

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 039885

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2022.03.23

(21) Номер заявки  
201791018

(22) Дата подачи заявки  
2015.11.12

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

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 6-АМИНО-7-БИЦИКЛО-7-ДЕАЗАПУРИНА В КАЧЕСТВЕ  
ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНКИНАЗЫ

(31) 14193197.2

(32) 2014.11.14

(33) EP

(43) 2018.03.30

(86) PCT/EP2015/076411

(87) WO 2016/075224 2016.05.19

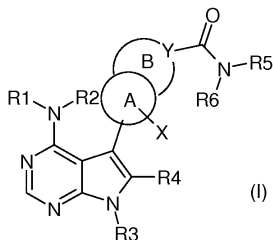
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
НЕРВИАНО МЕДИКАЛ САЙЕНСИЗ  
С.Р.Л. (IT)

(72) Изобретатель:  
Буффа Лаура, Меникинкери Мария,  
Мотто Илария, Квартъери Франческа  
(IT)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-2010006086  
WO-A1-2005097800  
WO-A2-2007061737

(57) Изобретение относится к производным 6-амино-7-бицикло-7-деазапурина формулы (I), которые модулируют активность протеинкиназ и поэтому могут применяться для лечения заболеваний, вызванных разрегулированной активностью протеинкиназы, в частности киназ семейства RET. В изобретении также представлены способы получения этих соединений, фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, и применения этих соединений



039885 B1

039885 B1

Изобретение относится к определенным производным 6-амино-7-бицикло-7-дезапурина, которые модулируют активность протеинкиназ. Поэтому соединения в соответствии с данным изобретением применяют для лечения заболеваний, вызванных дисрегулированной активностью протеинкиназы. В данном изобретении также представлены способы получения этих соединений, фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, и способы лечения, в которых применяют фармацевтические композиции, содержащие эти соединения.

RET представляет собой однопроходный трансмембранный рецептор, принадлежащий к суперсемейству тирозинкиназы (обзор в Arighi et al., *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2005, 16, 441-67). Внеклеточная часть белка RET содержит четыре кальций-зависимых кадгериноподобных повтора, вовлеченных в связывание с лигандом, и околомембранную цистеин-богатую область, необходимую для правильного сворачивания внеклеточного домена RET, в то время как цитоплазматическая часть рецептора включает два тирозинкиназных субдомена. RET является сигнальным компонентом мультибелкового комплекса: связывание RET с лигандами семейства глиального нейротрофического фактора (НФГК) (НФГК, артемин, нейртурин и персефин) через лиганд-специфические корцепторы  $\alpha$  рецептора семейства НФГК (GFR $\alpha$ 1-4) вызывает образование активных димеров RET и аутофосфорилирование определенных тирозиновых остатков в цитоплазматическом домене. Эти фосфорилированные тирозины действуют как места стыковки для белков эффектор/адаптор, таких как PLC- $\gamma$ , PI3K, Shc, Grb2, Src, Enigma, STAT3, которые, в свою очередь, активируют нисходящие сигнальные пути, включая Ras/Raf/ERK, PI3K/Akt/mTOR и PLC- $\gamma$ /PKC. Во время эмбриогенеза подача сигналов RET является критической для развития энтеральной нервной системы и для органогенеза почек (Schuchardt et al., *Nature*, 1994, 367, 380-3). У взрослых RET экспрессируется в полученных из отростков типах нервных клеток, таких как нейроэндокринные клетки (парафолликулярные клетки щитовидной железы и костномозговые клетки надпочечников), периферийный ганглий, клетки мочеполовых путей и сперматогония.

Нарушенная экспрессия и/или активность RET продемонстрирована в различных типах рака человека.

