2 x 1 л), рассолом (1 л), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (417,8 г, 96%) в виде желтого масла; ^{1}H

ЯМР: ($CDCl_3$) 1.37 (9H, m), 1.72-1.84 (3H, m), 2.15 (1H, m), 3.26-3.51 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.17 (1H, m).

Промежуточное соединение 54: 2-(Бензиламино)ацетонитрил

Раствор $ClCH_2CN$ (316 г, 4,19 моль) в EtOAc (200 мл) добавляли по каплям к бензиламину (900 г, 8,40 моль) при интенсивном перемешивании смеси. Смесь осторожно нагревали до 45°C в течение 0,5 ч и белый осадок удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (606 г, 99%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 3.56 (2H, s), 3.94 (2H, s), 7.28-7.40 (5H, m).

Промежуточное соединение 55: *N'*-(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-4-метокси-6-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)бензол-1,3-диамин

Смесь 5-хлор-*N*-[2-метокси-4-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-5-нитрофенил]-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 56**, 470 мг, 0,96 ммоль), железа (320 мг, 5,73 ммоль) и NH_4Cl (35,8 мг, 0,67 ммоль) в этаноле (19 мл) и воде (6,33 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем смесь охлаждали и концентрировали в вакууме с получением густой суспензии, которую растирали с 10% CH_3OH в CH_2Cl_2 (50 мл) в течение 15 минут. Смесь затем фильтровали и к фильтрату добавляли небольшое количество насыщ. $NaHCO_3$. Полученные фазы разделяли и водный раствор экстрагировали 10% CH_3OH в CH_2Cl_2 (50 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 2,5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (387 мг, 88%) в виде желтой пены; ^{1}H ЯМР: 2.31 (3H, s), 2.38-2.44 (2H, m), 2.61 (2H, t), 3.02 (2H, dd), 3.68 (3H, s), 4.33 (2H, d), 5.72-5.76 (1H, m), 6.66 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.14 (1H, td), 7.35-7.43 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.84 (1H, d), 8.96 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 462,5.

Промежуточное соединение 56: 5-Хлор-*N*-[2-метокси-4-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-5-нитрофенил]-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амин

Смесь 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиридина (**Промежуточное соединение 21**, 575 мг, 1,86 ммоль) и 2-метокси-4-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-5-нитроанилина (**Промежуточное соединение 3**, 490 мг, 1,86 ммоль)

перемешивали в THF (30 мл) и охлаждали в бане лед/вода. Затем добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (4,10 мл, 4,10 ммоль, 1 М в THF) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли CH_3OH и смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный материал суспендировали в CH_3OH и смесь фильтровали. Собранное твердое вещество промывали CH_3OH и диэтиловым эфиром и сушили на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (660 мг, 72%) в виде желтого порошка; ^{1}H ЯМР: 2.29 (3H, s), 2.30-2.38 (2H, m), 2.58 (2H, t), 2.97 (2H, dd), 3.96 (3H, s), 5.60-5.68 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.16 (1H, td), 7.36-7.45 (1H, m), 8.49-8.56 (3H, m), 8.87 (1H, d), 8.90 (1H, s), 8.97 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 492,4.

Промежуточное соединение 57: 2-(4-{2-Амино-4-[(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-5-метоксифенил}пиперазин-1-ил)-*N*,*N*-диметилацетамид

Смесь 2-(4-{4-[(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-5-метокси-2-нитрофенил}пиперазин-1-ил)-*N*,*N*-диметилацетамида (**Промежуточное соединение 58**, 0,234 г, 0,41 ммоль), железа (0,139 г, 2,48 ммоль) и NH_4Cl (0,015 г, 0,29 ммоль) в этаноле (10 мл) и воде (3,33 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь затем оставляли охлаждаться до к.т., фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX и с элюированием 1 М метанольным аммиаком получали после концентрирования соответствующих фракций коричневую смолу. В результате дальнейшей очистки посредством FCC с элюированием 0-5% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (0,19 г, 86%) в виде желтой пены; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 2.72 (4H, s), 2.93-3.01 (7H, m), 3.13 (3H, s), 3.27 (2H, s), 3.65-3.83 (2H, m), 3.84 (3H, s), 6.71 (1H, s), 6.96 (1H, td), 7.38 (1H, ddd), 7.55 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.57 (1H, dt), 8.61-8.68 (1H, m), 8.94 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 536,53.

Промежуточное соединение 58: 2-(4-{4-[(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-5-метокси-2-нитрофенил}пиперазин-1-ил)-*N*,*N*-диметилацетамид

DIPEA (0,105 мл, 0,60 ммоль) добавляли к смеси 5-хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 20**, 207 мг, 0,5 ммоль) и *N*,*N*-диметил-2-пиперазин-1-илацетамида (86 мг, 0,50 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (2,5 мл). Смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 1 ч, затем охлаждали до к.т. Смесь

очищали непосредственно посредством ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX и с элюированием 7 М метанольным аммиаком с получением после концентрирования соответствующих фракций неочищенного продукта. Затем в результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (234 мг, 83%) в виде оранжевой пены; ^1H ЯМР: ($CDCl_3$) 2.71-2.78 (4H, m), 2.97 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.11-3.18 (4H, m), 3.26 (2H, s), 3.99 (3H, s), 6.66 (1H, s), 6.97 (1H, td), 7.35-7.42 (1H, m), 7.52 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.56 (1H, d), 8.92 (1H, s), 9.02 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 566,52.

Промежуточное соединение 59: (*S*)-*трет*-Бутил-*N*-[1-(4-{2-амино-4-[(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]-пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-5-метоксифенил}пиперазин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамат

Смесь (*S*)-*трет*-бутил-*N*-[1-(4-{4-[(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]-5-метокси-2-нитрофенил}пиперазин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]карбамата (**Промежуточное соединение 60**, 100 мг, 0,15 ммоль), железа (51,4 мг, 0,92 ммоль) и NH_4Cl (5,74 мг, 0,11 ммоль) кипятили с обратным холодильником в этаноле (3 мл) и воде (1 мл) в течение 1 ч. В результате очистки посредством ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX и с элюированием 7 М метанольным аммиаком получали материал, который дополнительно очищали посредством FCC с элюированием 0-5% CH_3OH в CH_2Cl_2 с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 68%) в виде желтого твердого вещества; *m/z*: ES^+ MH^+ 622,58.

Промежуточное соединение 60: (*S*)-*трет*-Бутил-*N*-[1-(4-{4-[(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илил-пиримидин-2-ил)амино]-5-метокси-2-нитрофенил}-пиперазин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил]-карбамат

DIPEA (0,105 мл, 0,60 ммоль) добавляли к смеси 5-хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 20**, 207 мг, 0,5 ммоль) и (*S*)-*трет*-бутил 1-оксо-1-(пиперазин-1-ил)пропан-2-илкарбамата (129 мг, 0,50 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (2,5 мл). Смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 1 ч, затем охлаждали до к.т. Смесь очищали непосредственно посредством ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX и с элюированием 7 М метанольным аммиаком с получением неочищенного материала. Затем в результате очистки посредством FCC с

элюированием 0-5% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (110 мг, 34%) в виде твердого вещества/смолы; *m/z*: ES^+ MH^+ 552,59.

Промежуточное соединение 61: *N*-(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-4-[(3*S*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-6-метоксибензол-1,3-диамин

Смесь 5-хлор-*N*-[4-[(3*S*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил]-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 62**, 295 мг, 0,58 ммоль), железа (194 мг, 3,48 ммоль) и NH_4Cl (23 мг, 0,43 ммоль) кипятили с обратным холодильником в этаноле (12 мл) и воде (4 мл) в течение 1,5 ч. Смесь затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали в 10%-ном CH_3OH в CH_2Cl_2 (25 мл) в течение 15 минут и затем фильтровали. Остатки растирали снова с 10%-ным CH_3OH в CH_2Cl_2 (25 мл) и фильтровали. Объединенные фильтраты промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 2% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (260 мг, 94%) в виде желтой смолы; ^{1}H ЯМР: 1.73-1.86 (1H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 2.20 (6H, s), 2.81-2.91 (1H, m), 2.92-3.05 (2H, m), 3.16 (1H, dd), 3.2-3.27 (1H, m), 3.67 (3H, s), 4.25 (2H, d), 6.71 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.12 (1H, td), 7.3-7.37 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.38-8.46 (2H, m), 8.82 (1H, dt), 8.94 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 479,5.

Промежуточное соединение 62: 5-Хлор-*N*-{4-[(3*S*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил}-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амин

(3*S*)-*N*,*N*-диметилпирролидин-3-амин (0,092 мл, 0,72 ммоль) добавляли к суспензии 5-хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 20**, 250 мг, 0,60 ммоль) и DIPEA (0,125 мл, 0,72 ммоль) в DMA (3 мл) и смесь нагревали при 140°C в условиях микроволнового излучения в течение 0,5 ч. Смесь затем разбавляли CH_3OH и абсорбировали на колонке SCX. Колонку промывали CH_3OH и затем элюировали смесью 1:1 7 М метанольного аммиака и CH_2Cl_2. Соответствующие фракции концентрировали и в результате дополнительной очистки посредством FCC с элюированием 2% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 98%) в виде оранжевой пены; ^{1}H ЯМР: 1.75-1.95 (1H, m), 2.09-2.30 (7H, m), 2.72-2.87 (1H, m), 3.11-3.27 (3H, m), 3.42-3.56 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.57 (1H, s),

7.13 (1H, t), 7.26-7.41 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.28-8.50 (2H, m), 8.67 (1H, s), 8.84 (1H, d), 8.95 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 509,5.

Промежуточное соединение 63: *N'*-(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензол-1,3-диамин

Смесь 5-хлор-*N*-[2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил]-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 64**, 775 мг, 1,57 ммоль), железа (525 мг, 9,40 ммоль) и NH_4Cl (62,8 мг, 1,17 ммоль) кипятили с обратным холодильником в этаноле (21 мл) и воде (7 мл) в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали и фильтровали через диатомовую землю (Celite™). Фильтрат концентрировали в вакууме и затем растворяли в CH_2Cl_2. Этот раствор промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 2-6% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (480 мг, 66%) в виде коричневой смолы; ^1H ЯМР: 2.26 (3H, s), 2.52 (4H+DMSO, m), 2.89 (4H, t), 3.68 (3H, s), 4.35 (2H, d), 6.73 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.13 (1H, td), 7.28-7.39 (1H, m), 8.38 (1H, d), 8.39-8.46 (2H, m), 8.82 (1H, d), 8.95 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 465,5.

Промежуточное соединение 64: 5-Хлор-*N*-[2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил]-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амин

1-Метилпиперазин (0,267 мл, 2,41 ммоль) добавляли к суспензии 5-хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 20**, 500 мг, 1,21 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (6 мл). Смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 1 ч. Смесь затем загружали на клонку SCX и колонку промывали CH_3OH. Колонку затем элюировали 2 М метанольным аммиаком и соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме. В результате дополнительной очистки посредством FCC с элюированием 0-10% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (596 мг, 100%) в виде оранжевой пены; ^1H ЯМР: ($CDCl_3$) 2.37 (3H, s), 2.57-2.68 (4H, m), 3.08-3.14 (4H, m), 4.00 (3H, s), 6.64 (1H, s), 6.98 (1H, t), 7.34-7.43 (1H, m), 7.53 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.53-8.6 (1H, m), 8.93 (1H, s), 9.04 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 495.

Промежуточное соединение 65: 2-{[5-Амино-2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амино}-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-5-карбонитрил

Смесь *N'*-(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 63**, 157 мг, 0,34 ммоль), цинка (2,209 мг, 0,03 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (30,9 мг, 0,03 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина ('XPhos', 32,2 мг, 0,07 ммоль) и дицианоцинка (23,8 мг, 0,20 ммоль) помещали в реакционную пробирку под N_2 и затем добавляли дегазированный DMA (0,9 мл). Полученную суспензию перемешивали до 95°C в течение 1,5 ч. Смесь затем разбавляли EtOAc и промывали пять раз водой, затем рассолом. Раствор затем сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром. Твердое вещество затем растворяли в смеси CH_2Cl_2 и CH_3OH и раствор оставляли проходить через картридж stratospheres SPE PL-Thiol MP SPE (доступен от Polymer Laboratories) под действием силы тяжести. Полученный раствор концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (87 мг, 57%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: (100°C) □2.28 (3H, s), 2.49-2.58 (4H, m), 2.90-2.98 (4H, m), 3.70 (3H, s), 4.28 (2H, br s), 6.77 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.14 (1H, t), 7.37 (1H, t), 8.37 (1H, d), 8.55 (1H, s), 8.78 (1H, d), 8.85 (1H, s), 8.92 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 456,4.

Промежуточное соединение 66: *N'*-[4-(1*H*-Индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензол-1,3-диамин

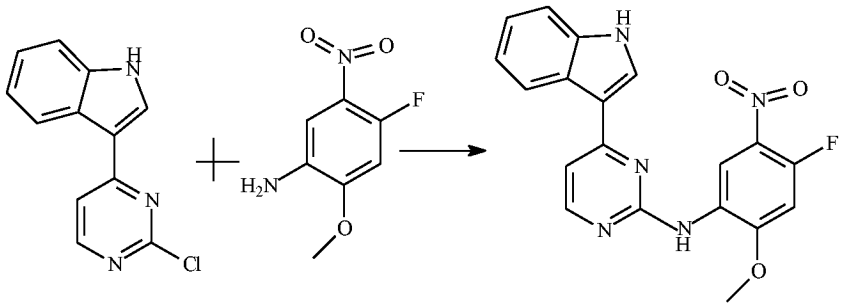
Раствор NH_4Cl (0,021 г, 0,38 ммоль) в воде (3 мл) добавляли одной порцией к перемешиваемой суспензии 4-(1*H*-индол-3-ил)-*N*-[2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил]пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 67**, 0,235 г, 0,51 ммоль) и железа (0,171 г, 3,07 ммоль) в этаноле (9 мл) и смесь перемешивали при 105°C в течение 18 ч. Смесь затем концентрировали в вакууме и полученный остаток растворяли в DMF (20 мл). В результате очистки посредством ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX с элюированием 0,35 М метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и концентрированием соответствующих фракций получали указанное в заголовке соединение (0,206 г, 94%) в виде желтого твердого вещества; *m/z*: ES^+ MH^+ 430,51.

Промежуточное соединение 67: 4-(1*H*-Индол-3-ил)-*N*-[2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил]пиримидин-2-амин

Смесь 1-метилпиперазина (148 мг, 1,48 ммоль), *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 68**,

224 мг, 0,59 ммоль) и трифторэтанола (5 мл) герметично закрывали в пробирке для микроволновой обработки и нагревали в условиях микроволнового излучения до 120°C в течение 1 ч и затем охлаждали до к.т. Смесь затем концентрировали в вакууме. В результате растирания полученной коричневой смолы с этанолом и затем диэтиловым эфиром получали твердое вещество, которое собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (89 мг, 33%) в виде бледно-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 3.02-3.13 (4H, m), 4.00 (3H, s), 6.86 (1H, s), 7.08 (1H, t), 7.18 (1H, t), 7.31 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.08 (1H, s), 8.33 (2H, dd), 8.82 (1H, d), 11.81 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 460,5.

Промежуточное соединение 68: *N*-(4-Фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-амин



Гидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (225 мг, 1,18 ммоль) добавляли одной порцией к смеси 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина (**Промежуточное соединение 23**, 200 мг, 1,07 ммоль) и 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1*H*-индола (247 мг, 1,07 ммоль) в 2-пентаноле (10 мл). Полученную смесь затем перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали 2-пентанолом (5 мл) и сушили в вакууме с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество растирали с CH_3CN с получением твердого вещества, которое собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (224 мг, 55%) в виде желтого твердого вещества; *m/z*: ES^+ MH^+ 380,21.

Промежуточное соединение 69: 4-Метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N'*-(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)бензол-1,3-диамин

Раствор гексафторфосфата [(*Z*)-3-(диметиламино)-3-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил-проп-2-енилиден]-диметил-аммония (**Промежуточное соединение 70**, 116 мг, 0,3 ммоль) в 2-метоксиэтаноле (2 мл) при к.т. под N_2 добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 1-(5-амино-2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)гуанидина (**Промежуточное соединение 72**, 84 мг, 0,30 ммоль) и 1,1,3,3-

тетраметилгуанидина (0,056 мл, 0,45 ммоль) в 2-метоксиэтаноле (2 мл). Полученный раствор герметично закрывали в пробирке для микроволновой обработки и нагревали до 120°C в течение 0,25 ч, затем охлаждали до к.т. Затем добавляли дополнительное количество 1,1,3,3-тетраметилгуанидина (0,056 мл, 0,45 ммоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 0,25 ч, затем при 140°C в течение 0,25 ч. Смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали водой (2 x 5 мл). Водный раствор экстрагировали EtOAc (5 мл) и органический раствор промывали водой (2 x 3 мл). Объединенные органические растворы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1,5-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (69 мг, 53%) в виде желтой пены; ^{1}H ЯМР: 2.25 (3H, d), 2.51 (4H, m), 2.87 (4H, t), 3.73 (3H, s), 4.37 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.07 (1H, m), 7.22 (1H, d), 7.33 (1H, s), 7.40 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.79 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 431.

Промежуточное соединение 70: Гексафторфосфат [(*Z*)-3-(диметиламино)-3-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил-проп-2-енилиден]-диметил-аммония

Диметиламин (24,0 мл, 48,0 ммоль, 2 М в THF) при к.т. под N_2 добавляли одной порцией к суспензии гексафторфосфата (*Z*)-*N*-(3-хлор-3-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)аллилиден)-*N*-метилметанаминия (**Промежуточное соединение 71**, 6,07 г, 16 ммоль) в CH_3OH (40 мл). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 0,25 ч, затем хранили в холодильнике в течение ночи. Кристаллы получали и собирали, промывали CH_3OH при -50°C и THF, затем сушили посредством аспирации под током N_2. Собирали две партии кристаллов с получением указанного в заголовке соединения (5,29 г, 85%) в виде бежевого кристаллического твердого вещества; *m/z*: ES^+ M^+ 244.

Промежуточное соединение 71: Гексафторфосфат (*Z*)-*N*-(3-хлор-3-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)аллилиден)-*N*-метилметанаминия

$POCl_3$ (0,951 мл, 10,20 ммоль) при 20°C под N_2 добавляли к раствору (*E*)-3-(диметиламино)-1-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-она (2,153 г, 10 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) (используя охлаждение лед/вода) в течение периода времени 3 минуты. Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч и затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в минимальном количестве CH_3OH (100 мл). Этот раствор добавляли в течение периода времени 2 минуты к раствору гексафторфосфата(V) натрия (3,36 г, 20,00 ммоль) в CH_3OH (40 мл). Спустя 5 минут осадок собирали фильтрованием, хорошо промывали CH_3OH, охлажденным до -50°C, и сушили

посредством аспирации под током N_2 с получением указанного в заголовке соединения (3,40 г, 90%) в виде желтого порошка, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; ^{1}H ЯМР: 3.63 (6H, d), 7.36 (2H, m), 7.71-7.90 (1H, m), 8.45 (1H, d), 8.81 (1H, d), 9.05 (2H, d); *m/z*: ES^+ M^+ 234.

Промежуточное соединение 72: 1-[5-Амино-2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]гуанидин

Смесь 1-[2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил]гуанидина (**Промежуточное соединение 73**, 1,47 г, 4,58 ммоль) и 10% Pd на углероде (0,146 г, 0,14 ммоль) в этаноле (30 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при к.т. в течение 18 ч. Смесь фильтровали через диатомовую землю (Celite™) и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток вместе с 10% Pd на углероде (0,146 г, 0,14 ммоль) в CH_3OH (60 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при к.т. в течение 2 ч. Смесь затем фильтровали через диатомовую землю (Celite™) и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,253 г, 94%) в виде коричневой пены; ^{1}H ЯМР: 2.24 (3H, s), 2.51 (4H, m), 2.86 (4H, m), 3.72 (3H, s), 4.47 (2H, s), 6.54 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.30 (3H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 279.

Промежуточное соединение 73: 1-[2-Метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил]гуанидин

Метансульфоновую кислоту (0,508 мл, 7,83 ммоль) при к.т добавляли к суспензии 2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитроанилина (**Промежуточное соединение 14**, 1,39 г, 5,22 ммоль) в бутан-1-оле (10 мл) и воде (0,5 мл). Полученную суспензию нагревали до 90°C и при этой температуре по каплям в течение периода времени 1 минута добавляли раствор цианамида (0,439 г, 10,44 ммоль) в воде (0,22 мл). Смесь нагревали при 90°C в течение 0,5 ч, затем по каплям добавляли метансульфоновую кислоту (0,339 мл, 5,22 ммоль). С 10-минутными интервалами последовательно добавляли дополнительное количество цианамида (0,219 г, 5,22 ммоль), дополнительное количество метансульфоновой кислоты (0,339 мл, 5,22 ммоль), и дополнительное количество цианамида (0,329 г, 7,83 ммоль) и дополнительное количество метансульфоновой кислоты (0,339 мл, 5,22 ммоль). Смесь оставляли охлаждаться и разбавляли 2-метилтетрагидрофураном (75 мл) и диэтиловым эфиром (75 мл). Этот раствор затем подщелачивали с помощью 5 М NaOH до величины pH приблизительно 3. Полученные фазы разделяли и водный раствор экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (3 x 50 мл). Объединенные органические растворы

промывали насыщ. рассолом и сушили ($MgSO_4$). Продукт выпадал в осадок на осушающем агенте, поэтому после фильтрования $MgSO_4$ промывали горячей смесью CH_2Cl_2/CH_3OH 5:1 (5 x 100 мл) и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в горячем 2-пропаноле (80 мл), фильтровали горячим и затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,49 г, 89%) в виде оранжевой пены. Продукт из 2-пропанольного фильтрата мог получаться только в аморфной форме, поэтому 38 мг образца конечного продукта кристаллизовали из этанола (приблизительно 100 мкл) и собирали фильтрованием, промывали этанолом и диэтиловым эфиром при -70°C и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 28%) в виде желтого порошка; ^{1}H ЯМР: 2.25 (3H, s), 2.44-2.49 (4H, m), 2.99-3.16 (4H, m), 3.91 (3H, s), 6.73 (1H, s), 7.38 (3H, s), 7.67 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 309.

Промежуточное соединение 74: *N'*-[5-Хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензол-1,3-диамин

Смесь 5-хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)-*N*-[2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил]пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 75**, 350 мг, 0,71 ммоль), железа (237 мг, 4,25 ммоль) и NH_4Cl (26,5 мг, 0,50 ммоль) кипятили с обратным холодильником в этаноле (24 мл) и воде (8 мл) в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали и концентрировали в вакууме с получением густой суспензии. Добавляли CH_2Cl_2 (100 мл) и CH_3OH (10 мл) и смесь перемешивали в течение 0,25 ч и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали дополнительным количеством CH_2Cl_2 и CH_3OH и объединенную органическую фазу сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1-5% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (288 мг, 88%) в виде желтого сухой пленки; ^{1}H ЯМР: 2.26 (3H, s), 2.47-2.56 (4H, m), 2.88 (4H, t), 3.70 (3H, s), 4.29 (2H, d), 6.72 (1H, s), 7.04 (1H, t), 7.14 (1H, s), 7.15-7.22 (1H, m), 7.46 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.35 (2H, d), 8.48 (1H, d), 11.81 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 464,49.

Промежуточное соединение 75: 5-Хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)-*N*-[2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил]пиримидин-2-амин

1-Метилпиперазин (492 мкл, 4,44 ммоль) добавляли к суспензии 5-хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 76**, 612 мг, 1,48 ммоль). Смесь нагревали при 120°C в

течение 1 ч и затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (25 мл) и промывали водой (2 x 25 мл) и насыщ. рассолом (25 мл), затем сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1-10% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение в виде оранжевой смолы. Эту смолу растворяли в этаноле (25 мл) и в осадок выпадало твердое вещество. Это твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этанолом и диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (365 мг, 50%) в виде желтого/оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.26 (3H, s), 2.47-2.55 (4H, m), 3.07-3.13 (4H, m), 3.93 (3H, s), 6.85 (1H, s), 6.99 (1H, t), 7.16-7.22 (1H, m), 7.48 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.51 (1H, s), 8.54 (1H, s), 11.88 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 494,46.

Промежуточное соединение 76: 5-Хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1*H*-индол-3-ил)-пиримидин-2-амин

Смесь 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1*H*-индола (**Промежуточное соединение 11**, 391 мг, 1,48 ммоль), 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина (**Промежуточное соединение 23**, 289 мг, 1,55 ммоль) и моногидрата *п*-толуолсульфоновой кислоты (310 мг, 1,63 ммоль) в 2-пентаноле (25 мл) нагревали при 125°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; *m/z*: ES^+ MH^+ 414,12.

Промежуточное соединение 77: 4-Метокси-*N'*-[5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензол-1,3-диамин

Смесь *N*-[2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил]-5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 78**, 408 мг, 0,84 ммоль), железа (280 мг, 5,02 ммоль) и NH_4Cl (31,3 мг, 0,59 ммоль) в этаноле (24 мл) и воде (8,00 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь охлаждали и концентрировали в вакууме с получением густой суспензии. Добавляли CH_2Cl_2 (100 мл) и CH_3OH (10 мл) и смесь перемешивали в течение 0,25 ч и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали дополнительным количеством CH_2Cl_2 и CH_3OH и объединенную органическую фазу сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1-7% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (163 мг, 43%) в виде желтой смолы, которая кристаллизовалась при стоянии; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 2.36 (6H, s), 2.53 (3H, dd), 2.94 (4H, t), 3.69-3.79 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.24-7.27 (1H, m),

7.29 (1H, dd), 7.33 (1H, dd), 7.36-7.40 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.58 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.56 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 458,37.

Промежуточное соединение 78: *N*-[2-Метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил]-5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин

1-Метилпиперазин (0,453 мл, 4,08 ммоль) добавляли к суспензии *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 79**, 554 мг, 1,36 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (10 мл). Смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 120°C в течение 1 ч. Смесь затем концентрировали в вакууме и остаток растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл). Этот раствор промывали водой (2 x 50 мл) и насыщ. рассолом (50 мл), затем сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1-10% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали оранжевую смолу. Эту смолу растворяли в этаноле (25 мл) и в осадок выпадало твердое вещество. Это твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этанолом с получением указанного в заголовке соединения (413 мг, 62%) в виде желтого/оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.25 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.45-2.54 (4H, m), 3.03-3.10 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.86 (1H, s), 7.06 (1H, dd), 7.22-7.28 (1H, m), 7.51 (1H, d), 8.02 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.26-8.30 (1H, m), 8.38 (1H, d), 8.69 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 488,29.