Онкогенная роль RET первоначально была описана для папиллярной карциномы щитовидной железы (ПКЩЖ) (Griseso et al., *Cell*, 1990, 60, 557-63), которая возникает из фолликулярных клеток щитовидной железы и в большинстве случаев является злокачественным образованием щитовидной железы. Приблизительно 20-30% ПКЩЖ скрытых соматических хромосомных перестановок (транслокаций или инверсий) связывают промотор и 5' части постоянно экспрессируемых не родственных генов с RET домена тирозинкиназы (обзор в Greco et al., *Q.J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009, 53, 440-54), тем самым перенося его эктопическую экспрессию в клетки щитовидной железы. В настоящее время идентифицировано двенадцать различных сливающихся клеток, все которые обеспечивают домен взаимодействия белок/белок, который вызывает лиганд-независимую димеризацию RET и конститутивную киназную активность. Роль RET-ПКЩЖ перестановок в патогенезе ПКЩЖ подтверждается у трансгенных мышей (Santoro et al., *Oncogene*, 1996, 12, 1821-6). Недавно 10,6 Мб симметричная инверсия в хромосоме 10, где локализуется ген RET, была идентифицирована у около 2% пациентов с аденокарциномой легкого, создающая различные варианты химерного гена KIF5B-RET (Ju et al., *Genome Res.*, 2012, 22, 436-45; Kohno et al., 2012, *Nature Med.*, 18, 375-7; Takeuchi et al., *Nature Med.*, 2012, 18, 378-81; Lipson et al., 2012, *Nature Med.*, 18, 382-4). Сливающиеся транскрипты экспрессированы в значительной степени, и все полученные химерные белки содержат N-концевую часть суперспиральной области KIF5B, которая медирует гомодимеризацию, и весь RET киназный домен. Ни один из RET-положительных пациентов не скрывает другие известные онкогенные изменения (такие как РЭФР или K-Ras мутация, KAL транслокация), поддерживая вероятность того, что слияние KIF5B-RET может быть драйверной мутацией аденокарциномы легких. Онкогенный потенциал KIF5B-RET подтверждается трансфицированием слитого гена в культивируемые колонии клеток: аналогично тому, что наблюдается для RET-ПКЩЖ слитых белков, KIF5B-RET постоянно фосфорилирован и вызывает NIH-3T3 превращение и ИЛ-3-независимый рост BA-F3 клеток. Однако другие RET слитые белки были идентифицированы у пациентов с аденокарциномой легкого, такие как CCDC6-RET белок, который, как было установлено, играет ключевую роль в пролиферации колонии клеток аденокарциномы легкого человека LC-2/ad (*Journal of Thoracic Oncology*, 2012, 7(12):1872-1876).

Кроме перестановок RET последовательности, увеличение мутаций функциональной точки RET прото-онкогена также управляет онкогенными событиями, как показано при медуллярной карциноме щитовидной железы (МКЩЖ), которая возникает из парафолликулярных тирокальцитонин-образующих (обзор в: de Groot et al., *Endocrine Rev.*, 2006, 27, 535-60; Wells and Santoro, *Clin. Cancer Res.*, 2009, 15, 7119-7122). Около 25% МКЩЖ связаны с множественными эндокринными новообразованиями 2 типа 2 (MEN2), группой унаследованных раковых синдромов, поражающих нейроэндокринные органы, вызванных активирующими генеративную линию точечными мутациями RET. В подтипах МЭН2 (МЭН2А, МЭН2В и семейная МКЩЖ/СМКЩЖ) мутации RET гена имеют сильную корреляцию фенотип-генотип, определяющую различную агрессивность МКЩЖ и клинические проявления заболевания. В МЭН2А синдроме мутации вовлекают один из шести цистеиновых остатков (в основном, С634), расположенных

в насыщенной цистеином внеклеточной области, что приводит к лиганд-независимой гомодимеризации и конститутивной активации RET. У пациентов МКЩЖ развивается в молодом возрасте (наступление в 5-25 лет) и также может развиваться феохромоцитома (50%) и гиперпаратиреоз. МЭН2В в основном вызывается мутацией M918T, которая расположена в киназном домене. Эта мутация конститутивно активирует RET в его мономерном состоянии и изменяет распознавание субстрата киназой. МЭН2В синдром характеризуется ранним наступлением (<1 года) и очень агрессивной формой МКЩЖ, феохромоцитомой (50% пациентов) и ганглионевромами. При СМКЩЖ единственным болезненным проявлением является МКЩЖ, обычно проявляющаяся во взрослом возрасте. Было определено множество различных мутаций, охватывающих весь RET ген. Оставшиеся 75% случаев МКЩЖ являются спорадическими и около 50% из них содержат RET соматические мутации: наиболее частой мутацией является M918T, которая, как и в МЭН2В, связана с наиболее агрессивным фенотипом. Соматические точечные мутации RET также описаны в других опухолях, таких как рак прямой и ободочной кишки (Wood et al., *Science*, 2007, 318, 1108-13) и мелкоклеточной карциноме легкого (Jpn. J. Cancer Res., 1995, 86, 1127-30).