Промежуточное соединение 79: *N*-(4-Фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин

Смесь 3-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1-метил-1*H*-индола (**Промежуточное соединение 80**, 350 мг, 1,36 ммоль), 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина (**Промежуточное соединение 23**, 265 мг, 1,43 ммоль) и *n*-толуолсульфоновой кислоты (284 мг, 1,49 ммоль) в 2-пентаноле (25 мл) нагревали при 125°C в течение 24 ч. Смесь затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Полученную смолу использовали без дальнейшей очистки; *m/z*: ES^+ MH^+ 240,13.

Промежуточное соединение 80: 3-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1*H*-индол

NaH (0,862 г, 21,54 ммоль, 30%-ная дисперсия в минеральном масле) при 0°C под N_2 добавляли к 3-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1*H*-индолу (**Промежуточное соединение 17**, 5,0 г, 20,5 ммоль) в THF (200 мл). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 0,25 ч. Затем добавляли CH_3I (1,347 мл, 21,54 ммоль), смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Смесь снова охлаждали в

ледяной бане и добавляли дополнительное количество NaH (0,862 г, 21,54 ммоль, 30%-ная дисперсия в минеральном масле). Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Затем добавляли CH_3I (1,347 мл, 21,54 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Смесь затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический раствор промывали водой (75 мл) и на границе раздела растворителей образовывалось твердое вещество. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой и EtOAc и затем сушили, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Фазы разделяли и органический раствор дополнительно промывали водой, в результате чего образовалось еще некоторое количество твердого вещества, которое также собирали фильтрованием, промывали водой и EtOAc и сушили с получением дополнительного количества указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (всего: 3,82 г, 72%). Органический раствор затем промывали насыщ. рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением твердого вещества, которое собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,883 г, 17%) в виде бежевого твердого вещества; (всего: 4,71 г, 89%); ^{1}H ЯМР: 2.48 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.24-7.36 (2H, m), 7.58 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.57 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 258,12.

Промежуточное соединение 81: *N*^{1}-(2-диметиламиноэтил)-5-метокси-*N*^{1}-метил-*N*^{4}-[5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,2,4-триамин

Смесь *N'*-(2-диметиламиноэтил)-2-метокси-*N'*-метил-*N*-[5-метил-4-(1-метил-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-нитробензол-1,4-диамина (**Промежуточное соединение 82**, 202 мг, 0,41 ммоль), железа (138 мг, 2,48 ммоль) и NH_4Cl (15,45 мг, 0,29 ммоль) в этаноле (16 мл) и воде (5,33 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь затем охлаждали и концентрировали в вакууме с получением густой суспензии. Затем добавляли CH_2Cl_2 (100 мл) и CH_3OH (10 мл) и смесь перемешивали в течение 0,25 ч и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали дополнительным количеством CH_2Cl_2 и CH_3OH и объединенную органическую фазу сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1-8% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (147 мг, 78%) в виде желтой сухой пленки; *m/z*: ES^+ MH^+ 460,36.

Промежуточное соединение 82: *N'*-(2-Диметиламиноэтил)-2-метокси-*N'*-метил-*N*-[5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-нитробензол-1,4-диамин

N^1,N^1,N^2-триметилэтан-1,2-диамин (221 мг, 2,16 ммоль) добавляли к суспензии *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (Промежуточное соединение 79, 400 мг, 0,98 ммоль) в DMA (4 мл). Смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 0,5 ч. Смесь затем концентрировали в вакууме и остаток растворяли в EtOAc (100 мл). Этот раствор промывали водой (2 x 100 мл) и насыщ. рассолом (100 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1-8% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (202 мг, 42%) в виде оранжевой сухой пленки, *m/z*: ES^+ MH^+ 444,55.

Промежуточное соединение 83: 4-[(3*R*)-3-Диметиламинопирролидин-1-ил]-6-метокси-*N*-[5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамин

Смесь *N*-{4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил}-5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 84**, 325 мг, 0,65 ммоль), железа (217 мг, 3,89 ммоль) и NH_4Cl (24,26 мг, 0,45 ммоль) в этаноле (16 мл) и воде (5,33 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь затем охлаждали и концентрировали в вакууме с получением густой суспензии. Затем добавляли CH_2Cl_2 (100 мл) и CH_3OH (10 мл) и смесь перемешивали в течение 0,25 ч и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали дополнительным количеством CH_2Cl_2 и CH_3OH и объединенную органическую фазу сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результает очистки посредством FCC с элюированием 1-8% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (257 мг, 84%) в виде желтой сухой пленки; ^{1}H ЯМР: 1.76 (1H, td), 2.03 (1H, dt), 2.18 (6H, s), 2.37 (3H, s), 2.79-2.87 (1H, m), 2.88-2.97 (2H, m), 3.08-3.14 (1H, m), 3.18 (1H, dd), 3.73 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.19 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.13 (1H, t), 7.25 (1H, t), 7.44 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.65 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.46 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 472,35.

Промежуточное соединение 84: *N*-{4-[(3*R*)-3-Диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил}-5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин

(3*R*)-*N*,*N*-Диметилпирролидин-3-амин (255 мг, 2,24 ммоль) добавляли к суспензии *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 79**, 414 мг, 1,02 ммоль) в DMA (4

мл) и смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 0,5 ч. Смесь затем концентрировали в вакууме и остаток растворяли в EtOAc (50 мл). В результате очистки посредством ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX и с элюированием 0,35 М метанольным аммиаком после концентрирования соответствующих фракций в вакууме получали полуочищенный материал. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1-8% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (330 мг, 65%) в виде оранжевой сухой пленки; ^{1}H ЯМР: 1.75-1.86 (1H, m), 2.13-2.19 (1H, m), 2.21 (6H, s), 2.37 (3H, s), 2.75 (1H, s), 3.10-3.20 (2H, m), 3.21-3.27 (1H, m), 3.46 (1H, td), 3.90 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.03 (1H, t), 7.21-7.26 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.39 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 502,33.

Промежуточное соединение 85: *N*-[5-Хлор-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-6-метоксибензол-1,3-диамин

Смесь 5-хлор-*N*-{4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил}-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 86**, 747 мг, 1,43 ммоль), железа (479 мг, 8,59 ммоль) и NH_4Cl (53,6 мг, 1,00 ммоль) в этаноле (48 мл) и воде (16 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь затем охлаждали и концентрировали в вакууме с получением густой суспензии. Затем добавляли CH_2Cl_2 (100 мл) и CH_3OH (10 мл) и смесь перемешивали в течение 0,25 ч и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали дополнительным количеством CH_2Cl_2 и MeOH и объединенную органическую фазу сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредсвтом FCC (разделение на две партии) с элюированием 1-9% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (230 мг, 33%) в виде желтой смолы, которая кристаллизовалась при стоянии, и ($2^{ая}$ партия) еще некоторое количество указанного в заголовке соединения (329 мг, 47%) в виде желтой смолы; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 1.87 (1H, ddt), 2.13 (1H, dtd), 2.29 (6H, s), 2.86 (1H, dq), 2.98-3.09 (2H, m), 3.20 (2H, dd), 3.66 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.70 (1H, s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.38 (1H, dd), 7.61 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.66 (1H, dd); *m/z*: ES^+ MH^+ 492,27.

Промежуточное соединение 86: 5-Хлор-*N*-{4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил}-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин

(3*R*)-*N*,*N*-Диметилпирролидин-3-амин (126 мг, 1,11 ммоль) добавляли к суспензии 5-хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 87**, 215 мг, 0,50 ммоль) в DMA (5 мл) и смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 0,5 ч. Смесь затем концентрировали в вакууме и объединяли с материалом из реакции ниже для обработки. (3*R*)-*N*,*N*-диметилпирролидин-3-амин (276 мг, 2.42 ммоль) добавляли к суспензии 5-хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 87**, 470 мг, 1,10 ммоль) в DMA (10 мл) и смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали в вакууме и объединяли с материалом из первой процедуры, описанной выше, для обработки. Объединенные остатки растворяли в CH_2Cl_2 (100 мл) и полученный раствор промывали водой (2 x 100 мл) и насыщ. рассолом (100 мл) и затем сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1-10% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (747 мг, 89%) в виде оранжевой смолы; *m/z*: ES^+ M^+ 522,30.

Промежуточное соединение 87: 5-Хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин

Смесь 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-метилиндола (**Промежуточное соединение 88**, 1281 мг, 4,60 ммоль), моногидрата *п*-толуолсульфоновой кислоты (964 мг, 5,07 ммоль) и 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина (**Промежуточное соединение 23**, 900 мг, 4,84 ммоль) в 2-пентаноле (50 мл) нагревали при 125°C в течение 18 ч. При охлаждении из раствора выпадал осадок. Осадок собирали фильтрованием, промывали CH_3OH (10 мл) и диэтиловым эфиром (20 мл) и сушили на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (1,42 г, 72%) в виде желто-коричневого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки; ^1H ЯМР: 3.91 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.05 (1H, t), 7.23-7.3 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.53 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.47 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.65 (1H, d), 8.76 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 428,10.

Промежуточное соединение 88: 3-(2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)-1-метилиндол

NaH (0,795 г, 19,88 ммоль) при 0°C под N_2 добавляли к 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1*H*-индолу (**Промежуточное соединение 11**, 5,0 г, 18,9 ммоль) в THF (200 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 0,25 ч. Затем добавляли CH_3I (1,243 мл, 19,88 ммоль) и смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в

течение 1 ч. Смесь снова охлаждали в ледяной бане и добавляли дополнительное количество NaH (0,795 г, 19,88 ммоль). Суспензию перемешивали при 0°C в течение 10 минут, затем добавляли CH_3I (1,243 мл, 19,88 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь затем разбавляли водой (100 мл), что приводило к образованию некоторого количества твердого вещества. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой и EtOAc и затем сушили с получением указанного в заголовке соединения (3,67 г, 70%) в виде бежевого твердого вещества. Органический раствор доплнительно промывали водой и насыщ. рассолом и затем сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате растирания остатка с диэтиловым эфиром получали твердое вещество, которое собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (477 мг, 9%) в виде коричневого твердого вещества. Этот материал имел чистоту только 71%, поэтому его хранили отдельно от более ранней партии; ^{1}H ЯМР: 3.97 (3H, s), 7.34 (2H, dtd), 7.59-7.65 (1H, m), 8.56 (1H, dd), 8.73 (1H, s), 8.79 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 278,06.

Промежуточное соединение 89: 2-({5-Амино-4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метоксифенил}амино)-4-(1-метилиндол-3-ил)-пиримидин-5-карбонитрил

Смесь *N*-[5-хлор-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-4-[(3*R*)-3-диметил-аминопирролидин-1-ил]-6-метоксибензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 85**, 324 мг, 0,66 ммоль), порошка цинка (4,3 мг, 0,07 ммоль), трис(дибензилиденацетон)-дипалладия(0) (60,3 мг, 0,07 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина ('XPhos', 62,8 мг, 0,13 ммоль) и дицианоцинка (46,4 мг, 0,40 ммоль) помещали в реакционную пробирку под N_2 и затем добавляли дегазированный DMA (1,75 мл). Полученную суспензию нагревали до 95°C и перемешивали в течение 2 ч. Смесь затем разбавляли EtOAc и промывали 5 раз водой, а затем рассолом. Раствор сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в CH_3OH и оставляли проходить через картридж stratospheres SPE PL-Thiol MP SPE (доступен от Polymer Laboratories) под воздействием силы тяжести. Полученный раствор концентрировали в вакууме и полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (184 мг, 58%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: (100°C) 1.8-1.88 (1H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 2.24 (6H, s), 2.92-2.99 (1H, m), 3.01-3.05 (1H, m), 3.06-3.11 (1H, m), 3.20 (2H,

ddd), 3.69 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.17 (2H, br s), 6.73 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.10 (1H, t), 7.26 (1H, t), 7.50 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.62 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 483,31.

Промежуточное соединение 90: 2-{[5-Амино-2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амино}-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-5-карбонитрил

Смесь *N'*-[5-хлор-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 91**, 344 мг, 0,72 ммоль), порошка цинка (4,71 мг, 0,07 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (65,9 мг, 0,07 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина ('XPhos', 68,6 мг, 0,14 ммоль) и дицианоцинка (50,7 мг, 0,43 ммоль) помещали в реакционную пробирку под N_2 и затем добавляли дегазированный DMA (1,91 мл). Полученную суспензию перемешивали при 95°C в течение 2 ч. Смесь затем разбавляли EtOAc и промывали 5 раз водой, а затем рассолом. Раствор затем сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в CH_3OH и оставляли проходить через картридж stratospheres SPE PL-Thiol MP SPE (доступен от Polymer Laboratories) под действием силы тяжести. Полученный раствор концентрировали в вакууме и полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (208 мг, 62%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.28 (3H, s), 2.51-2.58 (4H, m), 2.89-2.95 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.23 (2H, br s), 6.75 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.09-7.12 (1H, m), 7.26 (1H, ddd), 7.50 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.64 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 469,33.

Промежуточное соединение 91: *N'*-[5-Хлор-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензол-1,3-диамин

Смесь 5-хлор-*N*-[2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил]-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 92**, 750 мг, 1,48 ммоль), железа (495 мг, 8,86 ммоль) и NH_4Cl (55,3 мг, 1,03 ммоль) в этаноле (12 мл) и воде (4 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. В результате очистки посредством ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX и с элюированием 7 М метанольным аммиаком получали частично очищенный материал, который концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-4% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали

указанное в заголовке соединение (367 мг, 52%) в виде желтого твердого вещества. Неочищенные фракции, содержавшие целевой продукт, концентрировали в вакууме и полученный остаток растирали со смесью CH_2Cl_2/диэтиловый эфир с получением дополнительного количества указанного в заголовке соединения (230 мг, 33%) в виде желтого твердого вещества. Всего: 597 мг, 85%; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 2.37 (3H, s), 2.56 (4H, br s), 2.95 (4H, br t), 3.75 (2H, br s), 3.84 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.70 (1H, s), 7.27-7.36 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.63-8.69 (1H, m); *m/z*: ES^+ MH^+ 478,55.

Промежуточное соединение 92: 5-Хлор-*N*-[2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил]-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин

1-Метилпиперазин (0,50 мл, 4,51 ммоль) добавляли к суспензии 5-хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 87**, 750 мг, 1,75 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (15 мл) и смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 120°C в течение 1 ч и затем при 140°C в течение 0,5 ч. Смесь затем концентрировали в вакууме и остаток растворяли в EtOAc (100 мл). Этот органический раствор промывали насыщ. $NaHCO_3$ (100 мл), водой (2 x 100 мл) и затем рассолом (100 мл). Раствор затем сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-4% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (772 мг, 87%) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 2.37 (3H, s), 2.59-2.65 (4H, m), 3.07-3.14 (4H, m), 3.90 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.25-7.3 (1H, m) частично скрыт пиком хлороформа, 7.31-7.36 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.56 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.47 (1H, d), 9.18 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 508,19.

Промежуточное соединение 93: *N*-[5-Хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-4-[(3*R*)-3-диметил-аминопирролидин-1-ил]-6-метоксибензол-1,3-диамин

Смесь 5-хлор-*N*-{4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил}-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 94**, 350 мг, 0,69 ммоль), железа (231 мг, 4,13 ммоль) и NH_4Cl (27,6 мг, 0,52 ммоль) в этаноле (15 мл) и воде (5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Смесь затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с 10%-ным CH_3OH в CH_2Cl_2 (15 мл) в течение 0,25 ч и затем фильтровали. Остатки снова растирали с 10%-ным CH_3OH в CH_2Cl_2 (15 мл) и затем фильтровали. Объединенные фильтраты промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате

очистки посредством FCC с элюированием 3%-ным CH_3OH в CH_2Cl_2 и затем 2-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (261 мг, 79%) в виде желтой пены; ^{1}H ЯМР: 1.73-1.86 (1H, m), 1.99-2.12 (1H, m), 2.20 (6H, s), 2.81-2.91 (1H, m), 2.97 (2H, ddd), 3.12-3.26 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.20 (2H, d), 6.71 (1H, s), 7.03 (1H, t), 7.07 (1H, s), 7.14-7.22 (1H, m), 7.46 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.3-8.39 (2H, m), 8.48 (1H, s), 11.81 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 478,5.

Промежуточное соединение 94: 5-Хлор-*N*-{4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил}-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-амин

(*R*)-(+)-3-(Диметиламино)пирролидин (0,111 мл, 0,87 ммоль) добавляли к суспензии 5-хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 76**, 300 мг, 0,73 ммоль) и DIPEA (0,151 мл, 0,87 ммоль) в DMA (3 мл) и смесь нагревали при 140°C в условиях микроволнового излучения в течение 0,5 ч. Смесь затем разбавляли CH_3OH и абсорбировали на колонке SCX. Колонку промывали CH_3OH и элюировали смесью 1:1 метанольного аммиака и CH_2Cl_2. Соответствующие фракции концентрировали и дополнительно очищали посредством FCC с элюированием 1,5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2, получая указанное в заголовке соединение (353 мг, 96%) в виде оранжевой пены; ^{1}H ЯМР: 1.78-1.91 (1H, m), 2.16-2.27 (7H, m), 2.70-2.85 (1H, m), 3.12-3.29 (3H, m), 3.41-3.55 (1H, m), 3.89 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.95 (1H, t), 7.17 (1H, t), 7.46 (1H, d), 8.09 (1H, s), 8.24 (1H, br s), 8.37 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.54 (1H, s), 11.88 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 508,5.

Промежуточное соединение 95: N^4-[5-Хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-N^1-(2-диметиламино-этил)-5-метокси-N^1-метилбензол-1,2,4-триамин

Смесь *N*-[5-хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-*N'*-(2-диметиламиноэтил)-2-метокси-*N'*-метил-5-нитробензол-1,4-диамина (**Промежуточное соединение 96**, 350 мг, 0,71 ммоль), железа (236 мг, 4,23 ммоль) и NH_4Cl (28,3 мг, 0,53 ммоль) в этаноле (15 мл) и воде (5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Смесь затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали в 10%-ном CH_3OH в CH_2Cl_2 (15 мл) в течение 0,25 ч и затем фильтровали. Остатки снова растирали с 10%-ным CH_3OH в CH_2Cl_2 (15 мл) и затем фильтровали. Объединенные фильтраты промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 5%-ным CH_3OH в CH_2Cl_2 и затем 2-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (159 мг,

48%) в виде желтой пены; ^{1}H ЯМР: 2.18 (6H, s), 2.38 (2H, t), 2.66 (3H, s), 2.91 (2H, t), 3.68 (3H, s), 4.54 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.99-7.10 (2H, m), 7.12-7.22 (1H, m), 7.46 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.30-8.40 (2H, m), 8.49 (1H, d), 11.85 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 466,6.

Промежуточное соединение 96: *N*-[5-Хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-*N'*-(2-диметил-аминоэтил)-2-метокси-*N'*-метил-5-нитробензол-1,4-диамин

N,*N*,*N'*-триметилэтилендиамин (0,113 мл, 0,87 ммоль) добавляли к суспензии 5-хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 76**, 300 мг, 0,73 ммоль) и DIPEA (0,151 мл, 0,87 ммоль) в DMA (3 мл) и смесь нагревали при 140°C в условиях микроволнового излучения в течение 0,5 ч. Смесь затем разбавляли CH_3OH и абсорбировали на колонке SCX. Колонку промывали CH_3OH и элюировали смесью 1:1 метанольного аммиака и CH_2Cl_2. Соответствующие фракции концентрировали и очищали посредством FCC с элюированием 2% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 с получением указанного в заголовке соединения (354 мг, 98%) в виде оранжевой пены; ^{1}H ЯМР: 2.16 (6H, s), 2.52 (2H+DMSO, m), 2.87 (3H, s), 3.30 (2H, t), 3.89 (3H, s), 6.84 (1H, s), 6.97 (1H, t), 7.13-7.23 (1H, m), 7.46 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.23 (1H, br d), 8.40 (1H, s), 8.51 (1H, d), 8.55 (1H, s), 11.89 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 469,5.

Промежуточное соединение 97: N^4-[5-Хлор-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-N^1-(2-диметиламиноэтил)-5-метокси-N^1-метилбензол-1,2,4-триамин

Смесь *N*-[5-хлор-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-*N'*-(2-диметиламино-этил)-2-метокси-*N'*-метил-5-нитробензол-1,4-диамина (**Промежуточное соединение 98**, 553 мг, 1,08 ммоль), железа (363 мг, 6,51 ммоль) и NH_4Cl (43,5 мг, 0,81 ммоль) в этаноле (23 мл) и воде (7,67 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Смесь затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в CH_2Cl_2 (100 мл) и CH_3OH (10 мл) и эту смесь перемешивали в течение 0,25 ч и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали дополнительным количеством CH_2Cl_2 и CH_3OH и объединенную органическую фазу сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали твердое вещество. Это твердое вещество растворяли в диэтиловом эфире и небольшое количество коричневого осадка удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (409 мг, 79%) в виде коричневого стекла; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 2.26

(6H, s), 2.38-2.43 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.94-2.98 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.71 (1H, s), 7.26-7.36 (2H, m), 7.40 (1H, d), 7.63 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.67 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 480,32.

Промежуточное соединение 98: *N*-[5-Хлор-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-*N'*-(2-диметиламиноэтил)-2-метокси-*N'*-метил-5-нитробензол-1,4-диамин

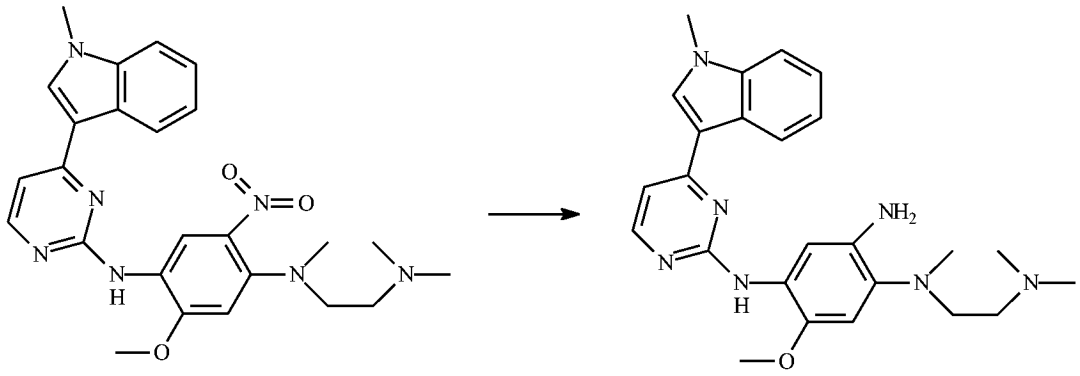
N^1,N^1,N^2-триметилэтан-1,2-диамин (0,189 мл, 1,49 ммоль) добавляли к суспензии 5-хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 87**, 700 мг, 1,24 ммоль) и DIPEA (0,431 мл, 2,48 ммоль) в DMA (5 мл). Смесь затем нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 0,5 ч. Смесь разбавляли CH_3OH и абсорбировали на колонке SCX. Колонку промывали CH_3OH и элюировали приблизительно 1 М метанольным аммиаком. Соответствующие фракции концентрировали и дополнительно очищали посредством FCC с элюированием 0-5% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 с получением указанного в заголовке соединения (561 мг, 89%) в виде оранжевого масла; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 2.26 (6H, s), 2.53-2.58 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.24-3.28 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.68 (1H, s), 7.26-7.3 (1H, m), 7.31-7.4 (2H, m), 7.50 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.47 (1H, d), 9.07 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 510,27.

Промежуточное соединение 99: 2-{[5-Амино-2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амино}-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-5-карбонитрил

N'-[5-Хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензол-1,3-диамин (**Промежуточное соединение 74**, 268 мг, 0,58 ммоль), порошок цинка (3,78 мг, 0,06 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (52,9 мг, 0,06 ммоль), дицикло-гексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин ('XPhos', 55,1 мг, 0,12 ммоль) и дицианоцинк (40,7 мг, 0,35 ммоль) помещали в колбу под N_2 и затем добавляли дегазированный DMA (3 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 3 ч при 95°C. Смесь затем разбавляли EtOAc и промывали 5 раз водой и затем рассолом. Раствор затем сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром с получением неочищенного продукта. Этот неочищенный материал растворяли в смеси CH_2Cl_2/CH_3OH и концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1,5-8% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали твердое

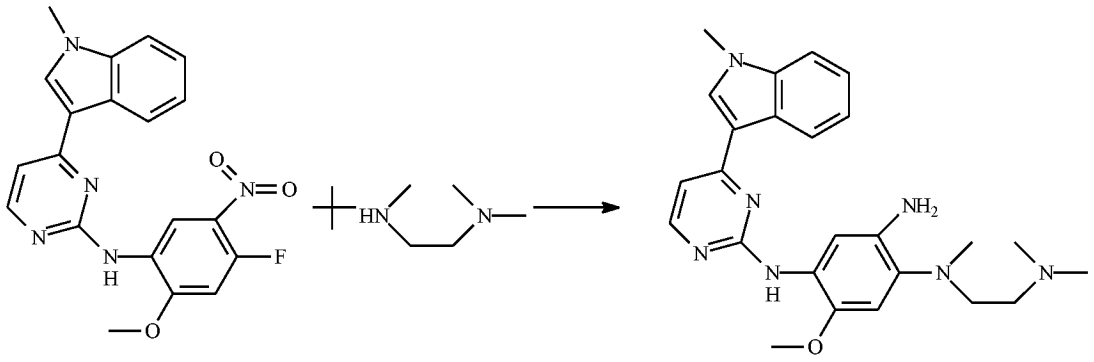
вещество, которое промывали CH_3OH (0,2 мл) с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, 18%) в виде бежевого кристаллического твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.26 (3H, s), 2.53 (4H, m), 2.91 (4H, s), 3.65 (3H, s), 4.38 (2H, d), 6.74 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.48 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.65 (1H, s), 9.21 (1H, s), 11.97 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 455.

Промежуточное соединение 100: *N*^{1}-(2-Диметиламиноэтил)-5-метокси-*N*^{1}-метил-*N*^{4}-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,2,4-триамин



Смесь *N*′-(2-диметиламиноэтил)-2-метокси-*N*′-метил-*N*-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-нитробензол-1,4-диамина (**Промежуточное соединение 101**, 220 мг, 0,46 ммоль), железа (155 мг, 2,78 ммоль) и NH_4Cl (17,32 мг, 0,32 ммоль) в этаноле (12 мл) и воде (4 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Неочищенную смесь очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX. Целевой продукт элюировали из колонки, используя 7 М метанольный аммиак, и соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (175 мг, 85%) в виде бежевой пены; ^{1}H ЯМР: 2.17 (6H, s), 2.36 (2H, t), 2.63 (3H, s), 2.88 (2H, t), 3.74 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.58 (2H, br s), 6.76 (1H, s), 7.12-7.19 (2H, m), 7.21-7.27 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.78 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.42 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 446,32.

Промежуточное соединение 101: *N*′-(2-Диметиламиноэтил)-2-метокси-*N*′-метил-*N*-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-нитробензол-1,4-диамин



N^1,N^1,N^2-триметилэтан-1,2-диамин (80 мг, 0,79 ммоль) добавляли к суспензии *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 129** (которое может быть получено способом, описанным для **Промежуточного соединения 87**); 350 мг, 0,79 ммоль) и DIPEA (0,342 мл, 1,97 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (5 мл). Смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 1 ч. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX. Целевой продукт элюировали из колонки, используя 7 М метанольный аммиак, и соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-4% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (230 мг, 62%) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.16 (6H, s), 2.45-2.49 (2H, t, скрыт пиком DMSO), 2.86 (3H, s), 3.26 (2H, t), 3.87 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.21 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.52 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.62 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 476,40.

Промежуточное соединение 102: 2-{[5-Амино-4-(2-диметиламиноэтил-метиламино)-2-метоксифенил]амино}-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-5-карбонитрил

N^4-[5-Хлор-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-N^1-(2-диметиламиноэтил)-5-метокси-N^1-метилбензол-1,2,4-триамин (**Промежуточное соединение 97**, 250 мг, 0,52 ммоль), цинк (3,41 мг, 0,05 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (47,7 мг, 0,05 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин ('XPhos', 49,7 мг, 0,10 ммоль) и дицианоцинк (36,7 мг, 0,31 ммоль) помещали в реакционную пробирку под N_2 и затем добавляли дегазированный DMA (1,38 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 3,5 ч при 95°C. Смесь затем разбавляли EtOAc и промывали 5 раз водой и затем рассолом. Раствор затем сушили ($MgSO_4$) и

концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси CH_3OH/CH_2Cl_2 и раствор оставляли проходить через картридж stratospheres SPE PL-Thiol MP SPE (доступен от Polymer Laboratories) под действием силы тяжести. Полученный раствор концентрировали в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (80 мг) в виде желтого твердого вещества. Водные рабочие растворы очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX. Целевой продукт элюировали из колонки, используя 7 М метанольный аммиак, и чистые фракции концентрировали в вакууме с получением коричневого масла (126 мг). В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (94 мг) в виде желтого твердого вещества. Обе партии продукта объединяли с получением продукта (174 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества; *m/z*: ES^+ MH^+ 471,33.

Промежуточное соединение 103: 4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-6-метокси-*N*-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамин

Смесь (*N*-{4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил}-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 104**, 360 мг, 0,74 ммоль), железа (247 мг, 4,43 ммоль) и NH_4Cl (27,6 мг, 0,52 ммоль) в этаноле (12 мл) и воде (4 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Неочищенную смесь очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX. Целевой продукт элюировали из колонки, используя 7 М метанольный аммиак, и соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (280 мг, 83%) в виде бежевой пены; ^1H ЯМР: 1.69-1.83 (1H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.78-2.87 (1H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.11 (1H, dd), 3.15-3.22 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.29 (2H, br s), 6.70 (1H, s), 7.1-7.19 (2H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.78 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.43 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 458,35.

Промежуточное соединение 104: *N*-[4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил]-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин

(3*R*)-*N*,*N*-Диметилпирролидин-3-амин (107 мг, 0,94 ммоль) добавляли к суспензии *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-

амина (**Промежуточное соединение 129** (которое может быть получено способом, описанным для **Промежуточного соединения 87**), 0,372 мл, 2,13 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (5 мл) и смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 1 ч. Охлажденную смесь очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX. Целевой продукт элюировали из колонки, используя 7 М метанольный аммиак, и соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-4% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (364 мг, 87%) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.74-1.87 (1H, m), 2.11-2.22 (1H, m), 2.21 (6H, s), 2.70-2.81 (1H, m), 3.10-3.21 (2H, m), 3.21-3.28 (1H, m), 3.47 (1H, td), 3.87 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.10 (1H, t), 7.18 (1H, d), 7.21-7.27 (1H, m), 7.51 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.54 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 488,31.

Промежуточное соединение 105: *N*^{4}-(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-5-метокси-*N*^{1}-метил-*N*^{1}-(2-морфолин-4-илэтил)бензол-1,2,4-триамин

Раствор NH_4Cl (28,1 мг, 0,53 ммоль) в воде (13,00 мл) добавляли одной порцией к перемешиваемой смеси *N*-(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-2-метокси-*N'*-метил-*N'*-(2-морфолин-4-илэтил)-5-нитробензол-1,4-диамина (**Промежуточное соединение 106**, 426 мг, 0,75 ммоль) и железа (251 мг, 4,50 ммоль) в этаноле (39 мл). Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество железа (251 мг, 4,50 ммоль) и NH_4Cl (28,1 мг, 0,53 ммоль) и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение дополнительных 0,5 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток смешивали с DMF (5 мл) и затем очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX. Целевой продукт элюировали из колонки, используя 7 М метанольный аммиак в CH_2Cl_2, и соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1,5-7% 2 М метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (304 мг, 80%) в виде желтой пены; ^{1}H ЯМР: 2.43 (4H, m), 2.45 (2H, t), 2.68 (3H, s), 2.93 (2H, t), 3.51-3.61 (4H, m), 3.66 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.12 (1H, m), 7.34 (1H, m), 8.37 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.84 (1H, d), 8.95 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 509.

Промежуточное соединение 106: *N*-(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-2-метокси-*N'*-метил-*N'*-(2-морфолин-4-илэтил)-5-нитробензол-1,4-диамин

5-Хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амин (**Промежуточное соединение 20**, 311 мг, 0,75 ммоль), *N*-метил-2-морфолиноэтанамин (130 мг, 0,90 ммоль) и DIPEA (0,157 мл, 0,90 ммоль) растворяли в DMA (3 мл) и герметично закрывали в пробирке для микроволновой обработки. Смесь нагревали в условиях микроволнового излучения до 140°C в течение 0,75 ч, затем охлаждали до к.т. Затем смесь разбавляли CH_3OH и очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX и элюируя 1:1 7 н. метанольным аммиаком в CH_2Cl_2. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (429 мг, 106%) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки; ^{1}H ЯМР: 2.36 (4H, s), 2.54 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.34 (2H, m), 3.49 (4H, m), 3.91 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.15 (1H, m), 7.35 (1H, t), 8.16 (1H, s), 8.45 (2H, m), 8.76 (1H, s), 8.86 (1H, d), 8.96 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 539.

Промежуточное соединение 107: N^4-(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-5-метокси-N^1-метил-N^1-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]бензол-1,2,4-триамин

Смесь *N*-(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-2-метокси-*N'*-метил-*N'*-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-5-нитробензол-1,4-диамина (0,182 г, 0,33 ммоль), железа (0,110 г, 1,98 ммоль) и NH_4Cl (0,012 г, 0,23 ммоль) в EtOH (10 мл) и воде (3,33 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Затем смесь охлаждали до к.т., фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX и элюированием 1 М метанольным аммиаком и после концентрирования соответствующих фракций получали коричневую смолу (162 мг). В результате дополнительной очистки посредством FCC с элюированием 2-7% 1 М метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (0,148 г, 86%) в виде желтой смолы; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 2.28 (3H, s), 2.32-2.63 (10H, m), 2.70 (3H, s), 2.98 (2H, t), 3.84 (3H, s), 4.05 (2H, d), 6.71 (1H, s), 6.95 (1H, td), 7.38 (1H, ddd), 7.52 (1H, d), 7.88 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.57 (1H, d), 8.65 (1H, d), 8.93 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 522,57.

Промежуточное соединение 108: *N*-(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-

илпиримидин-2-ил)-2-метокси-*N'*-метил-*N'*-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-5-нитробензол-1,4-диамин

DIPEA (0,105 мл, 0,60 ммоль) добавляли к смеси 5-хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 20**, 0,207 г, 0,5 ммоль) и *N*-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанамина (**Промежуточное соединение 109**, 0,079 г, 0,50 ммоль) в DMA (5 мл). Смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительную порцию *N*-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанамина (8 мг, 0,05 ммоль) и смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 1 дополнительного часа, после чего охлаждали до к.т. Затем смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в CH_3OH. В результате очистки посредством ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX и элюированием 1 M метанольным аммиаком и после концентрирования соответствующих фракций в вакууме получали неочищенный материал. В результате дополнительной очистки посредством FCC с элюированием 2-8% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (0,186 г, 67%) в виде оранжевой пены; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 2.26 (3H, s), 2.32-2.45 (4H, m), 2.45-2.57 (4H, m), 2.61 (2H, t), 2.89 (3H, s), 3.29 (2H, t), 3.98 (3H, s), 6.65 (1H, s), 6.93-7.00 (1H, m), 7.38 (1H, ddd), 7.44 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.91 (2H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 552,59.

Промежуточное соединение 109: *N*-Метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанамин

Этилкарбонохлоридат (8,14 мл, 85,14 ммоль) добавляли по каплям к *N*-метил-2-пиперазин-1-илэтанамину (5,0 г, 38,7 ммоль) и триэтиламину (12,95 мл, 92,88 ммоль) в THF (40 мл) при 0°C в течение периода времени 10 минут под N_2. Полученную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Полученную белую суспензию фильтровали и промывали с использованием THF (2 x 20 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и полученный остаток растворяли в EtOAc (75 мл). Этот раствор промывали насыщ. Na_2CO_3 (50 мл). Затем водный промывочный раствор экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические растворы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения (10,55 г). Это соединение растворяли в THF (60 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям под N_2 добавляли $LiAlH_4$ (101 мл, 100,6 ммоль, 1 M в THF). Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, затем

охлаждали до 0°C и последовательно обрабатывали (по каплям) водой (3,8 мл), 15%-ным водн. NaOH (3,8 мл) и водой (11,4 мл) при быстром перемешивании. Добавляли диатомовую землю (Celite^{TM}) и $MgSO_4$ и смесь фильтровали, промывали EtOAc и фильтрат концентрировали в вакууме с получением бесцветного масла (3,35 г). Осадок на фильтре промывали EtOAc (100 мл), нагревали до 70°C и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением дополнительной партии (1,023 г) указанного в заголовке соединения. Всего: 4,37 г, 72%; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 2.28 (3H, s), 2.33-2.6 (13H, m), 2.67 (2H, t).

Промежуточное соединение 110: 4-Метокси-*N'*-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензол-1,3-диамин

Смесь *N*-[2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил]-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 111**, 329 мг, 0,69 ммоль), железа (233 мг, 4,17 ммоль) и NH_4Cl (26,0 мг, 0,49 ммоль) в этаноле (12 мл) и воде (4 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь оставляли охлаждаться до к.т. и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX и элюированием 0,7 М метанольным аммиаком и после концентрирования соответствующих фракций в вакууме получали коричневую смолу. В результате дополнительной очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (287 мг, 93%) в виде светло-коричневой смолы; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 2.37 (3H, br s), 2.59 (4H, s), 2.92-2.99 (4H, m), 3.79-3.86 (5H, m), 3.87 (3H, s), 6.71 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.27-7.34 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.32 (1H, d), 8.47-8.53 (1H, m); *m/z*: ES^+ MH^+ 444,54.

Промежуточное соединение 111: *N*-[2-Метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил]-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин

1-Метилпиперазин (89 мг, 0,89 ммоль), *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин (**Промежуточное соединение 129** (которое может быть получено способом, описанным для **Промежуточного соединения 87**), 350 мг, 0,89 ммоль) и DIPEA (0,186 мл, 1,07 ммоль) суспендировали в DMA (6 мл) и герметично закрывали в пробирке для микроволновой обработки. Реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового излучения до 140°C в течение 1 ч и затем охлаждали до к.т. Добавляли CH_3OH, и из раствора выпадало в осадок оранжевое

твердое вещество. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали CH_3OH, а затем диэтиловым эфиром. Затем твердое вещество сушили с получением указанного в заголовке соединения (339 мг, 80%) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.26 (3H, s), 3.06-3.11 (4H, m), 3.88 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.86 (1H, s), 7.13 (1H, t), 7.23-7.29 (2H, m), 7.53 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.32-8.38 (3H, m), 8.81 (1H, s); (сигналы 4 протонов не обнаружены и вероятно скрыты под пиком DMSO); *m/z*: ES^+ MH^+ 474,56.

Промежуточное соединение 112: *N*-[5-Хлор-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-6-метоксибензол-1,3-диамин

Смесь 5-хлор-*N*-[4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофенил]-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 113**, 285 мг, 0,56 ммоль), железа (188 мг, 3,37 ммоль) и NH_4Cl (22,51 мг, 0,42 ммоль) в этаноле (9 мл) и воде (3 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали и фильтровали через диатомовую землю (Celite™). Фильтрат концентрировали в вакууме и полученный остаток растворяли в CH_2Cl_2. Этот раствор промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1-20% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (263 мг, 98%) в виде коричневой сухой пленки; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 2.21 (6H, s), 3.08-3.18 (1H, m), 3.30 (2H, br s), 3.58 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.93 (2H, t), 6.38 (1H, s), 7.2-7.42 (3H, m, частично скрыт сигналом хлороформа), 7.50 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.63 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 478.

Промежуточное соединение 113: 5-Хлор-*N*-[4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофенил]-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин

DIPEA (0,408 мл, 2,33 ммоль) добавляли к смеси соли 5-хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина · 0,8 толуол-4-сульфоновая кислота (**Промежуточное соединение 87**, 330 мг, 0,58 ммоль) в DMA (3 мл). Затем одной порцией добавляли дигидрохлорид *N*,*N*-диметилазетидин-3-амина (**Промежуточное соединение 26**, 121 мг, 0,70 ммоль). Смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 100°C в течение 0,5 ч, затем смесь охлаждали и разбавляли CH_3OH и абсорбировали на колонке SCX. Колонку промывали CH_3OH и элюировали 1:1 метанольным аммиаком в CH_2Cl_2. Соответствующие фракции концентрировали в вакууме. В результате дополнительной очистки посредством FCC с

элюированием 1-10% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (295 мг, 100%) в виде коричневой смолы; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 2.18 (6H, s), 3.13-3.24 (1H, m), 3.67-3.75 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.13 (2H, t), 6.04 (1H, s), 7.21-7.29 (1H, m, частично скрыт сигналом хлороформа), 7.29-7.41 (3H, m), 8.22 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.46 (1H, d), 9.05 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 508.

Промежуточное соединение 114: 4-(3-Диметиламиноазетидин-1-ил)-6-метокси-*N*-[5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамин

Смесь *N*-[4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофенил]-5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 115**, 210 мг, 0,43 ммоль), железа (144 мг, 2,58 ммоль) и NH_4Cl (16,13 мг, 0,30 ммоль) в этаноле (6 мл) и воде (2 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Неочищенную смесь очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX и элюируя 7 М метанольным аммиаком. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате дополнительной очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после концентрирования соответствующих фракций в вакууме получали коричневую пену. В результате еще одной очистки посредством ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX и элюированием 7 М метанольным аммиаком получали материал, который концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате еще одной очистки посредством FCC с элюированием 0-4% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (135 мг, 69%) в виде коричневой пены; ^{1}H ЯМР: 2.11 (6H, s), 2.35 (3H, s), 3.04 (1H, p), 3.44 (2H, t), 3.89 (3H, s), 3.92 (2H, s), 3.9-3.97 (2H, m), 6.28 (1H, s), 7.12 (1H, dd), 7.2-7.26 (1H, m), 7.28 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.55 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.43 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 458,31.

Промежуточное соединение 115: *N*-[4-(3-Диметиламиноазетидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофенил]-5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин

N,*N*-диметилазетидин-3-амин (**Промежуточное соединение 26**, 113 мг, 0,65 ммоль) добавляли к суспензии *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-5-метил-4-(1-метилиндол-3-ил)-пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 79**, 250 мг, 0,61 ммоль) и DIPEA (0,374 мл, 2,15 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (5 мл). Смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 1 ч. Охлажденную смесь очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX и элюируя 7 М метанольным аммиаком. Соответствующие фракции объединяли и

концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате дополнительной очистки посредством FCC с элюированием 0-4% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (213 мг, 71%) в виде оранжевой пены; ^{1}H ЯМР: 2.13 (6H, s), 2.37 (3H, s), 3.09-3.16 (1H, m), 3.72 (2H, dd), 3.89 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4-4.08 (2H, m), 6.27 (1H, s), 7.04 (1H, t), 7.20-7.26 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.90 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.46 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 488,63.

Промежуточное соединение 116: 4-(3-Диметиламиноазетидин-1-ил)-6-метокси-*N*-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамин

Смесь *N*-[4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофенил]-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 117**, 160 мг, 0,34 ммоль), железа (113 мг, 2,03 ммоль) и NH_4Cl (13,56 мг, 0,25 ммоль) в этаноле (5 мл) и воде (1,67 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Охлажденную смесь очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX и элюируя 1:1 7 М метанольным аммиаком в CH_2Cl_2. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме. В результате дополнительной очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (120 мг, 80%) в виде коричневой смолы; *m/z*: ES^+ MH^+ 444,61.

Промежуточное соединение 117: *N*-[4-(3-Диметиламиноазетидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофенил]-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин

Дигидрохлорид *N*,*N*-диметилазетидин-3-амина (**Промежуточное соединение 26**, 79 мг, 0,46 ммоль) добавляли к суспензии *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 129** (которое может быть получено способом, описанным для **Промежуточного соединения 87**), 150 мг, 0,38 ммоль) и DIPEA (0,264 мл, 1,53 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (3 мл). Смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 1 ч. Затем смесь очищали непосредственно ионообменной хроматографией, используя колонку SCX (50 g) и элюируя 1:1 7 М метанольным аммиаком в CH_2Cl_2. После концентрирования подходящих фракций в вакууме получали красно-коричневое твердое вещество. Это твердое вещество суспендировали в CH_3OH и твердое вещество собирали фильтрованием, промывали CH_3OH (10 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 89%) в виде красного твердого вещества; *m/z*: ES^+ MH^+ 474,61.

Промежуточное соединение 118: *N*-[5-Хлор-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-6-метоксибензол-1,3-диамин

Смесь 5-хлор-*N*-[4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофенил]-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 119**, 347 мг, 0,70 ммоль), железа (235 мг, 4,22 ммоль) и NH_4Cl (26,3 мг, 0,49 ммоль) в этаноле (9 мл) и воде (3 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем смесь очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX и элюируя 7 М метанольным аммиаком. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате дополнительной очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 М метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (323 мг, 99%) в виде желто-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.12 (6H, s), 3.06 (1H, p), 3.48 (2H, t), 3.68 (3H, s), 3.92-4.02 (4H, m), 6.28 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.04 (1H, dd), 7.12-7.19 (1H, m), 7.44 (1H, d), 8.14 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.46 (1H, s), 11.77 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 464,21.

Промежуточное соединение 119: 5-Хлор-*N*-[4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофенил]-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-амин

N,*N*-диметилазетидин-3-амин (**Промежуточное соединение 26**, 144 мг, 0,83 ммоль) добавляли к суспензии 5-хлор-*N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 76**, 312 мг, 0,75 ммоль) и DIPEA (0,460 мл, 2,64 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (5 мл). Смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 1 ч. Охлажденную смесь очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX и элюируя 7 М метанольным аммиаком. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате дополнительной очистки посредством FCC с элюированием 0-4% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром получали указанное в заголовке соединение (347 мг, 93%) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.14 (6H, s), 3.09-3.18 (1H, m), 3.76 (2H, dd), 3.89 (3H, s), 4.01-4.11 (2H, m), 6.28 (1H, s), 6.98 (1H, t), 7.13-7.20 (1H, m), 7.46 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.49 (1H, s), 11.84 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 494,16.

Промежуточное соединение 120: 2-({5-Амино-4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метоксифенил}амино)-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-5-карбонитрил

Смесь *N*-(5-хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-6-метоксибензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 18**, 250 мг, 0,52 ммоль), цианида цинка (36,8 мг, 0,31 ммоль), порошка цинка (3,41 мг, 0,05 ммоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила ('XPhos', 49,8 мг, 0,10 ммоль) перемешивали в DMA (2 мл) и продували N_2 в течение 0,25 ч. Затем добавляли трис(дибензилиден-ацетон)дипалладий(0) (47,8 мг, 0,05 ммоль) и смесь нагревали при 95°C в течение 2 ч. Затем охлажденную смесь абсорбировали на колонке SCX, промывали CH_3OH и элюировали 7 М метанольным раствором аммиака. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Полученный остаток суспендировали в CH_3OH, затем смесь фильтровали. Собранное твердое вещество сушили на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 65%) в виде желто-коричневого порошка; ^{1}H ЯМР: (100°C) 1.78-1.92 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.26 (6H, s), 2.95-3.02 (1H, m), 3.02-3.07 (1H, m), 3.07-3.13 (1H, m), 3.16-3.27 (2H, m), 3.68 (3H, s), 6.74 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.13 (1H, td), 7.33-7.43 (1H, m), 8.37 (1H, d), 8.64 (1H, s), 8.77 (1H, dt), 8.84 (1H, s), 8.91 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 470,60.

Промежуточное соединение 121: 2-{[5-Амино-4-(2-диметиламиноэтил-метиламино)-2-метоксифенил]амино}-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-5-карбонитрил

N^4-(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-N^1-(2-диметиламиноэтил)-5-метокси-N^1-метилбензол-1,2,4-триамин (**Промежуточное соединение 33**, 120 мг, 0,26 ммоль), дицианоцинк (18,11 мг, 0,15 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин (24,50 мг, 0,05 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (23,5 мг, 0,03 ммоль) и порошок цинка (1,681 мг, 0,03 ммоль) суспендировали в дегазированном DMA (1,1 мл) и герметично закрывали в пробирке для микроволновой обработки. Затем смесь нагревали в условиях микроволнового излучения до 95°C в течение 1 ч. Затем охлажденную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщ. $NaHCO_3$ (20 мл), водой (20 мл) и насыщ. рассолом (10 мл). Затем органический раствор концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-20% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (36 мг, 31%) в виде желтой смолы; ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 2.41 (6H, s), 2.60 (2H, s), 2.72 (3H, s), 3.07 (2H, t), 3.86 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.02 (1H, t), 7.41-7.53 (1H, m), 7.80 (2H, d), 8.60 (2H, d), 8.70 (1H, d), 9.09 (1H, s); *m/z*:

ES^+ MH^+ 458,30.

Промежуточное соединение 122: 2-{[5-Амино-4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-2-метокси-фенил]амино}-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-5-карбонитрил

N-(5-Хлор-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)-4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-6-метоксибензол-1,3-диамин (**Промежуточное соединение 24**, 297 мг, 0,64 ммоль), трис(дибензилиден-ацетон)дипалладий(0) (14,62 мг, 0,02 ммоль), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил ('XPhos', 30,5 мг, 0,06 ммоль) и дицианоцинк (45,0 мг, 0,38 ммоль) помещали в пробирку для микроволновой обработки под N_2. Затем добавляли поли(метилгидросилоксан) (12 мг, 0,06 ммоль) в дегазированном DMA (1,92 мл). Затем полученную смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 120°C в течение 2 ч. Неочищенную смесь загружали в колонку SCX. Колонку промывали водой, а затем CH_3OH/CH_2Cl_2. Целевой продукт элюировали из колонки, используя 7 М метанольный аммиак в CH_2Cl_2, и чистые фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в CH_3OH/CH_2Cl_2 и оставляли проходить через картридж stratospheres SPE PL-Thiol MP SPE (доступен от Polymer Laboratories) под действием силы тяжести. Полученный раствор концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% CH_3OH в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром получали указанное в заголовке соединение (139 мг, 48%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: (100°C) 2.18 (6H, s), 3.17 (1H, t), 3.60 (2H, t), 3.69 (3H, s), 3.87 (2H, br s), 4.00 (2H, t), 6.32 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.34-7.46 (1H, m), 8.34 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.72 (1H, br s), 8.76 (1H, d), 8.90 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 456,23.

Промежуточное соединение 123: 4-[(3a*R*,6a*R*)-5-Метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1-ил]-6-метокси-*N*-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамин

Смесь *N*-[4-[(3a*R*,6a*R*)-5-метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил]-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 124**, 256 мг, 0,51 ммоль), порошка железа (172 мг, 3,07 ммоль) и NH_4Cl (19,19 мг, 0,36 ммоль) в этаноле (3 мл) и воде (1 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. Затем неочищенную смесь очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX. Целевой продукт

элюировали из колонки, используя 7 М метанольный аммиак, и концентрировали в вакууме. В результате дополнительной очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (198 мг, 82%) в виде желтой пены; ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 1.78 (1H, td), 2.07-2.13 (1H, m), 2.15 (1H, dd), 2.29 (3H, s), 2.47 (1H, dd), 2.57-2.65 (2H, m), 2.82-2.95 (2H, m), 3.45 (1H, dt), 3.85 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.07 (1H, ddd), 6.74 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.27-7.35 (2H, m), 7.38 (1H, dd), 7.55 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.45-8.52 (1H, m); *m/z*: ES^+ MH^+ 470,29.

Промежуточное соединение 124: *N*-[4-[(3a*R*,6a*R*)-5-Метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил]-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин

DIPEA (0,411 мл, 2,36 ммоль) добавляли к суспензии *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 129**, 425 мг, 0,94 ммоль) и (3a*R*,6a*R*)-5-метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидро-1*H*-пирроло[3,4-*b*]пиррола (**Промежуточное соединение 37**, 250 мг, 1,98 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (4 мл). Смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 1 ч. Затем охлажденную смесь очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX. Целевой продукт элюировали из колонки, используя 7 М метанольный аммиак, и концентрировали в вакууме. В результате дополнительной очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали загрязненное указанное в заголовке соединение (396 мг, 84%) в виде оранжевого/красного твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в минимальном количестве CH_2Cl_2 и полученный раствор растирали с метанолом. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (272 мг, 58%) в виде красного твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки; ^{1}H ЯМР: 1.86 (1H, dd), 1.94-2.06 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.23 (1H, dd), 2.36-2.45 (2H, m), 2.52-2.58 (1H, m) частично скрыт пиком DMSO, 2.91-3.04 (1H, m), 3.18 (1H, t), 3.49 (1H, td), 3.87 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.40 (1H, t), 6.61 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.18 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.51 (1H, d), 8.02 (1H, s), 8.27-8.31 (2H, m), 8.34 (1H, d), 8.51 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 500,17.