Было обнаружено, что подающие сигналы компоненты RET экспрессируются в первичных опухолях молочной железы и функционально взаимодействуют с путем рецептора эстрогена- $\alpha$  в колониях клеток рака молочной железы (Boulay et al., *Cancer Res.* 2008, 68, 3743-51; Plaza-Menacho et al., *Oncogene*, 2010, 29, 4648-57), в то время как экспрессия RET и активация лигандами семейства НФГК может играть важную роль в периневральной инвазии различными типами раковых клеток (Ito et al., *Surgery*, 2005, 138, 788-94; Gil et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, 2010, 102, 107-18; Iwahashi et al., *Cancer*, 2002, 94, 167-74).

Совсем недавно идентификация перестановок RET была описана в подгруппе (полученный от пациента ксенотрансплантат) PDX, полученной из рака прямой и ободочной кишки. Хотя частота таких событий у пациентов с раком прямой и ободочной кишки остается распознанной, эти данные позволяют предположить, что RET является целью в данной идентификации (Gozgit et al., *AACR Annual Meeting* 2014).

Учитывая соответствующую роль RET в раке человека, ингибиторы RET тирозинкиназы могут иметь высокую терапевтическую ценность.

Новые 7-замещенные-7-дезааденозины, применяемые в лечении рака, описаны в WO 2010/121576 на имя Institute of Organic Chemistry and Biochemistry ASCR, V.V.I.

Производные пирроло[2,3-d]пиримидина в качестве антагонистов CGRP рецептора описаны в WO 2009/080682 на имя Glaxo Group Limited.

Производные индолина описаны в качестве ингибиторов PERK in WO 2011/119663 на имя Glaxo Smithkline, LLC.

4-Аминопирролопиримидины описаны в качестве ингибиторов киназы на имя Basf Aktiengesellschaft (WO 00/17202).

Производное пирролопиримидина описано в WO 2004/056830 на имя Pfizer Products Inc. и применяется для лечения гиперпролиферативных заболеваний, таких как рак.

Новые 4-(замещенные амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидины описаны в US 2014/0005183 в качестве ингибиторов БЛПК2, на имя Pfizer Inc.

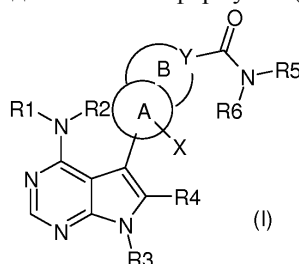
Ингибиторы РЭФР киназы в сочетании с агентами, которые сенсibiliзируют опухолевые клетки для воздействия ингибиторов РЭФР киназы, описаны в US 8586546 на имя OSI Pharmaceuticals, LLC.

Ряд нафтамидов описаны в качестве ингибиторов РЭФР киназы в *Med. Chem. Lett.* 2014, 5, 592-597.

Несмотря на эти открытия до сих пор существует необходимость в эффективных агентах для лечения таких заболеваний, как рак.

Авторы данного изобретения обнаружили, что соединения формулы (I), описанные ниже, являются ингибиторами киназы и поэтому применяются в терапии в качестве противоопухолевых агентов.