Промежуточное соединение 125: N^1-(2-Диметиламиноэтил)-5-метокси-N^1-метил-N^4-[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,2,4-триамин

Смесь *N'*-(2-диметиламиноэтил)-2-метокси-*N'*-метил-5-нитро-*N*-[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,4-диамина (**Промежуточное соединение 126**, 3,7 г, 7,93 ммоль), железа (2,66 г, 47,58 ммоль) и NH_4Cl (0,318 г, 5,95 ммоль) в этаноле (120 мл) и воде (40 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Затем смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали. Твердое вещество растирали в 5% CH_3OH/CH_2Cl_2 (100 мл) в течение 15 минут и затем фильтровали. Фильтрат объединяли с концентрированной, фильтрованной реакционной смесью, промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-2,5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (2,50 г, 72%) в виде коричневой смолы; ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 1.90-1.99 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.37-2.42 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.92-2.98 (2H, m), 3.25 (2H, t), 3.83 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.21 (2H, t), 6.70 (1H, s), 6.79 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.97 (2H, d), 8.30 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 437,39.

Промежуточное соединение 126: *N'*-(2-Диметиламиноэтил)-2-метокси-*N'*-метил-5-нитро-*N*-[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,4-диамин

Смесь *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 127**, 3,0 г, 7,81 ммоль), *N*,*N'*,*N'*-триметилэтан-1,2-диамина (1,190 мл, 9,37 ммоль) и DIPEA (1,620 мл, 9,37 ммоль) в DMA (45 мл) нагревали при 100°C в течение 1,5 ч. Затем смесь охлаждали и абсорбировали на колонке SCX, промывали MeOH и элюировали метанольным аммиаком. Фракции, которые содержали целевой продукт, концентрировали в вакууме и полученный остаток растворяли в EtOAc. Этот раствор промывали два раза рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (3,70 г, 102%) в виде оранжевого масла; ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 1.90-1.98 (2H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.51-2.60 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.21-3.30 (4H, m), 3.96 (3H, s), 4.20 (2H, t), 6.67 (1H, s), 6.88 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.31 (1H, d), 9.00 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 467,63.

Промежуточное соединение 127: *N*-(4-Фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(4,5,6,7-тетрагидро-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-амин

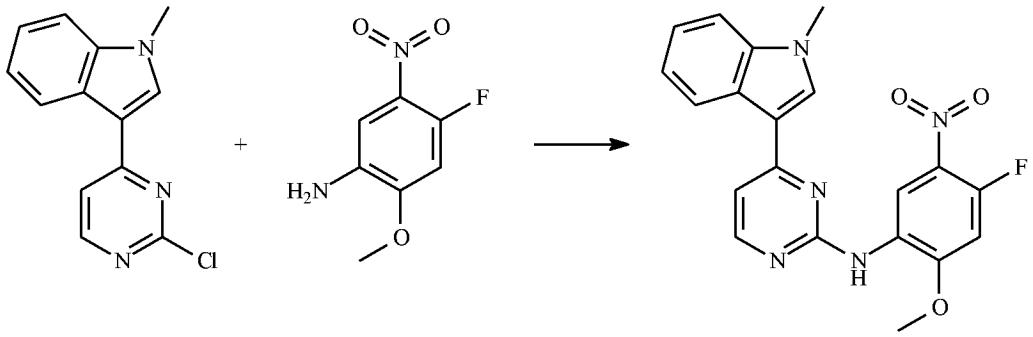
Смесь 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридина (**Промежуточное соединение 128**, 3,6857 г, 15,70 ммоль), 4-фтор-2-метокси-5-

нитроанилина (**Промежуточное соединение 23**, 2,92 г, 15,70 ммоль) и гидрата *п*-толуолсульфоновой кислоты (3,29 г, 17,28 ммоль) в 2-пентаноле (100 мл) перемешивали при 85°C в атмосфере N_2 в течение 1,5 ч. Затем смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток растворяли в CH_2Cl_2 (250 мл). Этот раствор промывали насыщ. $NaHCO_3$ (2 x 100 мл), водой (100 мл) и насыщ. рассолом (100 мл). Органический раствор концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-10% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали оранжевое твердое вещество. Этот материал растирали с CH_3OH с получением твердого вещества, которое собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,26 г, 37%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.75-1.86 (2H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 3.09 (2H, t), 4.02 (3H, s), 4.12 (2H, t), 7.13 (1H, d), 7.35 (1H, d), 8.14 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.42 (1H, d), 9.02 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 385.

Промежуточное соединение 128: 3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]-пиридин

Бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (1,284 г, 1,81 ммоль) одной порцией добавляли к 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридину (9 г, 36,27 ммоль), 2,4-дихлорпиримидину (5,40 г, 36,27 ммоль) и 2 М раствору Na_2CO_3 (39,9 мл, 79,80 ммоль) в диметоксиэтане (250 мл) в атмосфере N_2. Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 ч и затем оставляли охлаждаться до к.т. Затем смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в CH_2Cl_2 (500 мл). Этот раствор промывали водой (200 мл) и затем насыщ. рассолом (200 мл). Органический раствор концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-10% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (7,91 г, 93%) в виде оранжевого масла, которое затвердевало при стоянии; ^{1}H ЯМР: 1.86 (2H, dt), 1.93-2.00 (2H, m), 3.11 (2H, t), 4.13 (2H, t), 7.68 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.57 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 235.

Промежуточное соединение 129: *N*-(4-Фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин



Гидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (22,73 г, 119,5 ммоль) одной порцией добавляли к смеси 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1-метилиндола (**Промежуточное соединение 130**, 24,27 г, 99,58 ммоль) и 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина (**Промежуточное соединение 23**, 18,54 г, 99,58 ммоль) в 2-пентаноле (500 мл). Полученную смесь перемешивали при 105°C в течение 2,5 ч и затем охлаждали до к.т. Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали 2-пентанолом (50 мл) и сушили под вакуумом с получением некоторого количества целевого продукта в виде желтого твердого вещества. Фильтрат охлаждали и полученный осадок собирали фильтрованием и промывали 2-пентанолом (10 мл). Две партии продукта объединяли и растирали с CH_3CN с получением твердого вещества, которое собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (37,4 г, 95%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 3.92 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.13 (1H, dd), 7.27-7.36 (1H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.59 (1H, d), 8.26 (1H, t), 8.35 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.85 (1H, d), 9.46 (1H, s); *m/z*: ES$^-$ M$^-$ 392.

Промежуточное соединение 130: 3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-1-метилиндол

NaH (1,707 г, 42,68 ммоль, 40%-ная дисперсия в минеральном масле) небольшими порциями добавляли к охлажденной (0°C) смеси 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1*H*-индола (**Промежуточное соединение 131**, 8,168 г, 35,57 ммоль) в THF (250 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч и затем добавляли CH_3I (2,67 мл, 42,68 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 3 дополнительных часов. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл). Затем смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и полученный раствор промывали насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл), водой (50 мл) и насыщ. рассолом (50 мл). Затем органический раствор концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-20% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (8,35 г, 96%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 3.90 (3H, s), 7.30 (2H, pd), 7.54-7.60 (1H,

m), 7.82 (1H, d), 8.38-8.44 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.53 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 244.

Промежуточное соединение 130: 3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-1-метилиндол (альтернативный синтез)

$AlCl_3$ (197 г, 1,477 моль) порциями добавляли к раствору 2,4-дихлорпиримидина (200 г, 1342 ммоль) в диметоксиэтане (2 л), поддерживая температуру ниже 30°C, и смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли 1-метилиндол (0,172 л, 1,342 моль) и смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч и затем оставляли охлаждаться в течение ночи. Затем смесь вливали в перемешиваемую воду (20 л) и затем перемешивали в течение 1 дополнительного часа. Затем смесь фильтровали и полученное твердое вещество промывали водой (3 л). Затем твердое вещество сушили на воздухе в течение 16 ч с получением розового твердого вещества (315 г). Затем это твердое вещество перемешивали в CH_3CN (6,3 л, при кипячении с обратным холодильником) в течение 1,5 ч, после чего добавляли воду (630 мл). Затем смесь оставляли охлаждаться до к.т. и перемешивали в течение 18 ч. Затем смесь перемешивали при 5°C в течение 0,5 ч, потом полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Затем твердое вещество промывали холодной смесью 10% CH_3CN/вода (2 x 1 л) и затем сушили с получением указанного в заголовке соединения (220 г, 67%) в виде твердого вещества кремового цвета.

Промежуточное соединение 131: 3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-1*H*-индол

CH_3MgBr (3 М в диэтиловом эфире, 22,68 мл, 68,03 ммоль) добавляли по каплям в течение периода времени 10 минут к перемешиваемому раствору 1*H*-индола (7,97 г, 68,03 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (250 мл) при 0°C в атмосфере N_2. Полученный раствор перемешивали в течение 15 минут и затем одной порцией добавляли 2,4-дихлорпиримидин (15,00 г, 100,69 ммоль). Полученный раствор оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 16 дополнительных часов. Реакционную смесь гасили путем добавления CH_3OH (25 мл), затем смесь концентрировали в вакууме и абсорбировали на диоксиде кремния. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-20% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (7,17 г, 46%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 7.20-7.28 (2H, m), 7.49-7.53 (1H, m), 7.91 (1H, d), 8.42 (1H, dd), 8.50 (1H, d), 8.53 (1H, d), 12.06 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 230.

Промежуточное соединение 132: 4-[(3a*R*,6a*R*)-5-Метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-*b*]-пиррол-1-ил]-6-метокси-*N*-[4-(4,5,6,7-

тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)-пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамин

Смесь *N*-{4-[(3a*R*,6a*R*)-5-метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил}-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 133**, 400 мг, 0,82 ммоль), железа (273 мг, 4,89 ммоль) и NH_4Cl (30,5 мг, 0,57 ммоль) в этаноле (12 мл) и воде (4 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч и затем перемешивали при к.т. в течение ночи. В результате частичной очистки посредством ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX и элюированием 7 М метанольным аммиаком получали неочищенный материал, который концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали загрязненный продукт в виде коричневой смолы. В результате дополнительной очистки посредством FCC с элюированием 0-2% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (123 мг, 33%) в виде коричневой смолы; *m/z*: ES^+ MH^+ 461,26.

Промежуточное соединение 133: *N*-{4-[(3a*R*,6a*R*)-5-Метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-*b*]-пиррол-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил}-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-амин

DIPEA (0,583 мл, 3,35 ммоль) добавляли к суспензии *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 127**, 515 мг, 1,34 ммоль) и (3a*R*,6a*R*)-5-метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидро-1*H*-пирроло[3,4-*b*]пиррола (**Промежуточное соединение 37**, 186 мг, 1,47 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (5 мл) и смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 1 ч. После охлаждения смесь частично очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX с элюированием 7 М метанольным аммиаком, и затем концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 61%) в виде оранжевой/красной пены; ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 1.87 (1H, dd), 1.90-1.98 (2H, m), 2.03-2.14 (3H, m), 2.20 (3H, s), 2.28 (1H, dd), 2.45 (2H, ddd), 2.60-2.67 (1H, m), 2.97-3.07 (1H, m), 3.18-3.34 (3H, m), 3.48-3.58 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.20 (2H, t), 4.40 (1H, ddd), 6.43 (1H, s), 6.86 (1H, d), 7.35 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.92 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 491,15.

Промежуточное соединение 134: 4-[(3*R*)-3-Диметиламинопирролидин-1-ил]-

6-метокси-*N*-[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамин

Смесь *N*-{4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил}-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 135**, 198,7 мг, 0,42 ммоль), железа (139 мг, 2,49 ммоль) и NH_4Cl (15,6 мг, 0,29 ммоль) в этаноле (15 мл) и воде (5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Затем смесь оставляли охлаждаться до к.т., фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате частичной очистки посредством ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX и элюированием 0,7 М метанольным аммиаком получали неочищенный материал в виде желтой смолы. В результате дополнительной очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (159 мг, 85%) в виде коричневой пены; ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 1.83-1.97 (3H, m), 2.05-2.17 (3H, m), 2.29 (6H, s), 2.83-2.91 (1H, m), 2.98-3.08 (2H, m), 3.15-3.20 (2H, m), 3.24 (2H, t), 3.69 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.20 (2H, t), 6.69 (1H, s), 6.78 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.97 (2H, d), 8.29 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 449,65.

Промежуточное соединение 135: *N*-{4-[(3*R*)-3-Диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил}-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-амин

(3*R*)-*N*,*N*-Диметилпирролидин-3-амин (64 мг, 0,56 ммоль), *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-амин (**Промежуточное соединение 127**, 267 мг, 0,53 ммоль) и DIPEA (0,186 мл, 1,07 ммоль) суспендировали в DMA (2 мл), герметично закрывали в пробирке для микроволновой обработки и затем нагревали до 140°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. После охлаждения до к.т. смесь частично очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX. Колонку сначала промывали CH_3OH, а затем элюировали 0,7 М метанольным аммиаком. Чистые фракции концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала в виде оранжевой смолы. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (201 мг, 79%) в виде оранжевой смолы; ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 1.89-1.98 (3H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 2.30 (6H, s), 2.78-2.87 (1H, m), 3.14-3.37 (5H, m), 3.54 (1H, td), 3.96 (3H, s), 4.20 (2H, t), 6.34 (1H, s), 6.85 (1H, d), 7.33 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.95 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 479,60.

Промежуточное соединение 136: 4-Метокси-6-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-*N'*-[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамин

1,1-Бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен-палладия дихлорид (16,7 мг, 0,03 ммоль) добавляли к раствору 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (139 мг, 0,62 ммоль), 4-бром-6-метокси-*N*-[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамина (**Промежуточное соединение 137**, 215 мг, 0,52 ммоль) и K_3PO_4 (220 мг, 1,04 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (1,5 мл, дегазировали в течение 20 минут перед применением). Затем смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч, а потом концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в EtOAc и этот раствор промывали три раза водой, затем рассолом. Затем раствор сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-10% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром получали указанное в заголовке соединение (160 мг, 72%) в виде желто-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.79-1.87 (2H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.34-2.40 (2H, m), 2.58 (2H, t), 2.98-3.02 (2H, m), 3.15 (2H, t), 3.75 (3H, s), 4.12 (2H, t), 4.32 (2H, br s), 5.67-5.71 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.69 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.32 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 432,72.

Промежуточное соединение 137: 4-Бром-6-метокси-*N*-[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]-пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамин

N-(4-Бром-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-амин (**Промежуточное соединение 138**, 944 мг, 2,12 ммоль), железо (710 мг, 12,7 ммоль) и NH_4Cl (85 мг, 1,59 ммоль) в этаноле (40 мл) и воде (13 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Затем смесь охлаждали и фильтровали. Остаток растирали в 10% CH_3OH в CH_2Cl_2 (30 мл) в течение 15 минут и затем фильтровали. Остатки растирали снова с 10% CH_3OH в CH_2Cl_2 (30 мл) и фильтровали. Объединенные фильтраты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% CH_3OH в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром получали указанное в заголовке соединение (814 мг, 92%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.80-1.87 (2H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 3.13 (2H, t), 3.77 (3H, s), 4.12 (2H, t), 4.82 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.05 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.34 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+

415/417.

Промежуточное соединение 138: *N*-(4-Бром-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(4,5,6,7-тетрагидро-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-амин

Раствор 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридина (**Промежуточное соединение 128**, 0,893 г, 3,80 ммоль), моногидрата *п*-толуолсульфоновой кислоты (1,034 г, 5,43 ммоль) и 4-бром-2-метокси-5-нитроанилина (**Промежуточное соединение 4**, 0,895 г, 3,62 ммоль) в 2-пентаноле (35 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч в атмосфере N_2. Затем смесь оставляли охлаждаться и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растирали в CH_3CN до образования желтого осадка. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром. Затем твердое вещество растворяли в 10% CH_3OH в CH_2Cl_2 и полученный раствор промывали два раза насыщ. $NaHCO_3$, затем водой. Затем раствор сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растирали с CH_3CN, полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и затем сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (0,946 г, 59%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.80-1.87 (2H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 3.11 (2H, t), 4.04 (3H, s), 4.13 (2H, t), 7.17 (1H, d), 7.50 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.45 (1H, d), 9.10 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 445/447.

Промежуточное соединение 139: 4-(3-Диметиламиноазетидин-1-ил)-6-метокси-*N*-[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамин

Смесь *N*-[4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофенил]-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 140**, 130 мг, 0,28 ммоль), железа (94 мг, 1,68 ммоль) и NH_4Cl (10,48 мг, 0,20 ммоль) в этаноле (12 мл) и воде (4 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Смесь оставляли охлаждаться до к.т., фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате частичной очистки посредством ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX и элюированием 0,7 М метанольным аммиаком получали неочищенный материал в виде коричневой смолы. В результате дополнительной очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (111 мг, 91%) в виде коричневой смолы; ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 1.90-1.98 (2H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.20 (6H, s), 3.08-3.16 (1H, m), 3.23 (2H, t), 3.35 (1H, s), 3.56 (2H, t), 3.84 (3H, s), 3.93 (2H, dd), 4.20 (2H, t), 6.37 (1H, s), 6.76

(1H, d), 7.35 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.28 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 435,58.

Промежуточное соединение 140: *N*-[4-(3-Диметиламиноазетидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофенил]-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-амин

Дигидрохлорид *N*,*N*-диметилазетидин-3-амина (**Промежуточное соединение 26**, 109 мг, 0,63 ммоль), *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-амин (**Промежуточное соединение 127**, 300 мг, 0,60 ммоль), DIPEA (0,386 мл, 2.22 ммоль) и DMA (4 мл) герметично закрывали в пробирке для микроволновой обработки и нагревали до 140°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. После охлаждения до к.т. смесь частично очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX. Колонку сначала промывали CH_3OH, а затем из колонки элюировали целевой продукт, используя 0,7 М метанольный аммиак. Чистые фракции концентрировали в вакууме с получением оранжевой смолы. В результате дополнительной очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (140 мг, 50%) в виде оранжевого твердого вещества; ^1H ЯМР ($CDCl_3$): 1.90-1.98 (2H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.20 (6H, s), 3.15-3.23 (1H, m), 3.28 (2H, t), 3.69 (2H, dd), 3.96 (3H, s), 4.18 (4H, dt), 6.03 (1H, s), 6.87 (1H, d), 7.35 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.31 (1H, d), 9.02 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 465,61.

Промежуточное соединение 141: 4-Метокси-6-(8-метил-2,8-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-*N'*-[4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамин

N-[2-Метокси-4-(8-метил-2,8-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-нитрофенил]-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-амин (**Промежуточное соединение 142**, 320 мг, 0,65 ммоль), железо (219 мг, 3,91 ммоль) и NH_4Cl (26,2 мг, 0,49 ммоль) кипятили с обратным холодильником в этаноле (18 мл) и воде (6 мл) в течение 4 ч. Затем смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растирали в 10% CH_3OH в CH_2Cl_2 (15 мл) в течение 15 минут и затем смесь фильтровали. Остатки растирали снова с 10% CH_3OH в CH_2Cl_2 (15 мл) и затем смесь фильтровали. Объединенные фильтраты промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 2% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (251 мг, 84%) в виде коричневой смолы, которая кристаллизовалась при стоянии; ^1H

ЯМР: 1.64-1.76 (2H, m), 1.75-1.87 (2H, m), 1.91-2.03 (2H, m), 2.08 (2H, dd), 2.39 (3H, s), 2.63 (2H, t), 3.06 (2H, t), 3.56 (2H, d), 3.72 (3H, s), 3.82 (2H, d), 4.01 (2H, s), 4.10 (2H, t), 6.25 (1H, s), 6.91 (1H, d), 7.21 (1H, s), 7.67 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.23 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 461,37.

Промежуточное соединение 142: *N*-[2-Метокси-4-(8-метил-2,8-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-нитрофенил]-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-амин

N-(4-Фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-амин (**Промежуточное соединение 127**, 300 мг, 0,78 ммоль), 8-метил-2,8-диазаспиро[3.4]октан (**Промежуточное соединение 47**, 118 мг, 0,94 ммоль) и DIPEA (0,162 мл, 0,94 ммоль) нагревали при 100°C в DMA (4 мл) в течение 1,75 ч. Затем смесь абсорбировали на колонке SCX, потом колонку промывали CH_3OH и затем элюировали 1:1 7 М метанольным аммиаком в CH_2Cl_2. Фракции, которые содержали целевой продукт, объединяли и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 2,5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (321 мг, 84%) в виде оранжевой пены; ^1H ЯМР: 1.62-1.74 (2H, m), 1.74-1.85 (2H, m), 1.91-2.00 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.65 (2H, t), 3.03 (2H, t), 3.71 (2H, d), 3.95 (3H, s), 4.04-4.15 (4H, m), 6.27 (1H, s), 7.01 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.54 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 491,6.

Промежуточное соединение 143: 4-Метокси-6-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-*N'*-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамин

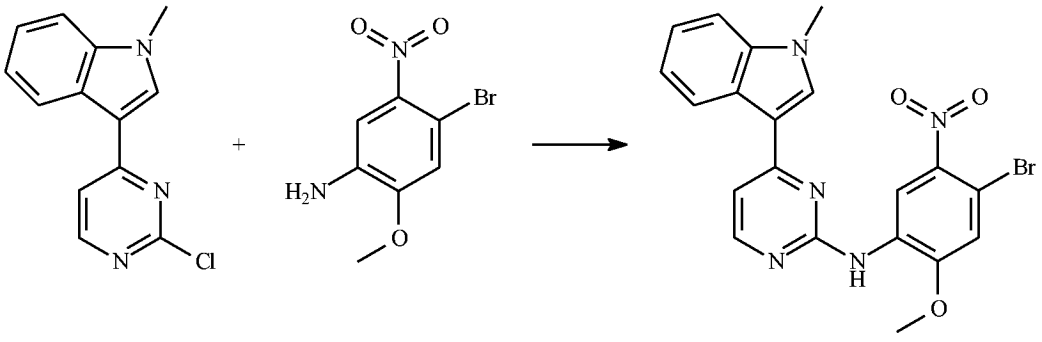
1,1-Бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен-палладия дихлорид (16,74 мг, 0,03 ммоль) добавляли к раствору, содержащему 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (139 мг, 0,62 ммоль), 4-бром-6-метокси-*N*-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамин (**Промежуточное соединение 144**, 220 мг, 0,52 ммоль) и K_3PO_4 (220 мг, 1,04 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (1,5 мл, дегазировали в течение 20 минут перед применением). Смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч и затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в EtOAc. Этот раствор промывали водой (x3), рассолом и затем сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-10% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром получали указанное в заголовке соединение (191 мг,

84%) в виде желто-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.31 (3H, s), 2.37-2.43 (2H, m), 2.61 (2H, t), 3.01-3.04 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.37 (2H, br s), 5.70-5.73 (1H, m), 6.63 (1H, s), 7.18-7.22 (2H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 7.54 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.34 (1H, s), 8.46 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 441,57.

Промежуточное соединение 144: 4-Бром-6-метокси-*N*-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-бензол-1,3-диамин

N-(4-Бром-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин (**Промежуточное соединение 145**, 1,074 г, 2,36 ммоль), железо (0,792 г, 14,19 ммоль) и NH_4Cl (95 мг, 1,77 ммоль) кипятили с обратным холодильником в этаноле (39 мл) и воде (13 мл) в течение 1,5 ч. Затем смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растирали в 10% CH_3OH в CH_2Cl_2 (30 мл) в течение 15 минут и затем смесь фильтровали. Остатки растирали снова с 10% CH_3OH в CH_2Cl_2 (30 мл) и затем смесь фильтровали. Объединенные фильтраты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (0,937 г, 93%) в виде пены кремового цвета; ^{1}H ЯМР: 3.79 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.86 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.18-7.30 (3H, m), 7.54 (1H, d), 7.83 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.43 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 424/426.

Промежуточное соединение 145: *N*-(4-Бром-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин



Раствор 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1-метилиндола (**Промежуточное соединение 130**, 0,829 г, 3,40 ммоль), моногидрата *п*-толуолсульфоновой кислоты (0,924 г, 4,86 ммоль) и 4-бром-2-метокси-5-нитроанилина (**Промежуточное соединение 4**, 0,8 г, 3,24 ммоль) кипятили с обратным холодильником в 2-пентаноле (32 мл) в атмосфере N_2 в течение 18 ч. Затем смесь оставляли охлаждаться, а потом концентрировали в вакууме. Полученный остаток растирали с CH_3CN до образования желтого осадка. Это твердое вещество собирали фильтрованием и промывали

диэтиловым эфиром. Твердое вещество суспендировали в 10% CH_3OH в CH_2Cl_2 и промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ (2x), а потом водой. Затем органический раствор концентрировали в вакууме и полученный остаток растирали в CH_3CN/воде. Затем смесь фильтровали и собранное твердое вещество промывали CH_3CN, а потом диэтиловым эфиром и затем сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (1,082 г, 74%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 3.90 (3H, s), 4.05 (3H, s), 7.15-7.21 (1H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 7.36 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.56 (1H, d), 8.34 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.40-8.45 (2H, m), 9.20 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 454/456.

Промежуточное соединение 146: 4-Метокси-6-(8-метил-2,8-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-*N'*-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамин

Смесь *N*-[2-метокси-4-(8-метил-2,8-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-нитрофенил]-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 147**, 200 мг, 0,40 ммоль), железа (134 мг, 2,40 ммоль) и NH_4Cl (16 мг, 0,30 ммоль), этанола (18 мл) и воды (6 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, затем смесь оставляли охлаждаться. Затем смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растирали в 10% CH_3OH в CH_2Cl_2 (15 мл) в течение 15 минут и затем смесь фильтровали. Остатки растирали снова с 10% CH_3OH в CH_2Cl_2 (15 мл) и затем смесь фильтровали. Объединенные фильтраты промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 2% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (144 мг, 77%) в виде темно-зеленой пены; ^{1}H ЯМР: 1.66-1.80 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.66 (2H, t), 3.59 (2H, d), 3.75 (3H, s), 3.83-3.91 (5H, m), 4.01 (2H, s), 6.30 (1H, s), 7.09 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.21-7.28 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.70 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.43 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 470,7.

Промежуточное соединение 147: *N*-[2-Метокси-4-(8-метил-2,8-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-нитрофенил]-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин

Смесь *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 129**, 300 мг, 0,76 ммоль), 8-метил-2,8-диазаспиро[3.4]октана (**Промежуточное соединение 47**, 115 мг, 0,92 ммоль), DIPEA (0,158 мл, 0,92 ммоль) и DMA (4 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч. Затем смесь абсорбировали на колонке SCX и колонку промывали CH_3OH. Затем колонку

элюировали 1:1 метанольным аммиаком в CH_2Cl_2 и фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1,5% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (209 мг, 55%) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.71 (2H, dt), 2.00-2.10 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.67 (2H, t), 3.74 (2H, d), 3.88 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.11 (2H, d), 6.31 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.20 (1H, d), 7.25 (1H, dd), 7.52 (1H, d), 8.02 (1H, s), 8.28-8.34 (2H, m), 8.36 (1H, d), 8.63 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 500,6.

Промежуточное соединение 148: 4-[(3*S*)-3-Диметиламинопирролидин-1-ил]-6-метокси-*N*-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамин

Смесь *N*-[4-[(3*S*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил]-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 149**, 230 мг, 0,47 ммоль), железа (158 мг, 2,83 ммоль), NH_4Cl (17,7 мг, 0,33 ммоль), этанола (9 мл) и воды (3 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 50 минут. Установили, что реакция не была завершена, поэтому добавляли дополнительные количества железа (158 мг, 2,83 ммоль) и NH_4Cl (17,7 мг, 0,33 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 0,5 дополнительного часа. После охлаждения смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1,5-7% 7 М метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (187 мг, 87%) в виде серой пены; ^{1}H ЯМР: 1.78 (1H, m), 2.06 (1H, m), 2.20 (6H, s), 2.86 (1H, d), 2.90-3.01 (2H, m), 3.12 (1H, m), 3.15-3.23 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.27 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.14 (1H, d), 7.15-7.21 (1H, m), 7.22-7.34 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.74 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.43 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 458,75.

Промежуточное соединение 149: *N*-{4-[(3*S*)-3-Диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил}-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин

N-(4-Фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин (**Промежуточное соединение 129**, 295 мг, 0,75 ммоль), ((3*S*)-*N*,*N*-диметилпирролидин-3-амин (103 мг, 0,90 ммоль) и DIPEA (0,196 мл, 1,13 ммоль) растворяли в DMA (3 мл) и герметично закрывали в пробирке для микроволновой обработки. Смесь нагревали до 100°C в течение 45 минут в микроволновом реакторе, затем охлаждали до к.т., разбавляли CH_3OH и абсорбировали на колонке SCX. Колонку промывали CH_3OH и затем элюировали 1:1 метанольным аммиаком в CH_2Cl_2. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством

FCC с элюированием 2-7% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (235 мг, 64%) в виде красного твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.83 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.22 (6H, s), 2.72-2.86 (1H, m), 3.17 (2H, m), 3.26 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.19 (1H, d), 7.21-7.31 (1H, m), 7.52 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.23-8.33 (2H, m), 8.36 (1H, d), 8.58 (1H, s); *m/z*: ES^- MH^+ 488,35.

Промежуточное соединение 150: 4-Метокси-6-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-*N'*-(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)бензол-1,3-диамин

Смесь *N*-[2-метокси-4-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-5-нитрофенил]-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 151**, 285 мг, 0,56 ммоль), железа (188 мг, 3,36 ммоль), NH_4Cl (21 мг, 0,39 ммоль), этанола (10,5 мл) и воды (3,5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Установили, что реакция не была завершена, поэтому добавляли дополнительные количества NH_4Cl (21 мг, 0,39 ммоль) и железа (188 мг, 3,36 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 дополнительных часов. После охлаждения смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 2-10% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (183 мг, 69%) в виде оранжевой смолы, которую использовали без дальнейшей очистки; ^{1}H ЯМР: 2.30 (3H, s), 2.36-2.45 (2H, m), 2.60 (2H, t), 2.98-3.06 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.73 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.09 (1H, m), 7.26 (1H, d), 7.38-7.49 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.58 (1H, d), 8.80 (2H, m); *m/z*: ES^+ MH^+ 427.

Промежуточное соединение 151: *N*-[2-Метокси-4-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-5-нитрофенил]-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амин

Раствор 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиридина (**Промежуточное соединение 152**, 256 мг, 1,00 ммоль), моногидрата *п*-толуолсульфоновой кислоты (271 мг, 1,43 ммоль) и 2-метокси-4-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-5-нитроанилина (**Промежуточное соединение 3**, 250 мг, 0,95 ммоль) и 2-пентанола (12 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч в атмосфере N_2. Затем смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в CH_3OH. Этот раствор очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX с элюированием 7 М метанольным аммиаком. Фракции, содержащие целевой продукт, концентрировали в вакууме с получением остатка, который растворяли в горячем DMF (10 мл). Этот раствор фильтровали и концентрировали в вакууме с получением смолы, которую

растирали с CH_3CN (10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (285 мг, 66%) в виде желтого порошка; ^{1}H ЯМР: 2.36 (5H, s), 2.67 (2H, s), 3.07 (2H, s), 4.02 (3H, s), 5.66 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.41 (1H, m), 7.45 (1H, m), 8.45 (2H, t), 8.59 (1H, d), 8.83 (2H, t), 8.90 (1H, s); *m/z*: ES^- $M\text{-}H^-$ 456.

Промежуточное соединение 152: 3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиридин

K_2CO_3 (5,18 г, 37,50 ммоль) добавляли к йодиду 1-аминопиридиния (4,50 г, 20,25 ммоль) и (*E*)-2-хлор-4-(2-этоксивинил)пиримидину (**Промежуточное соединение 153**, 2,77 г, 15 ммоль) в DMF (20 мл) при 25°C. Полученную темно-синюю суспензию перемешивали при 25°C в течение 15 ч (цвет стал темно-красный), а затем нагревали до 110°C в течение 2 ч. После охлаждения смесь добавляли к воде (100 мл) и полученное коричневое твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и сушили посредством аспирации. Водный фильтрат экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл) и объединенные органические растворы промывали водой (100 мл x 4) и насыщенным рассолом (50 мл). Затем раствор сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Полученный остаток объединяли с ранее собранным коричневым твердым веществом и растворяли в THF (100 мл). Этот раствор фильтровали через набивку 30 g диоксида кремния. Элюент концентрировали и полученный остаток промывали CH_3OH (-70°C) с получением указанного в заголовке соединения (1,274 г, 37%) в виде бежевого кристаллического твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 7.19 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.95 (1H, d), 8.49 (1H, m), 8.61 (1H, d), 8.85-8.91 (1H, m), 8.92 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 231.

Промежуточное соединение 153: 4-[(3*R*)-3-Диметиламинопирролидин-1-ил]-6-метокси-*N*-(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)бензол-1,3-диамин

Смесь *N*-[4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил]-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 154**, 440 мг, 0,93 ммоль), железа (311 мг, 5,56 ммоль), NH_4Cl (37,2 мг, 0,70 ммоль), этанола (15 мл) и воды (5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 ч. После охлаждения смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток растирали в 10% CH_3OH в CH_2Cl_2 (20 мл) в течение 15 минут и затем фильтровали. Остатки растирали снова с 10% CH_3OH в CH_2Cl_2 (10 мл) и затем фильтровали. Объединенные фильтраты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-10% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром получали указанное в заголовке соединение

(339 мг, 82%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.73-1.83 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.20 (6H, s), 2.81-2.90 (1H, m), 2.92-3.00 (2H, m), 3.11-3.16 (1H, m), 3.17-3.24 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.28 (2H, br s), 6.71 (1H, s), 7.07 (1H, td), 7.20 (1H, d), 7.27 (1H, s), 7.37-7.42 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.79 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 445,33.

Промежуточное соединение 154: *N*-[4-[(3*R*)-3-Диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил]-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амин

(3*R*)-*N*,*N*-Диметилпирролидин-3-амин (0,166 мл, 1,31 ммоль) добавляли к суспензии *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 155**, 415 мг, 1,09 ммоль) и DIPEA (0,227 мл, 1,31 ммоль) в DMA (3,2 мл) и смесь нагревали при 85°C в течение 1 ч. Посредством ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX и элюированием 7 М метанольным аммиаком достигали частичной очистки. Чистые фракции объединяли и концентрировали. В результате дополнительной очистки посредством FCC с элюированием 0-7% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (443 мг, 86%) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.77-1.88 (1H, m), 2.13-2.20 (1H, m), 2.23 (6H, s), 2.75-2.84 (1H, m), 3.14-3.26 (3H, m), 3.43-3.51 (1H, m), 3.96 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.08 (1H, td), 7.27 (1H, d), 7.34-7.39 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.40 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.78 (1H, s), 8.80 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 475,31.

Промежуточное соединение 155: *N*-(4-Фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амин

Смесь 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиридина (**Промежуточное соединение 152**, 1,476 г, 6,40 ммоль), 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина (**Промежуточное соединение 23**, 1,310 г, 7,04 ммоль), моногидрата *п*-толуолсульфоновой кислоты (1,339 г, 7,04 ммоль) и 2-пентанола (45 мл) нагревали при 125°C в течение 22 ч. После охлаждения смесь фильтровали. Твердое вещество промывали CH_3OH, диэтиловым эфиром и затем сушили на фильтре с получением коричневого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в CH_2Cl_2 и этот раствор промывали насыщ. $NaHCO_3$ (x3), водой и рассолом, затем сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растирали в кипящем CH_3CN и затем оставляли охлаждаться. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (1,29 г, 53%) в

виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 4.03 (3H, s), 7.11 (1H, td), 7.37 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.43-7.48 (1H, m), 8.45 (1H, d), 8.51 (1H, s), 8.58 (1H, d), 8.82-8.84 (2H, m), 9.00 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 381,54.

Промежуточное соединение 156: 4-(3-Диметиламиноазетидин-1-ил)-6-метокси-*N*-(4-пиразоло[1,5-*a*]-пиридин-3-илпиримидин-2-ил)бензол-1,3-диамин

Смесь *N*-[4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофенил]-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 157**, 355 мг, 0,77 ммоль), железа (258 мг, 4,63 ммоль), NH_4Cl (30,9 мг, 0,58 ммоль), этанола (12,6 мл) и воды (4,2 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 ч. После охлаждения смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток растирали в 10% CH_3OH в CH_2Cl_2 (20 мл) в течение 15 минут и затем смесь фильтровали. Остатки растирали снова с 10% CH_3OH в CH_2Cl_2 (20 мл) и затем фильтровали. Объединенные фильтраты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-10% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром получали указанное в заголовке соединение (249 мг, 75%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.12 (6H, s), 3.02-3.09 (1H, m), 3.47 (2H, t), 3.71 (3H, s), 3.98 (2H, t), 4.04 (2H, br s), 6.28 (1H, s), 7.05 (1H, td), 7.09 (1H, s), 7.16 (1H, d), 7.36-7.41 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.74 (1H, s), 8.77 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 431,35.

Промежуточное соединение 157: *N*-[4-(3-Диметиламиноазетидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофенил]-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амин

Дигидрохлорид *N*,*N*-диметилазетидин-3-амина (**Промежуточное соединение 26**, 227 мг, 1,31 ммоль) добавляли к суспензии *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-пиразоло[1,5-*a*]-пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 155**, 415 мг, 1,09 ммоль) и DIPEA (0,755 мл, 4,36 ммоль) в DMA (3,2 мл) и смесь нагревали при 85°C в течение 1 ч. Смесь частично очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX и элюируя 7 М метанольным аммиаком. Чистые фракции объединяли и концентрировали в вакууме. В результате дополнительной очистки посредством FCC с элюированием 0-7% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (360 мг, 72%) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.15 (6H, s), 3.12-3.19 (1H, m), 3.74-3.78 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.04-4.09 (2H, m), 6.29 (1H, s), 7.08 (1H, td), 7.28 (1H, d), 7.36-7.41 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.45-8.49 (2H, m), 8.78 (1H, s), 8.80 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 461,33.

Промежуточное соединение 158: *N*^{1}-(2-Диметиламиноэтил)-5-метокси-*N*^{1}-метил-*N*^{4}-(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)бензол-1,2,4-триамин

Смесь *N'*-(2-диметиламиноэтил)-2-метокси-*N'*-метил-5-нитро-*N*-(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)бензол-1,4-диамина (**Промежуточное соединение 159**, 440 мг, 0,95 ммоль), железа (319 мг, 5,71 ммоль), NH_4Cl (38,2 мг, 0,71 ммоль), этанола (15 мл) и воды (5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 ч. После охлаждения смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток растирали в 10% CH_3OH в CH_2Cl_2 (20 мл) в течение 15 минут и затем смесь фильтровали. Остатки растирали снова с 10% CH_3OH в CH_2Cl_2 (20 мл) и затем фильтровали. Объединенные фильтраты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-10% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром получали указанное в заголовке соединение (321 мг, 78%) в виде коричневой смолы; ^{1}H ЯМР: 2.18 (6H, s), 2.37 (2H, t), 2.65 (3H, s), 2.91 (2H, t), 3.72 (3H, s), 4.57 (2H, br s), 6.77 (1H, s), 7.07 (1H, td), 7.22 (1H, d), 7.29 (1H, s), 7.37-7.42 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.77-8.80 (1H, m); *m/z*: ES^+ MH^+ 433,36.

Промежуточное соединение 159: *N'*-(2-Диметиламиноэтил)-2-метокси-*N'*-метил-5-нитро-*N*-(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)бензол-1,4-диамин

N^1,*N*^{1},*N*^{2}-триметилэтан-1,2-диамин (138 мг, 1,35 ммоль) добавляли к суспензии *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 155**, 428 мг, 1,13 ммоль) и DIPEA (0,234 мл, 1,35 ммоль) в DMA (3,3 мл) и смесь нагревали при 85°C в течение 1,5 ч. Посредством ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX и элюированием 7 М метанольным аммиаком достигали частичной очистки. Чистые фракции объединяли и концентрировали в вакууме. В результате дополнительной очистки посредством FCC с элюированием 0-10% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (444 мг, 85%) в виде оранжевого масла; ^{1}H ЯМР: 2.18 (6H, s), 2.50-2.53 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.26-3.30 (2H, m), 3.95 (3H, s), 6.86 (1H, s), 7.09 (1H, td), 7.30 (1H, d), 7.35-7.40 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.47-8.51 (2H, m), 8.79 (1H, s), 8.79-8.82 (1H, m); *m/z*: ES^+ MH^+ 463,33.

Промежуточное соединение 160: 4-[(3a*R*,6a*R*)-5-Метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-*b*]-пиррол-1-ил]-6-метокси-*N*-(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-

илпиримидин-2-ил)бензол-1,3-диамин

Смесь *N*-[4-[(3a*R*,6a*R*)-5-метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил]-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 161**, 190 мг, 0,39 ммоль), железа (131 мг, 2,34 ммоль), NH_4Cl (14,62 мг, 0,27 ммоль), этанола (6 мл) и воды (2 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч и затем перемешивали при к.т. в течение ночи. Посредством ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX и элюированием 7 н. метанольным аммиаком достигали частичной очистки. Затем соответствующие фракции концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали загрязненный материал. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и дополнительно очищали посредством FCC с элюированием 0-2,5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 56%); *m/z*: ES^+ MH^+ 457,21.

Промежуточное соединение 161: *N*-[4-[(3a*R*,6a*R*)-5-Метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-*b*]-пиррол-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил]-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амин

DIPEA (0,343 мл, 1,97 ммоль) добавляли к суспензии *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 155**, 300 мг, 0,79 ммоль) и (3a*R*,6a*R*)-5-метил-2,3,3a,4,6,6a-гексагидро-1*H*-пирроло[3,4-*b*]пиррола (**Промежуточное соединение 37**, 109 мг, 0,87 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (5 мл) и смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 1 ч. После охлаждения смесь частично очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX и элюируя 7 М метанольным аммиаком. Затем соответствующие фракции концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате дополнительной очистки посредством FCC с элюированием 0-4% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (198 мг, 52%) в виде слегка загрязненного оранжевого/красного твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки; ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 1.89 (1H, dd), 2.06-2.18 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.31 (1H, dd), 2.47 (2H, ddd), 2.65 (1H, t), 2.99-3.10 (1H, m), 3.26 (1H, t), 3.51-3.60 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.39-4.46 (1H, m), 6.46 (1H, s), 6.93 (1H, td), 7.04 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.43 (1H, ddd), 8.36 (1H, d), 8.46 (1H, s), 8.52 (1H, m), 8.58 (1H, m), 8.98 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 487,15.

Промежуточное соединение 162: 4-Метокси-6-(8-метил-2,8-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-*N'*-(4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-ил)бензол-1,3-диамин

Смесь *N*-[2-метокси-4-(8-метил-2,8-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-нитрофенил]-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 163**, 404 мг, 0,83 ммоль), железа (278 мг, 4,98 ммоль), NH_4Cl (33,3 мг, 0,62 ммоль), этанола (15 мл) и воды (5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 ч. После охлаждения смесь фильтровали и остатки промывали смесью 1:10 CH_3OH - CH_2Cl_2 (20 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате очистки посредством FCC с элюированием 1-10% метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (338 мг, 89%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.72 (2H, dt), 2.11 (2H, dd), 2.42 (3H, s), 2.66 (2H, t), 3.63 (2H, d), 3.72 (3H, s), 3.87 (2H, d), 4.03 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.06 (1H, td), 7.10 (1H, s), 7.16 (1H, d), 7.35-7.42 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.74 (1H, s), 8.77 (1H, t); *m/z*: ES^+ MH^+ 457,36.

Промежуточное соединение 163: *N*-[2-Метокси-4-(8-метил-2,8-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-нитрофенил]-4-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илпиримидин-2-амин

8-Метил-2,8-диазаспиро[3.4]октан (**Промежуточное соединение 47**, 133 мг, 0,88 ммоль) добавляли к суспензии *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)-пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 155**, 280 мг, 0,74 ммоль) и DIPEA (0,153 мл, 0,88 ммоль) в DMA (3 мл) и смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Затем смесь частично очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX с элюированием 7 М метанольным аммиаком. Чистые фракции объединяли и концентрировали в вакууме. В результате дальнейшей очистки посредством FCC с элюированием 1-8% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (300 мг) в виде оранжевой сухой пленки; ^{1}H ЯМР: 1.71 (2H, dt), 2.05 (2H, dd), 2.40 (3H, s), 2.67 (2H, t), 3.75 (2H, d), 3.95 (3H, s), 4.11 (2H, d), 6.31 (1H, s), 7.09 (1H, td), 7.28 (1H, d), 7.35-7.41 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.47 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.79 (1H, s), 8.79-8.82 (1H, m); *m/z*: ES^+ MH^+ 487,30.

Промежуточное соединение 164: 4-[(3*R*)-3-Диметиламинопирролидин-1-ил]-*N*-[4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-6-метоксибензол-1,3-диамин

К перемешиваемой смеси *N*-{4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-2-

метокси-5-нитрофенил}-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 165**, 286 мг, 0,60 ммоль), железа (202 мг, 3,62 ммоль), NH_4Cl (22,6 мг, 0,42 ммоль) и этанола (24 мл) добавляли воду (4 мл). Полученную смесь перемешивали при 105°C в течение 3 ч и затем фильтровали через диатомовую землю (Celite™) и концентрировали в вакууме. В результате частичной очистки посредством ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX и элюированием 0,35 М метанольным аммиаком получали указанное в заголовке соединение (312 мг, 116%) в виде коричневой смолы, которую использовали без дальнейшей очистки; ^{1}H ЯМР: 2.13 (2H, d), 2.32 (2H, d), 2.80 (6H, d), 2.87-2.98 (2H, m), 3.19 (2H, d), 3.77 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.17 (4H, ddd), 7.46 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.28 (2H, dd), 8.43 (1H, d), 11.76 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 444.

Промежуточное соединение 165: *N*-{4-[(3*R*)-3-диметиламинопирролидин-1-ил]-2-метокси-5-нитрофенил}-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-амин

(3*R*)-*N*,*N*-Диметилпирролидин-3-амин (92 мг, 0,81 ммоль) добавляли к смеси *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 68**, 404 мг, 0,73 ммоль) и DIPEA (0,256 мл, 1,46 ммоль) в DMA (3 мл). Затем смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 0,5 ч. Посредством ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX (20 g) и элюированием 0,35 М метанольным аммиаком достигали частичной очистки. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением оранжевой/коричневой смолы. Эту смолу растирали с этанолом (15 мл) с получением твердого вещества, которое собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (291 мг, 84%) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.82 (1H, dt), 2.12-2.20 (1H, m), 2.22 (6H, s), 2.73-2.83 (1H, m), 3.12-3.22 (2H, m), 3.22-3.27 (1H, m), 3.41-3.51 (1H, m), 3.97 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.07 (1H, t), 7.18 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.28-8.31 (2H, m), 8.35 (1H, d), 8.57 (1H, s), 11.78 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 474,30.

Промежуточное соединение 166: 4-(3-Диметиламиноазетидин-1-ил)-*N*-[4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-6-метоксибензол-1,3-диамин

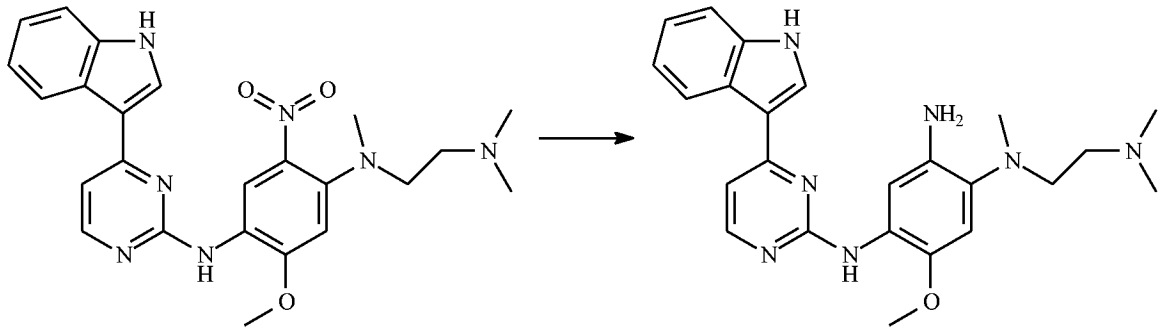
К смеси *N*-[4-(3-диметиламиноазетидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофенил]-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 167**, 240 мг, 0,52 ммоль), железа (175 мг, 3,13 ммоль), NH_4Cl (19,56 мг, 0,37 ммоль) и этанола (24 мл) добавляли воду (4 мл). Полученную смесь перемешивали при 105°C в течение 3 ч и затем

фильтровали через диатомовую землю (Celite™). Фильтрат концентрировали в вакууме и частично очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX и элюируя 0,35 М метанольным аммиаком. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (241 мг, 107%) в виде коричневой смолы, которую использовали без дальнейшей очистки; *m/z*: ES^+ MH^+ 430.

Промежуточное соединение 167: *N*-[4-(3-Диметиламиноазетидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофенил]-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-амин

Дигидрохлорид *N*,*N*-диметилазетидин-3-амина (**Промежуточное соединение 26**, 140 мг, 0,81 ммоль) добавляли к суспензии *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 68**, 406 мг, 0,74 ммоль) и DIPEA (0,514 мл, 2,94 ммоль) в DMA (3 мл). Смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 0,5 ч. Затем смесь частично очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX (20 g) и элюируя 0,35 М метанольным аммиаком. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением оранжевой/коричневой смолы. Эту смолу растирали с этанолом (15 мл) с получением твердого вещества, которое собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (245 мг, 72%) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.15 (6H, s), 3.17 (1H, dd), 3.76 (2H, dd), 3.97 (3H, s), 4.03-4.10 (2H, m), 6.29 (1H, s), 7.08 (1H, t), 7.14-7.21 (1H, m), 7.27 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.28-8.37 (3H, m), 8.64 (1H, s), 11.79 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 460,32.

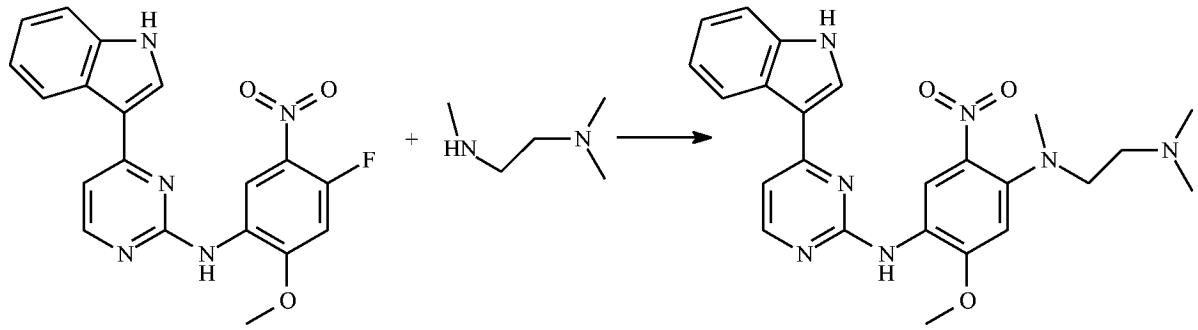
Промежуточное соединение 168: N^1-(2-Диметиламиноэтил)-N^4-[4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-метокси-N^1-метилбензол-1,2,4-триамин



Воду (4 мл) одной порцией добавляли к смеси *N*′-(2-диметиламиноэтил)-*N*-[4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-2-метокси-*N*′-метил-5-нитробензол-1,4-диамина (**Промежуточное соединение 169**, 270 мг, 0,59 ммоль), железа (196 мг, 3,51 ммоль),

NH_4Cl (21,9 мг, 0,41 ммоль) и этанола (24 мл). Полученную смесь нагревали при 105°C в течение 3 ч, затем фильтровали через диатомовую землю (Celite™). Фильтрат концентрировали в вакууме и затем частично очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX и элюируя 0,35 М метанольным аммиаком. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (244 мг, 97%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки; ^{1}H ЯМР: 2.18 (6H, s), 2.37 (2H, s), 2.64 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.76 (3H, s), 6.77 (1H, s), 7.03-7.26 (3H, m), 7.46 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.18-8.35 (2H, m), 8.42 (1H, d), 11.72 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 432.