Следовательно, первый объектом данного изобретения является получение замещенного соединения 6-амино-7-бицикло-7-дезапурина, представленного формулой (I)



где R1 и R2 являются водородом;

R3 является водородом или необязательно замещенной группой, выбранной из прямого или разветвленного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинила, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, и 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, где один или более атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из группы, включающей азот, кислород и серу;

R4 является водородом;

кольцо А и кольцо В конденсированы вместе с получением бициклической системы, выбранной из нафтадена, 2,3-дигидроиндола, изохинолина и 3,4-дигидрохинолина;

Y является углеродом или азотом;

X является водородом;

R5 является водородом;

R6 является водородом или необязательно замещенной группой, выбранной из прямого или разветвленного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, фенила и 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, где один или более атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из группы, включающей азот, кислород и серу;

или его фармацевтически приемлемые соли,

где любой из R3 и R6 может быть необязательно замещен, в любом из их трех положений, одной или более группами, независимо выбранными из галогена, трифторметила, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, метилпиперидинила, метилазетидинила, циклопропилазетидинила иметилпиперазинилметила.

В данном изобретении также представлены способы получения замещенных соединений 6-амино-7-бицикло-7-деазапурина, представленных формулой (I), получаемых способом, включающим стандартные синтетические превращения.

В данном изобретении также представлена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, и по крайней мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, носитель и/или разбавитель.

В данном изобретении также представлена фармацевтическая композиция соединения формулы (I) дополнительно содержащая один или более химиотерапевтических, например цитостатических или цитотоксических, агентов, агентов антибиотиков, алкилирующих агентов, антиметаболитов, гормональных агентов, иммунологических агентов, интерферонов, ингибиторов циклооксигеназы (например, ингибиторов COX-2), ингибиторов матриксной металлопротеиназы, ингибиторов теломеразы, ингибиторов тирозинкиназы, агентов против рецептора фактора роста, анти-HER агентов, анти-РЭФР агентов, агентов против ангиогенеза (например, ингибиторов ангиогенеза), ингибиторов фарнезилтрансферазы, ингибиторов пути трансдукции сигнала gas-raf, ингибиторов клеточного цикла, других ингибиторов cdks, агентов, связывающих тубулин, ингибиторов топоизомеразы I, ингибиторов топоизомеразы II и подобных.

Более того, в изобретении представлен *in vitro* способ ингибирования активности белка семейства RET, который включает контакт указанного белка с эффективным количеством соединения формулы (I) как определено выше.

Наконец, в изобретении представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, для производства лекарственного средства с противораковой активностью.

Метаболитом соединения формулы (I) является любое соединение, в которое такое соединение формулы (I) превращается *in vivo*, например, при введении млекопитающему, нуждающемуся в таковом. Обычно, однако не являясь ограничивающим примером, при введении соединения формулы (I), это производное может быть превращено во множество соединений, например, включающих более растворимые производные, такие как гидроксильированные производные, которые легко выводятся. Следовательно, в зависимости от получаемого таким образом метаболического пути любое из этих гидроксильированных производных может считаться метаболитом соединений формулы (I).

Пролекарствами являются любые ковалентно связанные соединения, которые выделяют *in vivo* активное исходное лекарственное средство формулы (I).

Если стереогенный центр или другая форма асимметрического центра присутствует в соединении в соответствии с данным изобретением, все формы такого изомера или изомеров, включая энантимеры или диастереомеры, включены в данное изобретение. Соединения, содержащие стереогенный центр, могут применяться в виде рацемической смеси, энантимерно насыщенной смеси или рацемической смеси, могут быть разделены с применением хорошо известных методик, и индивидуальный энантимер может применяться отдельно. В случаях, когда соединения имеют ненасыщенные двойные связи углерод-углерод, и цис (Z) и транс (E) изомеры включены в объем данного изобретения.

В случаях, когда соединения могут существовать в таутомерных формах, таких как кето-енольные таутомеры, каждая таутомерная форма рассматривается как включенная в данное изобретение, независимо от того, существует ли она в равновесии или преимущественно в одной форме.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) включают соли с неорганическими или органическими кислотами, например азотной, хлористоводородной, бромистоводородной, серной, перхлорной, фосфорной, уксусной, трифторуксусной, пропионовой, гликолевой, молочной, шавелевой, фумаровой, малоновой, яблочной, малеиновой, винной, лимонной, бензойной, коричной, миндальной, метансульфоновой, изетионовой и салициловой кислотой.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) также включают соли с неорганическими