Промежуточное соединение 169: *N'*-(2-Диметиламиноэтил)-*N*-[4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-2-метокси-*N'*-метил-5-нитробензол-1,4-диамин



N^1,N^1,N^2-Триметилэтан-1,2-диамин (83 мг, 0,82 ммоль) добавляли к смеси *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 68**, 409 мг, 0,74 ммоль), DIPEA (0,259 мл, 1,48 ммоль) и DMA (3 мл). Полученную смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 0,5 ч. Посредством ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX (20 g) и элюированием 0,35 М метанольным аммиаком достигали частичной очистки. Соответствующие фракции концентрировали в вакууме с получением оранжевой/коричневой смолы. Эту смолу растирали с этанолом (15 мл) с получением твердого вещества, которое собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (275 мг, 80%) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 2.18 (6H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.25-3.30 (2H, m), 3.97 (3H, s), 6.87 (1H, s), 7.08 (1H, t), 7.18 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.46 (1H, d), 8.03 (1H, s), 8.33 (3H, dd), 8.66 (1H, s), 11.80 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 462,34.

Промежуточное соединение 170: *трет*-Бутил-*N*-[2-[[5-метокси-4-[[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]-2-(проп-2-еноиламино)фенил]-метиламино]этил]-*N*-метилкарбамат

Акрилоилхлорид (0,069 мл, 0,85 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,5 мл) добавляли по каплям в течение 5 минут к раствору *трет*-бутил-*N*-[2-[[2-амино-5-метокси-4-[[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]фенил]-метиламино]этил]-*N*-метилкарбамата (**Промежуточное соединение 171**, 377 мг, 0,71 ммоль) и DIPEA (0,234 мл, 1,42 ммоль) в CH_2Cl_2 (8 мл), охлажденному в бане лед/метанол. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Затем смесь разбавляли 10% CH_3OH в CH_2Cl_2. Полученный раствор промывали насыщ. $NaHCO_3$, сушили ($MgSO_4$) и затем концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-3% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (325 мг, 78%) в виде желтой пены; ^{1}H ЯМР: 1.38 (9H, s), 2.71 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.00 (2H, t), 3.34 (2H, t), 3.88 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.73-5.78 (1H, m), 6.27 (1H, dd), 6.67 (1H, dd), 6.99 (1H, s), 7.17 (1H, t), 7.21-7.27 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.87 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.10 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 584,73.

Промежуточное соединение 171: *трет*-Бутил-*N*-[2-[[2-амино-5-метокси-4-[[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]фенил]-метиламино]этил]-*N*-метилкарбамат

трет-Бутил-*N*-[2-[[5-метокси-4-[[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]-2-нитрофенил]-метиламино]этил]-*N*-метилкарбамат (**Промежуточное соединение 172**, 428 мг, 0,76 ммоль), железо (255 мг, 4,57 ммоль) и NH_4Cl (30,6 мг, 0,57 ммоль) в этаноле (16 мл) и воде (5,33 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 ч (блокировка нагревания 100°C) и затем смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растирали в 10% CH_3OH/CH_2Cl_2 (30 мл) и фильтровали. Остатки растирали снова с 10% CH_3OH/CH_2Cl_2 (30 мл) и фильтровали. Объединенные фильтраты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (380 мг, 94%) в виде светло-коричневой пены; ^{1}H ЯМР: 1.41 (9H, s), 2.64 (3H, s), 2.80 (3H, s), 2.95 (2H, t), 3.34 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.40 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.52 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.42 (1H, d); *m/z*: ES^+ MH^+ 532,37.

Промежуточное соединение 172: *трет*-Бутил-*N*-[2-[[5-метокси-4-[[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]-2-нитрофенил]-метиламино]этил]-*N*-метилкарбамат

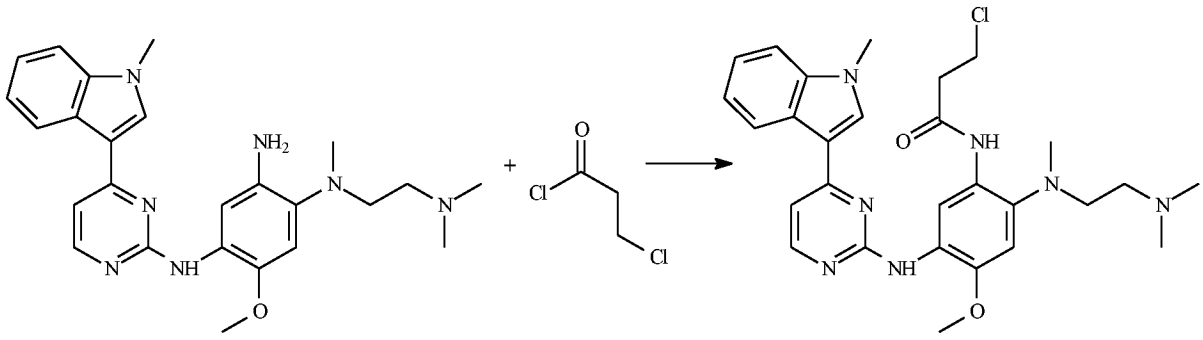
трет-Бутил-*N*-метил-*N*-(2-метиламиноэтил)карбамат (**Промежуточное**

соединение 173, 300 мг, 1,59 ммоль) добавляли к суспензии *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метил-индол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 129**, 522 мг, 1,33 ммоль) и DIPEA (0,462 мл, 2,65 ммоль) в DMA (5 мл). Смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 100°C в течение 4 ч. Затем смесь разбавляли EtOAc и промывали водой (5x), рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-2% CH_3OH в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром получали указанное в заголовке соединение (431 мг, 58%) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР: 1.37 (9H, s), 2.79 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.29-3.36 (2H, m), 3.39-3.44 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.85 (1H, d), 7.14 (1H, t), 7.21-7.28 (2H, m), 7.53 (1H, br d), 8.04 (1H, s), 8.31-8.38 (3H, m), 8.72 (1H, br s); *m/z*: ES^+ MH^+ 562,35.

Промежуточное соединение 173: *трет*-Бутил-*N*-метил-*N*-(2-метиламиноэтил)карбамат

Раствор ди-*трет*-бутил-дикарбоната (4,95 г, 22,69 ммоль) в CH_2Cl_2 (240 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору *N*,*N*'-диметилэтан-1,2-диамина (4 г, 45,38 ммоль) в CH_2Cl_2 (80 мл) в течение периода времени 20 ч. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Затем смесь последовательно промывали насыщ. Na_2CO_3 (2 x 100 мл), водой (50 мл) и насыщ. рассолом (50 мл). Органический раствор сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-10% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (2,177 г, 51%) в виде бледно-желтого масла; ^{1}H ЯМР: 1.40 (9H, s), 2.28 (3H, s), 2.57 (2H, t), 2.79 (3H, s), 3.20 (2H, t).

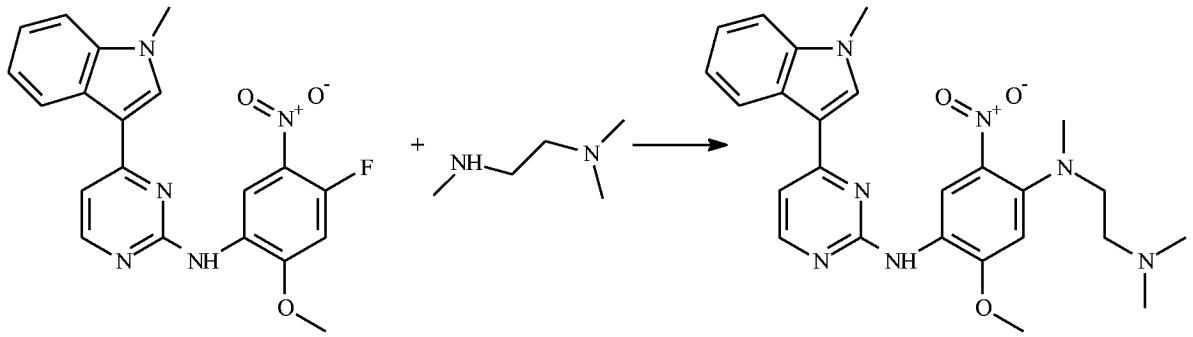
Промежуточное соединение 174: 3-Хлор-*N*-[2-[2-диметиламиноэтил(метил)амино]-4-метокси-5-[[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]фенил]пропанамид



К перемешиваемой суспензии N^1-(2-диметиламиноэтил)-5-метокси-N^1-метил-N^4-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,2,4-триамина (**Промежуточное**

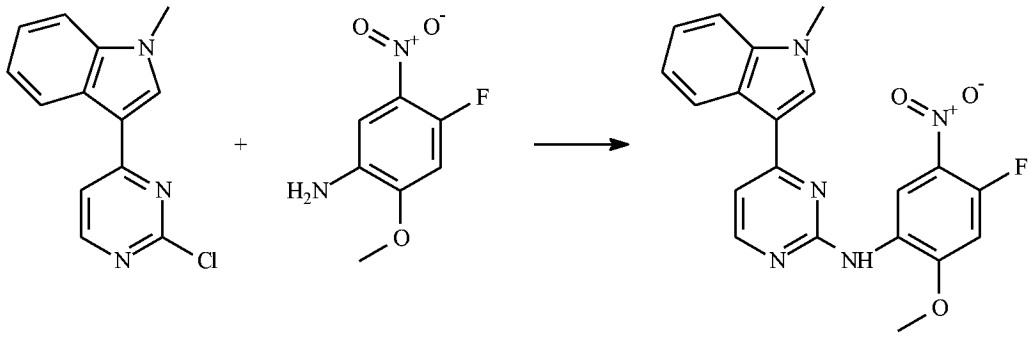
соединение 175, 33 г, 62,29 ммоль) и K_2CO_3 (6,09 г, 43,6 ммоль) в ацетоне (300 мл) добавляли 3-хлорпропаноилхлорид (9,78 г, 74,74 ммоль) при -50°C. Полученную смесь нагревали до -20°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли CH_3OH (27,75 мл) и раствор NaOH (2,24 г, 56,06 ммоль в 300 мл воды). Полученную смесь перемешивали в течение 3-4 ч при к.т. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (32,5 г, 95%). ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$) 2.95 (2H, t), 3.04 (6H, d), 3.50 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.81 (2H, t), 4.01 (6H, s), 4.33-4.37 (2H, m), 7.33-7.42 (3H, m), 7.47 (1H, t), 7.51-7.55 (1H, m), 8.11-8.21 (3H, m), 8.48 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.17 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 536,24.

Промежуточное соединение 175: *N*^{4}-(2-Диметиламиноэтил)-2-метокси-*N*^{4}-метил-*N*^{1}-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-нитро-бензол-1,4-диамин



К перемешиваемому раствору *N*-(4-фтор-2-метокси-5-нитро-фенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (**Промежуточное соединение 176**, 65 г, 160,28 ммоль) и *N,N',N'*-триметил-этан-1,2-диамина (19,65 г, 192,3 ммоль) в DMA (630 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропил-пропан-2-амин (26,93 г, 208,4 ммоль) при к.т. Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 5-6 ч, затем охлаждали до к.т. Затем добавляли воду (630 мл) и смесь перемешивали в течение 3-4 ч. Твердый материал собирали фильтрованием, промывали водой (315 мл) и сушили при 50°C в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (79,4 г, 96%) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 2.29 (6H, s), 2.60 (2H, t), 2.93 (3H, s), 3.31 (2H, t), 3.96 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.30-7.38 (2H, m), 7.43 (1H, d), 7.56 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.41 (1H, d), 9.59 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 476,23.

Промежуточное соединение 176: *N*-(4-Фтор-2-метокси-5-нитро-фенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)-пиримидин-2-амин



1,4-Диоксан (585 мл) добавляли к смеси 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1-метил-индола (**Промежуточное соединение 177**, 50 г, 160,04 ммоль), 4-фтор-2-метокси-5-нитро-анилина (38,03 г, 192,04 ммоль) и моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты (37,09 г, 192,04 ммоль) при к.т. Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч. После охлаждения до к.т. смесь гасили 23%-ным водным аммиаком (39,59 мл, 480,1 ммоль) и водой (195 мл, 510,1 ммоль), и в осадок выпадало твердое вещество. Полученную суспензию перемешивали при к.т. в течение 3-4 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при 50°C в вакууме в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (74,6 г, 85%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 4.01 (6H, s), 6.90 (1H, d), 7.37-7.48 (4H, m), 8.05-8.12 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.34 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 394,12.

Промежуточное соединение 177: 3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-1-метил-индол

К перемешиваемому раствору 2,4-дихлорпиримидина (70,5 г, 463,76 ммоль) в диметоксиэтане (900 мл) добавляли $FeCl_3$ (77,16 г, 459,12 ммоль) и 1-метилиндол (68,28 г) при 60°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. После охлаждения, путем добавления метанола (345 мл) и воды (900 мл) выпадало в осадок твердое вещество. Полученную суспензию перемешивали в течение 3 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали CH_3OH (1,38 л) и сушили при 50°C в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (138,7 г, 81,5%) в виде фиолетового твердого вещества; ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 3.89 (3H, s), 7.36-7.41 (3H, m), 7.49 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.45 (1H, s); *m/z*: ES^+ MH^+ 244,05.

Полезные кристаллические полиморфные формы *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида (называемого в данном описании как "**Соединение X**") и его мезилатной соли (называемой в данном описании как "**Мезилатная Соль Y**")

Полиморфная Форма A Соединения X

Было обнаружено, что первоначально образованное **Соединение X** является аморфным твердым веществом. Затем, взяв некоторое количество этого аморфного **Соединения X** (примерно 20 мг) и суспендируя его в циклогексане (примерно 2 мл) при 50°C и перемешивании с использованием магнитной мешалки в течение примерно 4 суток, получали кристаллическую полиморфную Форму A **Соединения X**. Затем образец оставляли охлаждаться, с флакона снимали крышку и образец оставляли сохнуть в условиях окружающей среды с получением Формы A **Соединения X**. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы A **Соединения X** изображена на Фиг. 1. Термограмма ДСК Формы A **Соединения X** изображена на Фиг. 2, на которой показано исходное событие с началом при 35,1°C и пиком при 50,1°C с последующей эндотермой плавления с началом при 80,2°C и пиком при 88,3°C.

Полиморфная Форма B Соединения X

Было обнаружено, что первоначально образованное **Соединение X** является аморфным твердым веществом. Затем, взяв некоторое количество этого аморфного **Соединения X** (примерно 20 мг) и растворив его в минимально требующемся количестве EtOAc для достижения полного растворения, получали кристаллическую полиморфную Форму B **Соединения X**. Затем этот раствор оставляли упариваться досуха в условиях окружающей среды с получением Формы B **Соединения X**. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы B **Соединения X** изображена на Фиг. 3. Термограмма ДСК Формы B **Соединения X** изображена на Фиг. 4, на которой показана эндотерма плавления с началом при 94,1°C и пиком при 113,6°C.

Полиморфная Форма C Соединения X

Было обнаружено, что первоначально образованное **Соединение X** является аморфным твердым веществом. Затем, взяв некоторое количество этого аморфного **Соединения X** (примерно 20 мг) и растворив его в минимальном количестве диэтилового эфира, требующемся для достижения полного растворения, получали кристаллическую полиморфную Форму C **Соединения X**. Затем этот раствор оставляли упариваться досуха в условиях окружающей среды с получением Формы C **Соединения X**. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы C **Соединения X** изображена на Фиг. 5. Термограмма ДСК Формы C **Соединения X** изображена на Фиг. 6, на которой показана эндотерма плавления с началом при 91,1°C и пиком при 103,8°C.

Полиморфная Форма D Соединения X

Полиморфную Форму D **Соединения X**, которая, как полагали, является кристаллической моногидратной формой **Соединения X**, получали способом, описанным выше для Примера 28 - Альтернативные синтезы 1 и 2. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы D **Соединения X** изображена на Фиг. 7. Термограмма ДСК Формы C **Соединения X** изображена на Фиг. 8, на которой показана эндотерма плавления с началом при 108,8°C и пиком при 117,7°C. Термогравиметрический анализ показал потерю массы приблизительно 3,3%, которая говорит о моногидратной форме (теоретический моногидрат означает 3,5%). Термограмма ТГА изображена на Фиг. 9.

Полиморфная Форма E Соединения X

Полиморфную Форму E **Соединения X**, которая, как полагали, является 1,25-стехиометрически гидратной формой **Соединения X**, получали суспендированием **Соединения X** [154 г, полученного, как описано для Примера 28 (с использованием акрилоилхлорида)] в смеси метанола (150 мл) и воды (600 мл). Добавляли 10 г **Соединения X** (Форма D) и суспензию перемешивали при к.т. в течение 4 суток. Затем полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой и оставляли сохнуть. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы E **Соединения X** изображена на Фиг. 10. Термограмма ДСК Формы E **Соединения X** изображена на Фиг. 11, на которой показано исходное событие с началом при 66,1°C и пиком при 77,2°C с последующим дополнительным событием с началом при 93,6°C и пиком при 101,5°C и последующей эндотермой плавления с началом при 130,9°C и пиком при 135,3°C. Термогравиметрический анализ показал потерю массы приблизительно 4,7%, которая говорит о том, что гидратная форма эквивалентна 1,25-стехиометрическому гидрату (теоретический 1,25 гидрат означает 4,3%). Термограмма ТГА изображена на Фиг. 12.

Полиморфная Форма F Соединения X

Полиморфную Форму F **Соединения X**, которая, как полагали, является 0,25-стехиометрически гидратной формой **Соединения X**, получали путем сушки некоторого количества Формы E **Соединения X** в вакуумной печи при к.т. до постоянной массы. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы F **Соединения X** изображена на Фиг. 13. Термограмма ДСК Формы F **Соединения X** изображена на Фиг. 14, на которой показано исходное событие с началом при 80,9°C и пиком при 92,8°C с последующей эндотермой плавления с началом при 130,7°C и

пиком при 135,7°C. Термогравиметрический анализ показал потерю массы приблизительно 0,7%, которая говорит о том, что частично гидратная форма эквивалентна 0,25-стехиометрическому гидрату (теоретический 0,25 гидрат означает 0,89%). Термограмма ТГА изображена на Фиг. 15.

Полиморфная Форма K Соединения X

Эту полиморфную Форму **Соединения X** получали следующим способом:

Раствор акрилоилхлорида (0,026 л, 318,48 ммоль) в CH_2Cl_2 (290 мл) добавляли по каплям в течение 25 минут к перемешиваемой суспензии N^1-(2-(диметиламино)этил)-5-метокси-N^1-метил-N^4-(4-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)бензол-1,2,4-триамина (129 г, 289,52 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,9 л), которую охлаждали до -5°C. Добавление является экзотермическим, но смеси в процессе добавления не позволяли нагреваться более чем на 1°C. Полученную смесь перемешивали при -5°C в течение 2 ч. Затем по каплям добавляли холодный насыщ. раствор $NaHCO_3$ (1 л), поддерживая температуру ниже -2°C. Затем смесь оставляли нагреваться до к.т. Фазы разделяли и полученный органический раствор промывали водой (100 мл) и насыщенным рассолом (100 мл). Затем раствор сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 5% CH_3OH в CH_2Cl_2 (60 мл) и затем фильтровали. Фильтрованный раствор очищали посредством FCC с элюированием 5% CH_3OH в CH_2Cl_2 и чистые фракции объединяли и концентрировали с получением загрязненного **Соединения X** в виде коричневой смолы (96 г). В результате дополнительной очистки посредством хиральной препаративной HPLC получали образец **Соединения X**, который суспендировали в CH_3OH (50 мл). Не все **Соединение X** смогло раствориться. Затем добавляли воду (250 мл) и полученную смесь суспендировали в течение ночи при перемешивании с использованием магнитной мешалки. Затем полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакуумной печи в течение выходных дней с получением 16,2 г **Соединения X** в полиморфной форме, определенной в данном описании как Форма K. ^{1}H ЯМР: 2.20 (6H, s), 2.28 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.88 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.76 (1H, d), 6.27 (1H, d), 6.43 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.15 (1H, m), 7.22 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.87 (1H, s), 8.23 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.68 (1H, s), 9.18 (1H, s), 10.16 (1H, s).

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы K **Соединения X** изображена на Фиг. 16. Термограмма ДСК Формы K **Соединения X** изображена на Фиг. 17, на которой показана эндотерма плавления с началом при 129,3°C и пиком при

133,4°C.

Полиморфная Форма A Мезилатной Соли Y

Полиморфную Форму A **Мезилатной Соли Y** получали способом, описанным ранее (Пример 28A, Процедура 3). Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы A **Мезилатной Соли Y** изображена на Фиг. 18. Термограмма ДСК Формы A **Мезилатной Соли Y** изображена на Фиг. 19, на которой показано исходное событие с началом при 28,1°C и пиком при 62,2°C с последующей эндотермой плавления с началом при 258,8°C и пиком при 262,0°C.

Полиморфная Форма B Мезилатной Соли Y

Полиморфную Форму B **Мезилатной Соли Y** получали способом, описанным ранее (Пример 28A, Процедуры 1 и 2). Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы B **Мезилатной Соли Y** изображена на Фиг. 20. Термограмма ДСК Формы B **Мезилатной Соли Y** изображена на Фиг. 21, на которой показана эндотерма плавления с началом при 245,0°C и пиком при 246,5°C.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полиморфная форма мезилатной соли N-(2-{2-диметиламинометил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)-проп-2-енамида, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета, равном 7,2° плюс или минус 0,2° 2-тета, измеренном с использованием CuKa излучения.

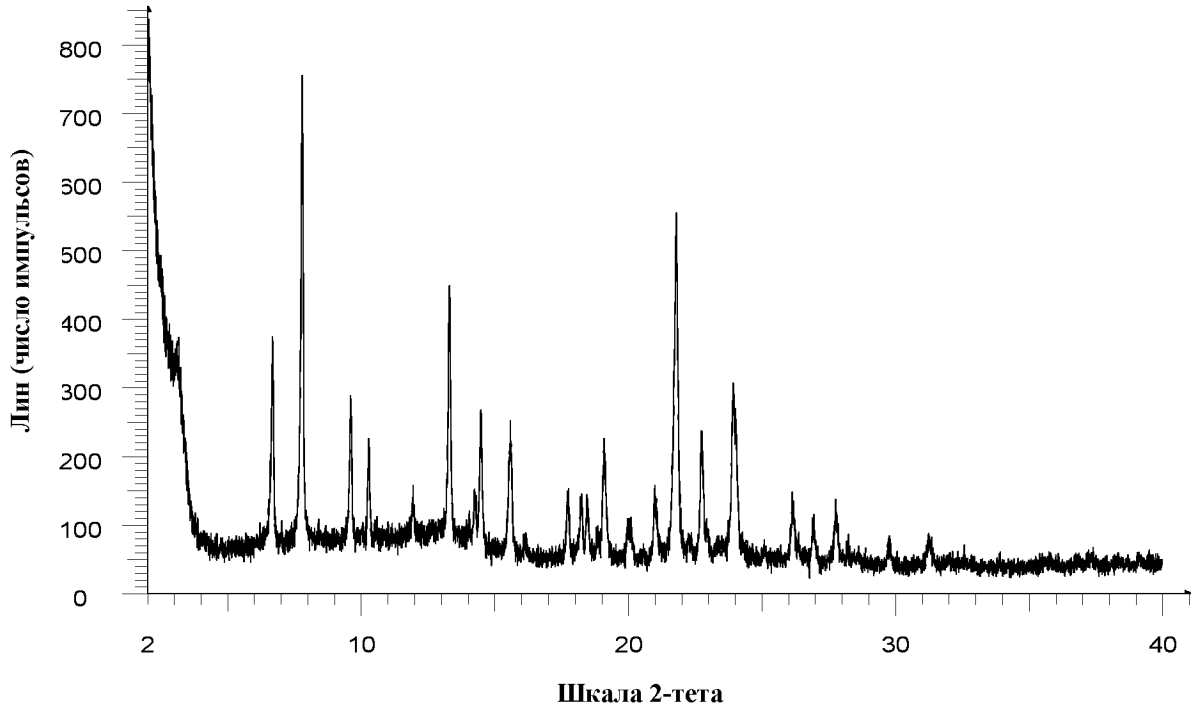
2. Полиморфная форма мезилатной соли N-(2-{2-диметиламинометил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)-проп-2-енамида, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета, равном 8,6° плюс или минус 0,2° 2-тета, измеренном с использованием CuKa излучения.

3. Полиморфная форма мезилатной соли N-(2-{2-диметиламинометил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)-проп-2-енамида по п. 1 или п. 2, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета, равных 7,2° и 8,6°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета, измеренными с использованием CuKa излучения.

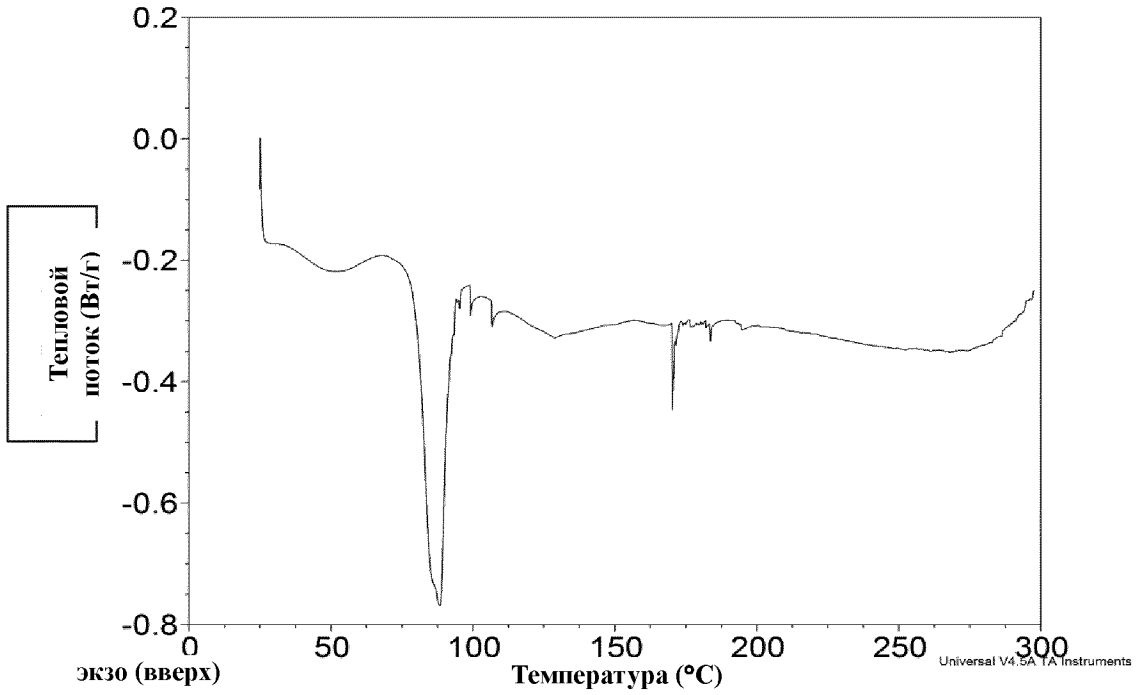
4. Полиморфная форма мезилатной соли N-(2-{2-диметиламинометил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)-проп-2-енамида по любому из пп. 1-3, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета, равных 7,2; 8,6; 15,3; 10,4; 25,7; 26,1; 16,4; 9,5; 22,1 и 18,8°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета, измеренными с использованием CuKa излучения.

5. Полиморфная форма мезилатной соли N-(2-{2-диметиламинометил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)-проп-2-енамида, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такую же, как картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанная на Фиг. 20, при измерении с использованием CuKa излучения.

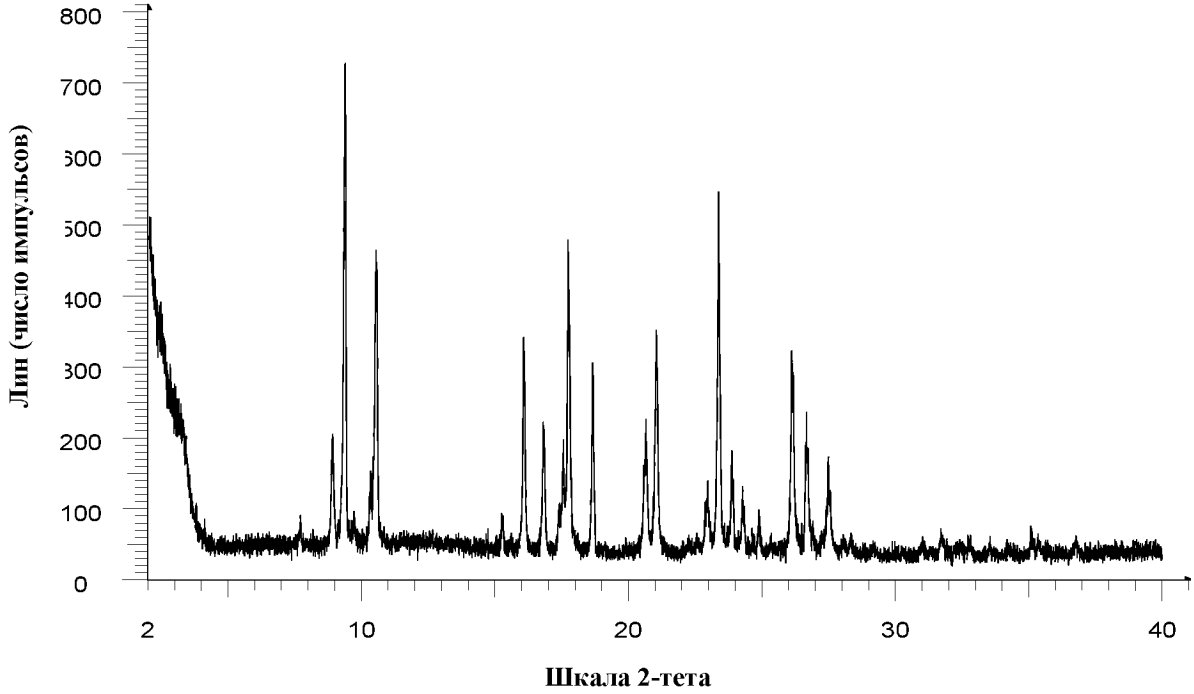
Фиг. 1: Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы А *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида



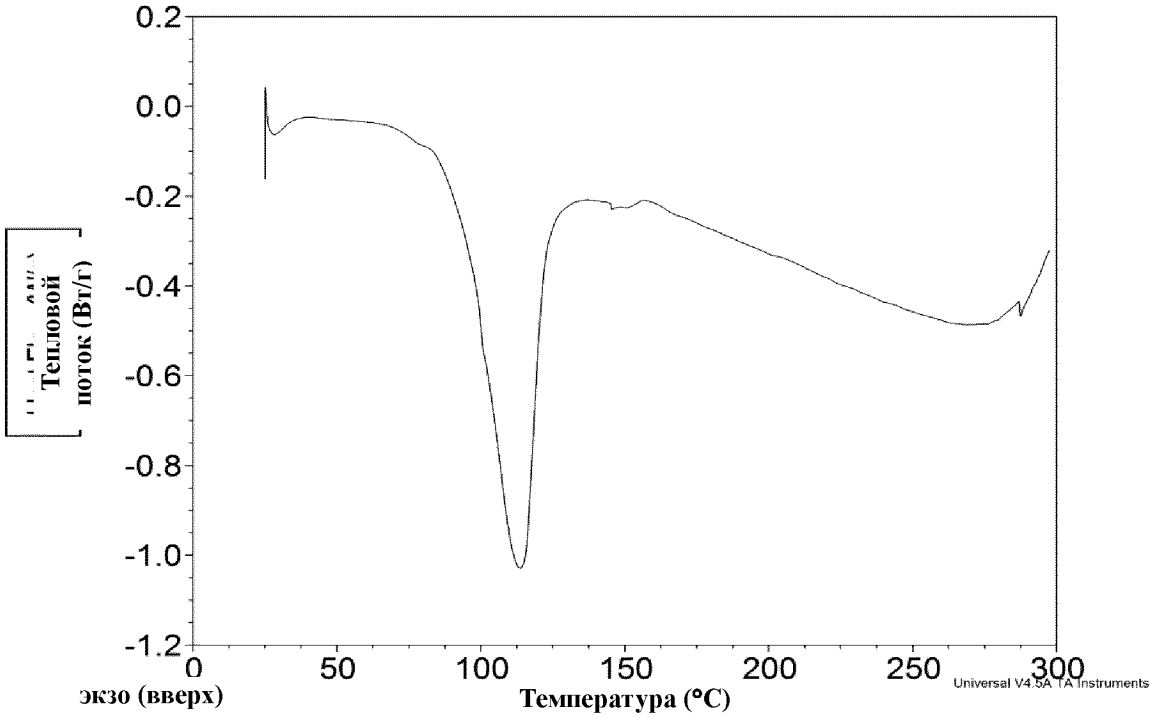
Фиг. 2: Термограмма ДСК Формы А *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида



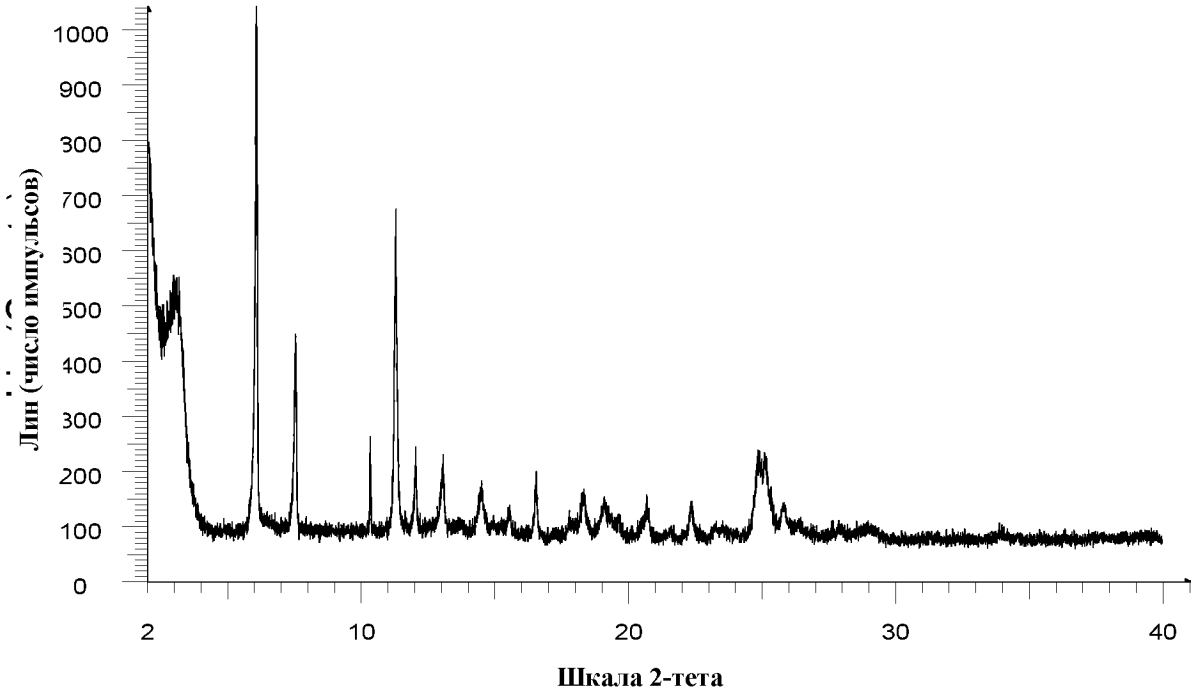
Фиг. 3: Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы B *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида



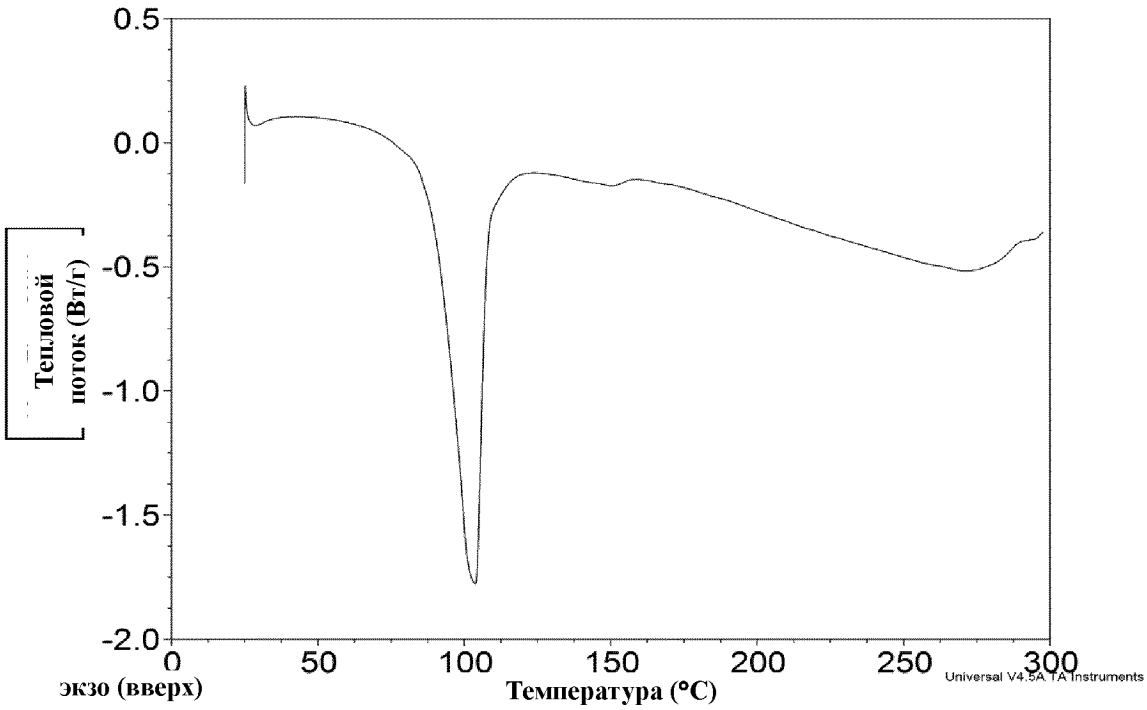
Фиг. 4: Термограмма ДСК Формы B *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида



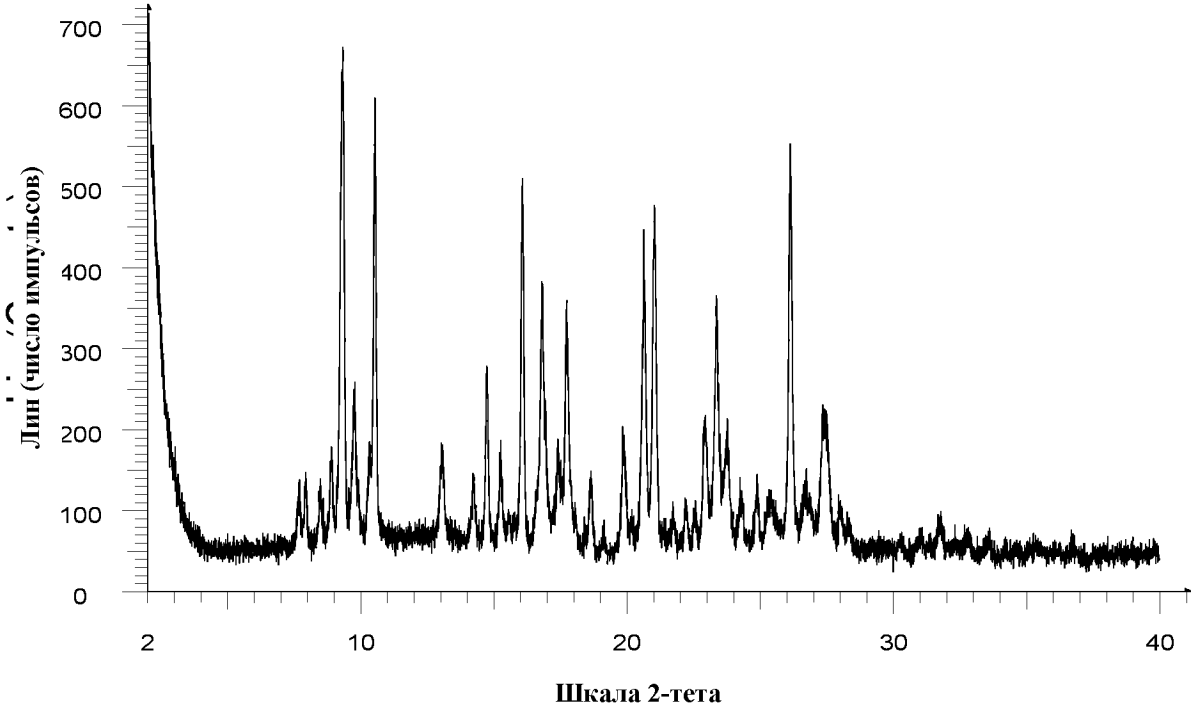
Фиг. 5: Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы С *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида



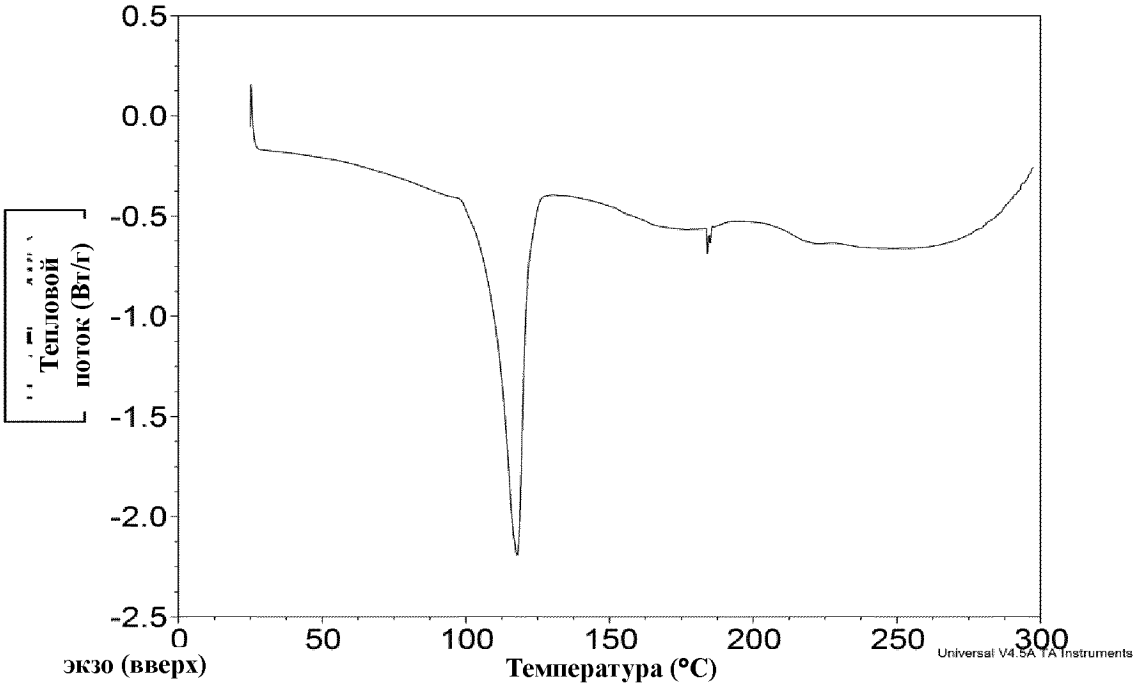
Фиг. 6: Термограмма ДСК Формы С *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида



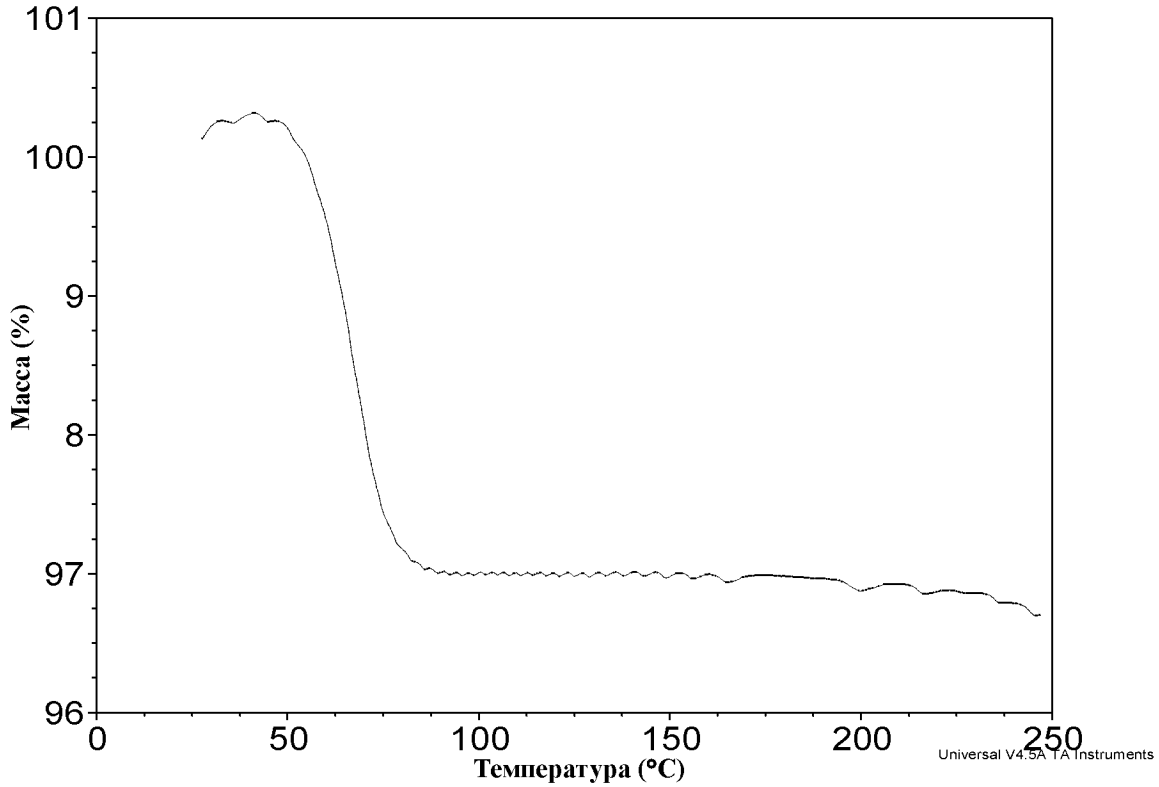
Фиг. 7: Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы D *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида (моногидрат)



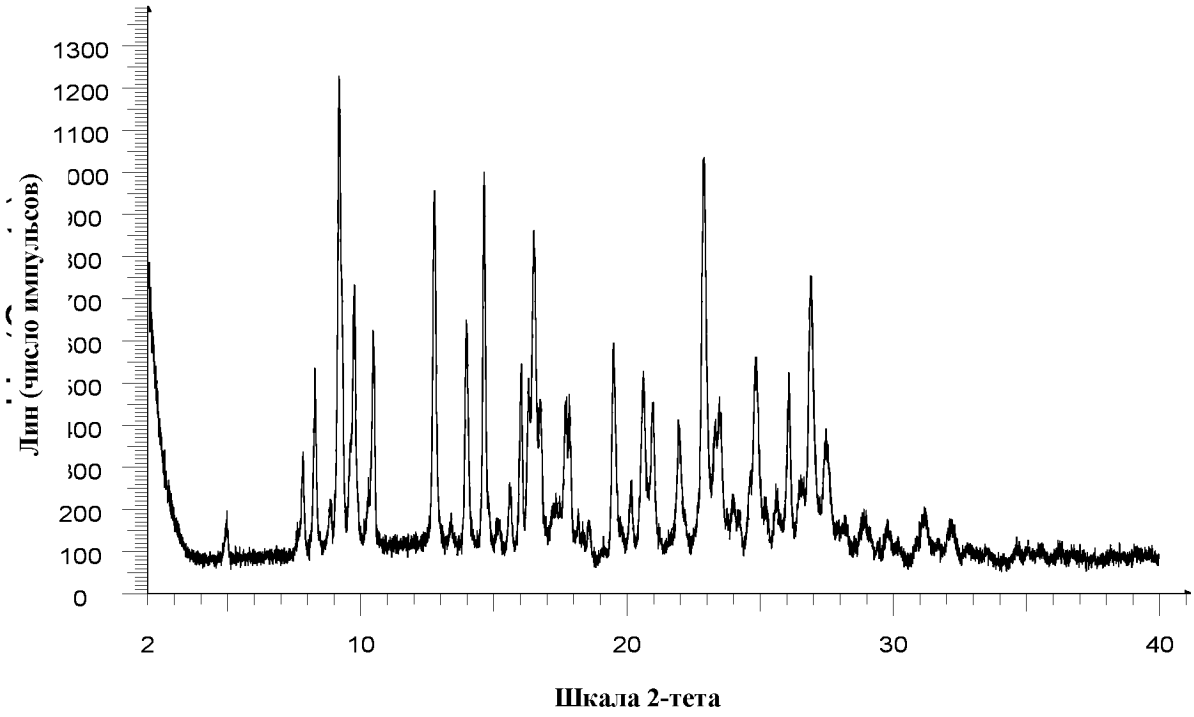
Фиг. 8: Термограмма ДСК Формы D *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида (моногидрат)



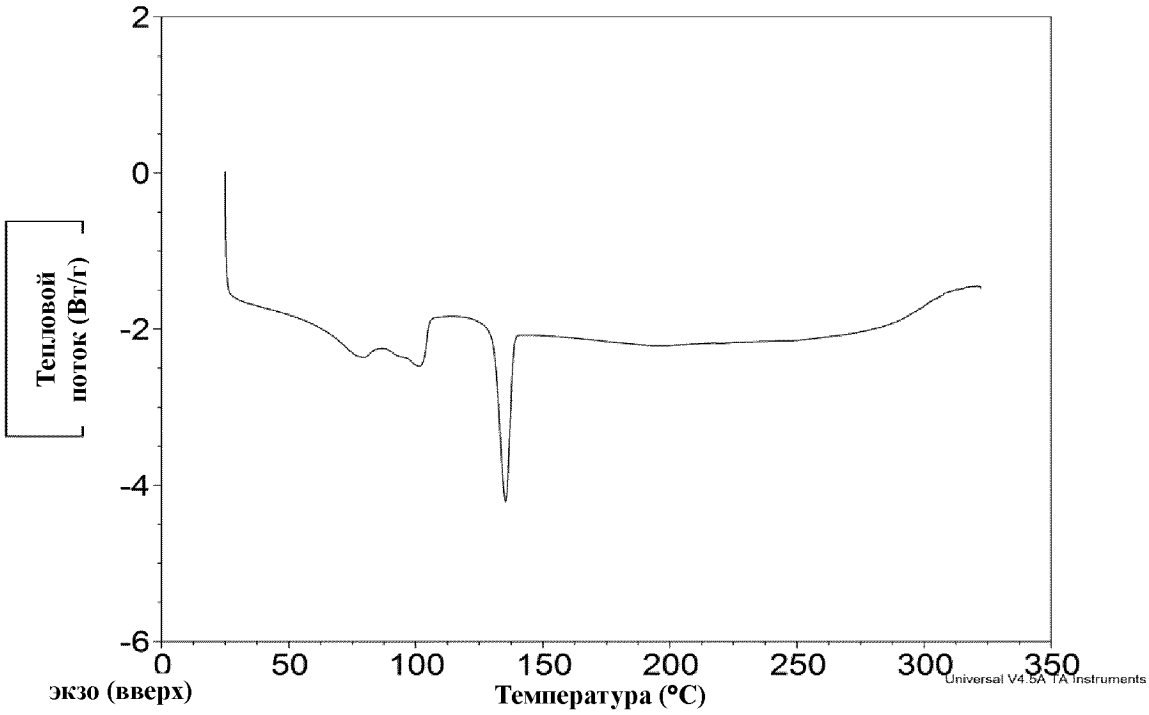
Фиг. 9: Термограмма ТГА Формы D *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида (моногидрат)



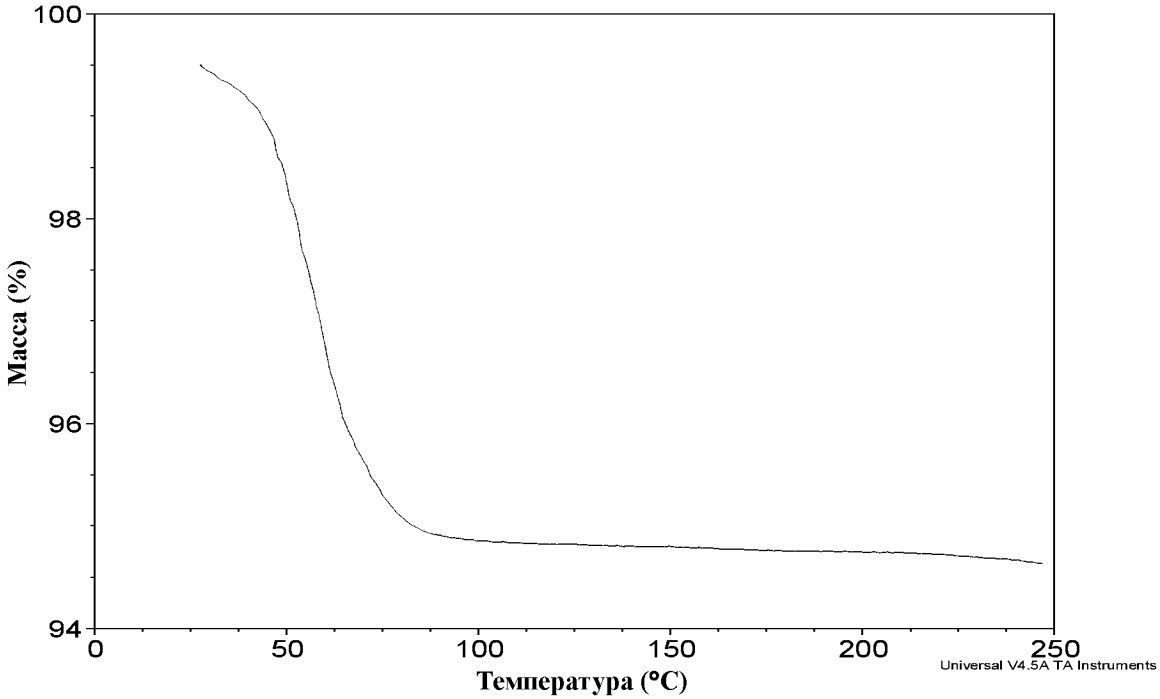
Фиг. 10: Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы E *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида (гидратированной формы)



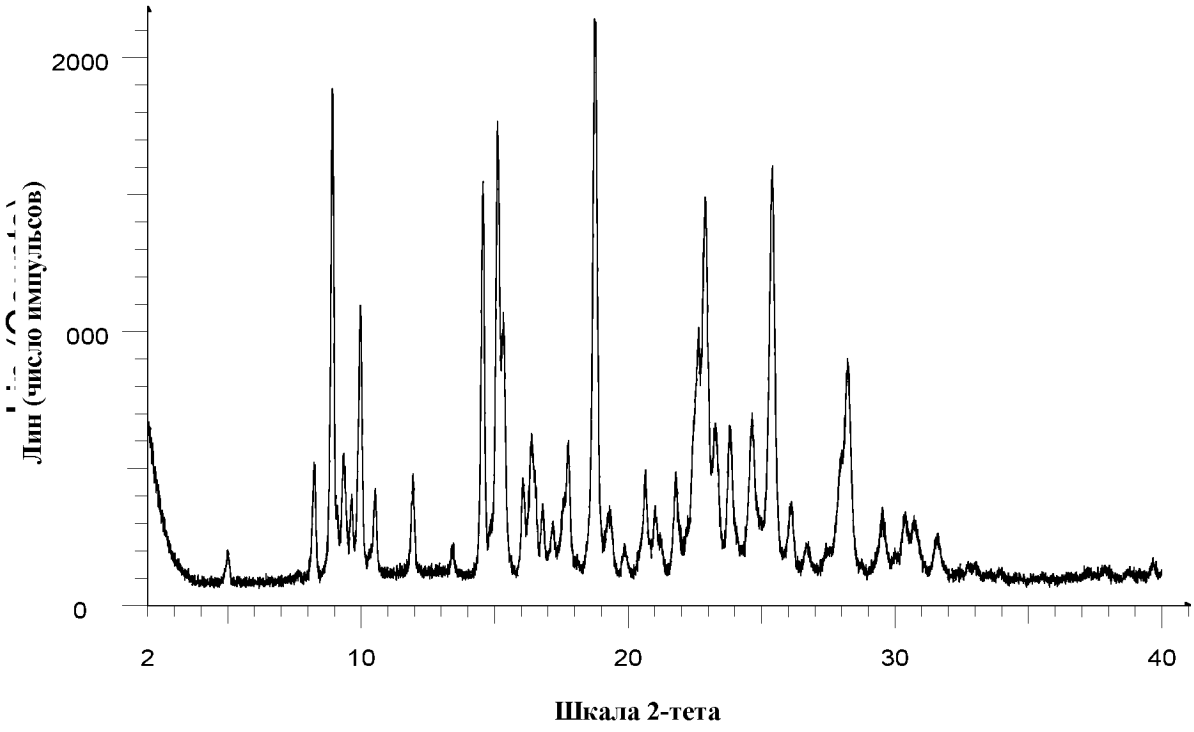
Фиг. 11: Термограмма ДСК Формы E *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида (гидратированной формы)



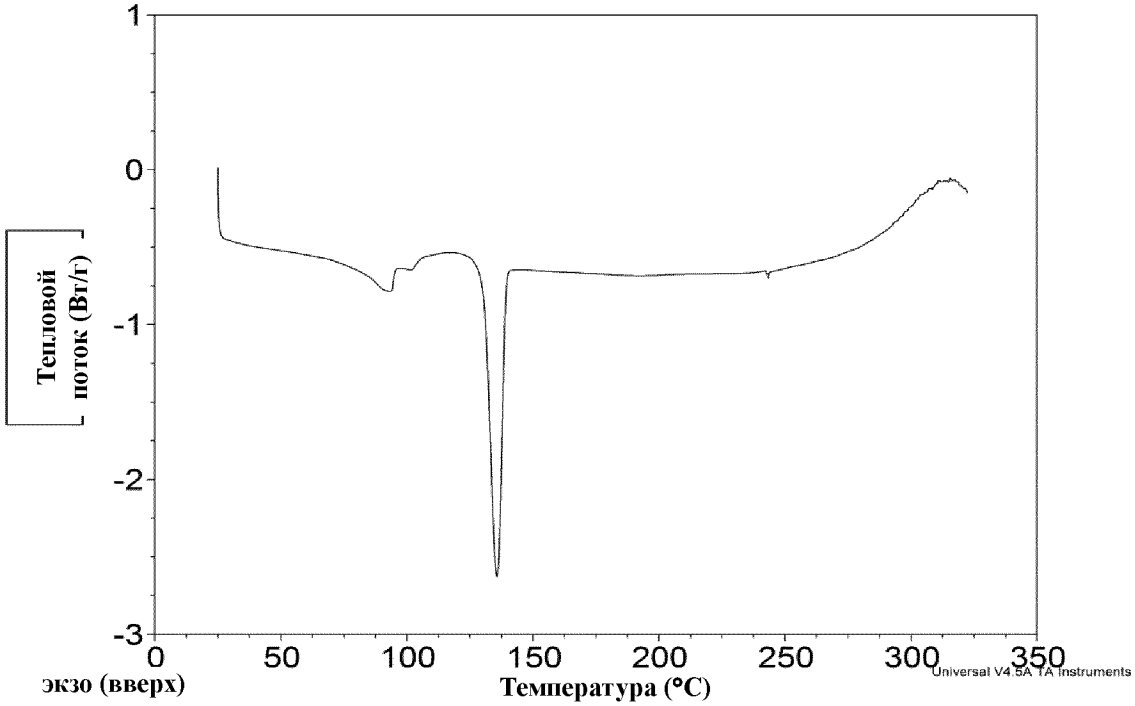
Фиг. 12: Термограмма ТГА Формы Е *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида (гидратированной формы)



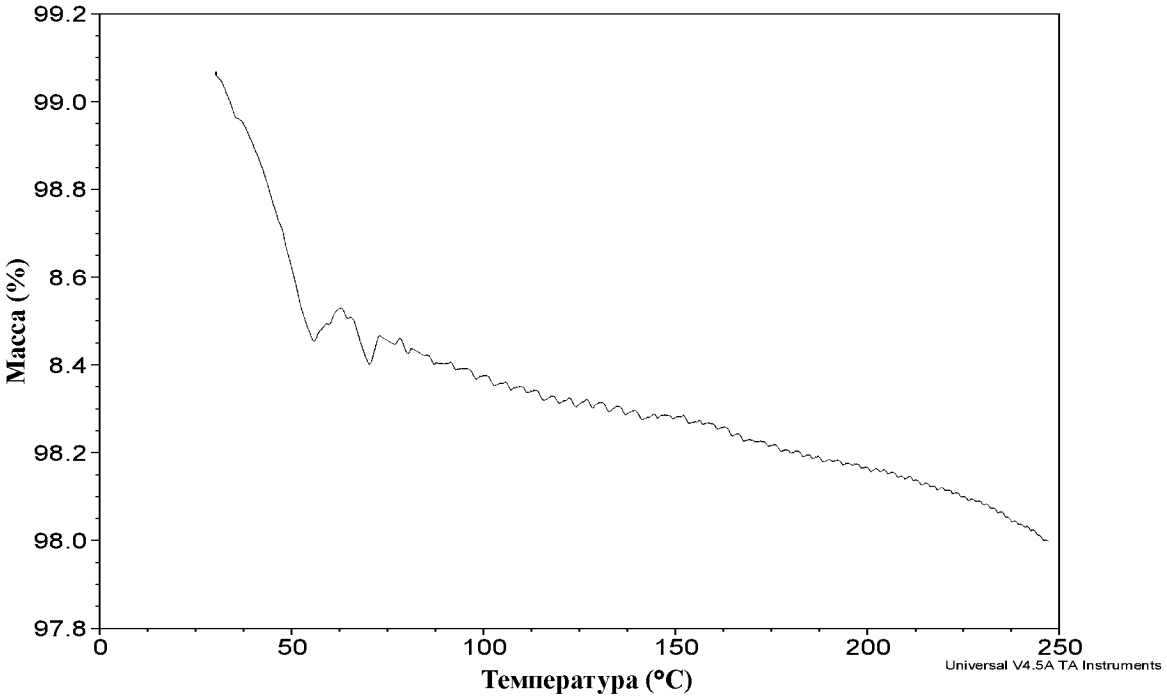
Фиг. 13: Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы F *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида (гидратированной формы)



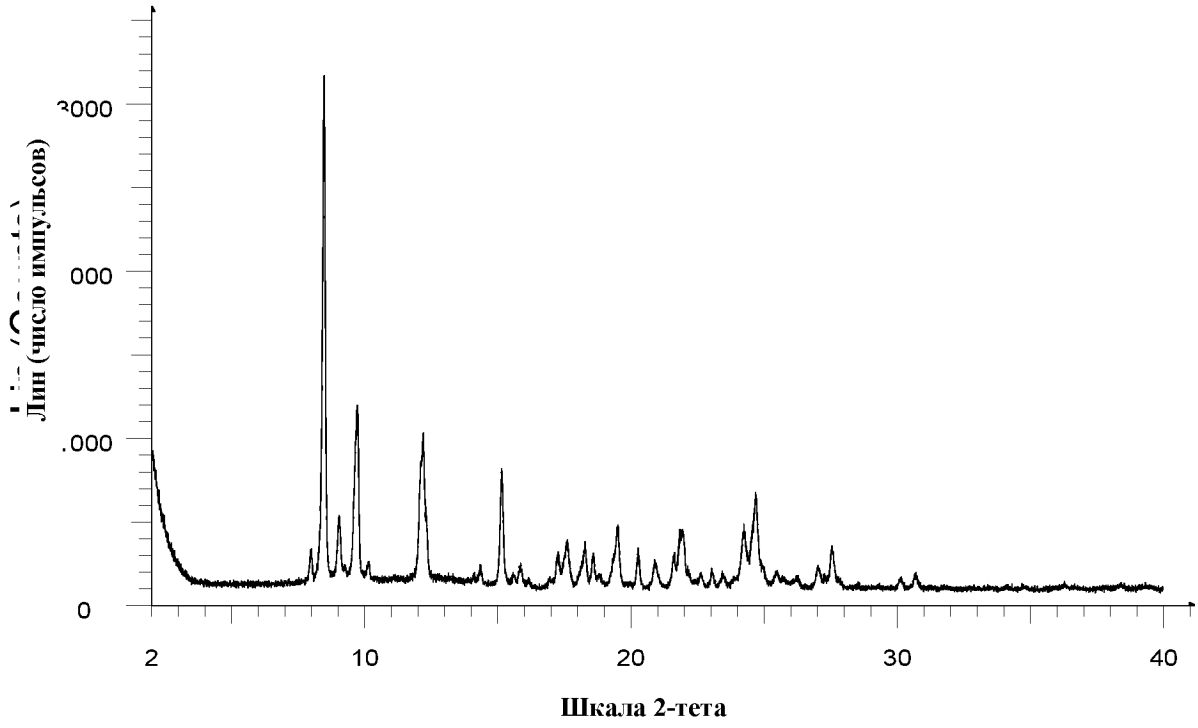
Фиг. 14: Термограмма ДСК Формы F *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида (гидратированной формы)



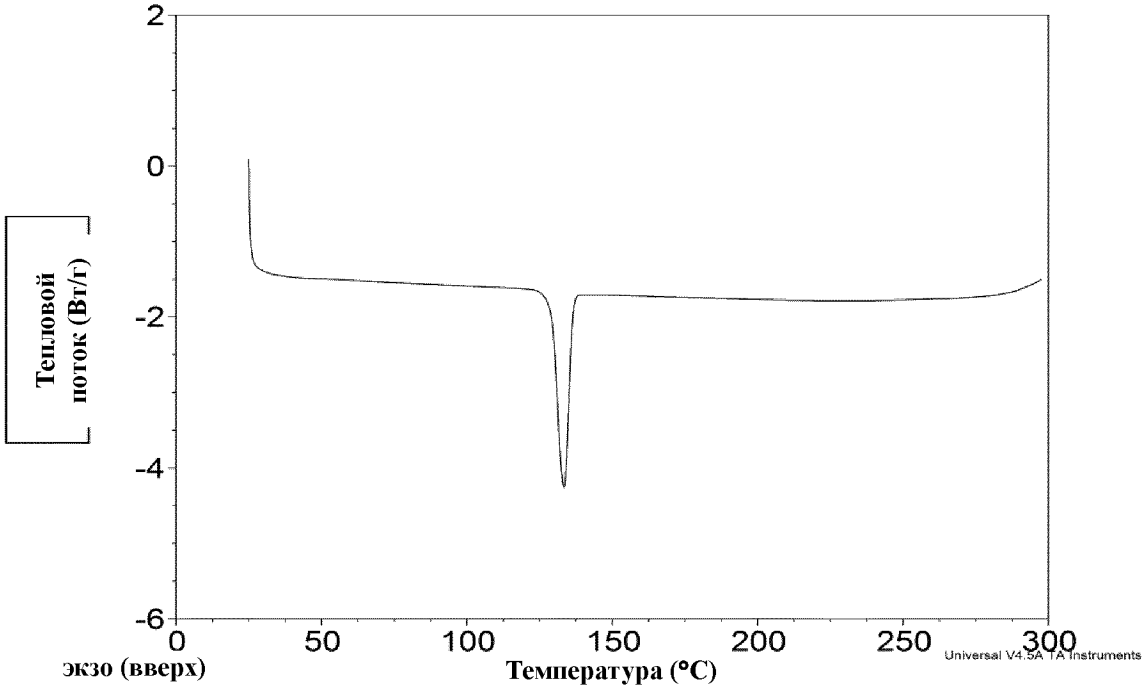
Фиг. 15: Термограмма ТГА Формы F *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида (гидратированной формы)



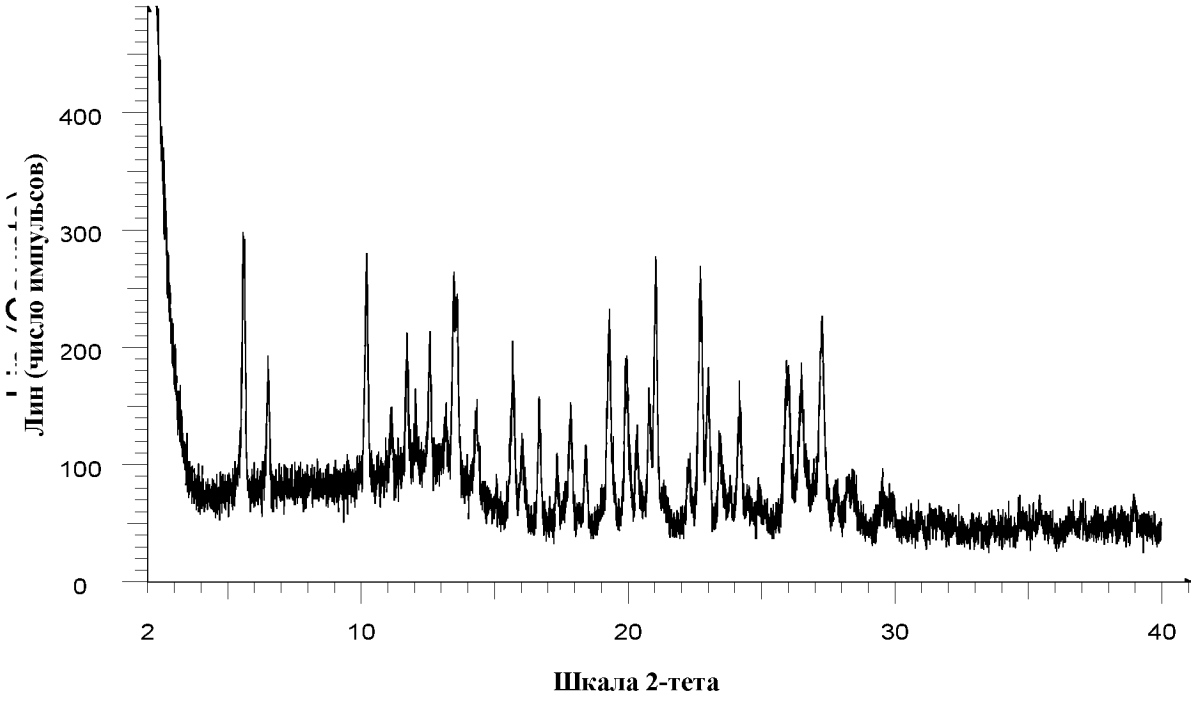
Фиг. 16: Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы K *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида



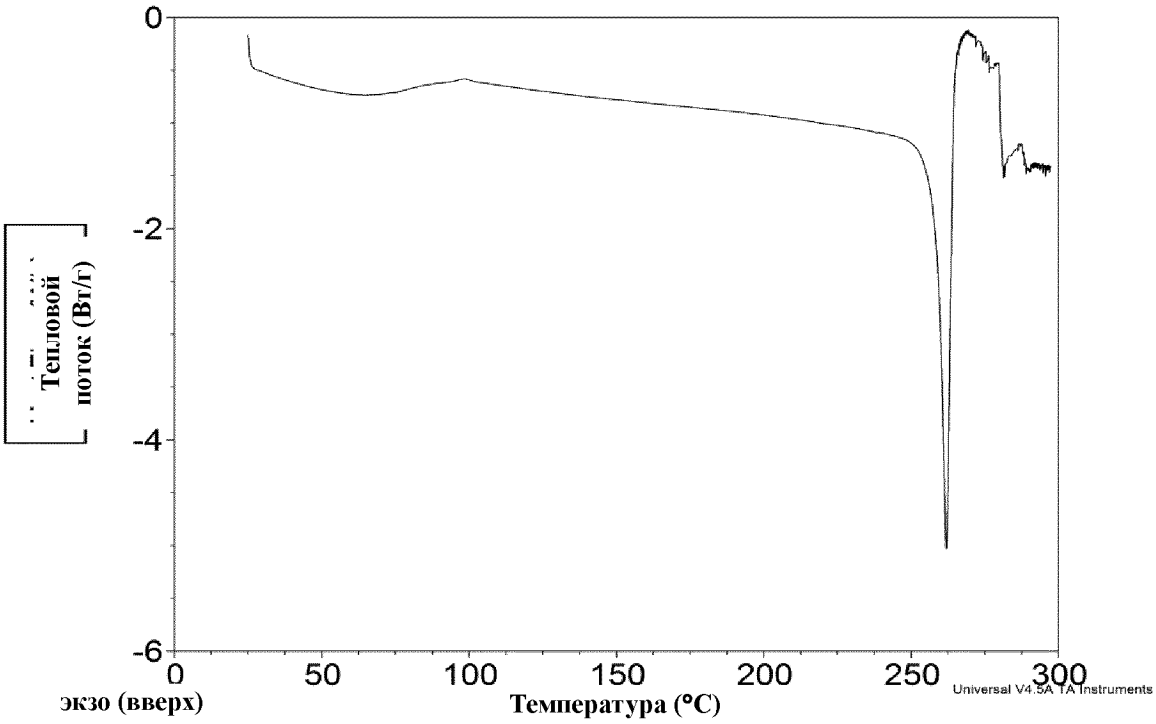
Фиг. 17: Термограмма ДСК Формы K *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида



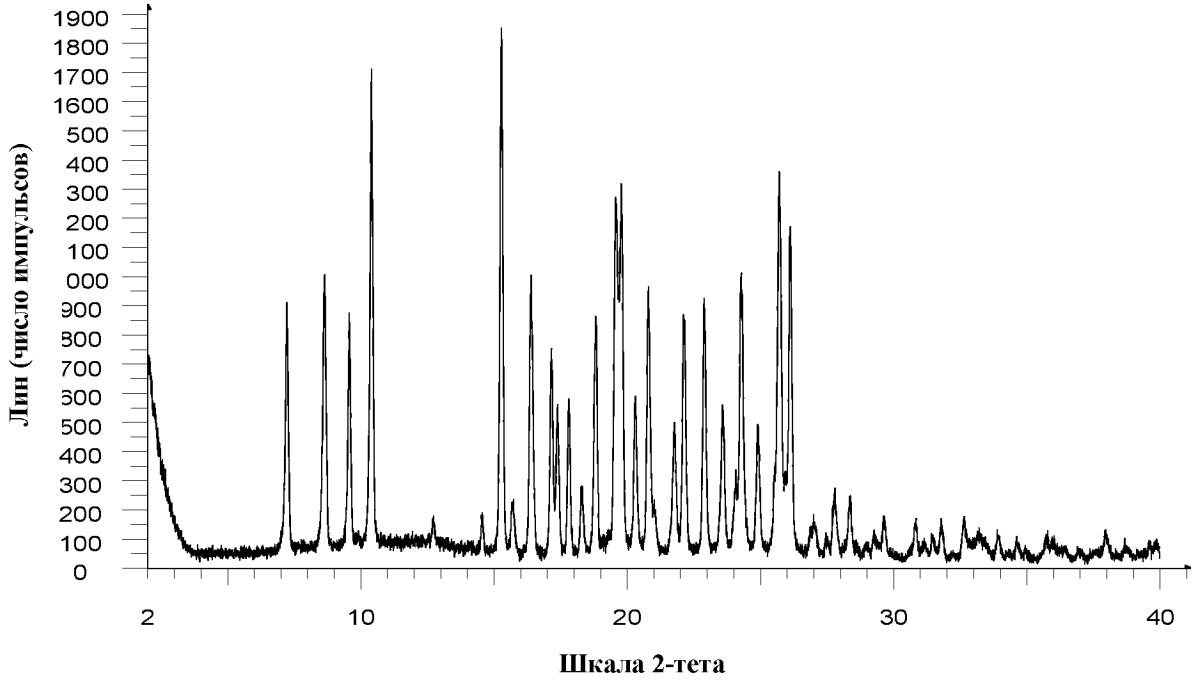
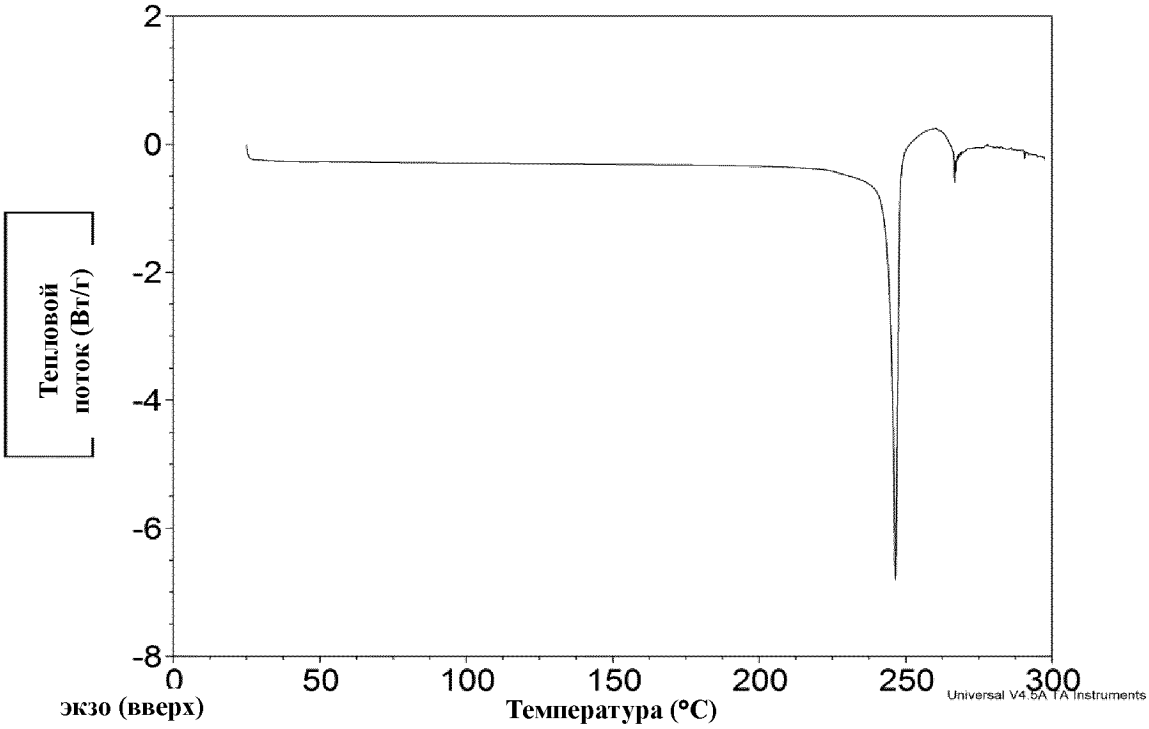
Фиг. 18: Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы А Мезилатной соли *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида



Фиг. 19: Термограмма ДСК Формы А Мезилатной соли *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида



Фиг. 20: Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке Формы B Мезилатной соли *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида



Фиг. 21: Термограмма ДСК Формы B Мезилатной соли *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида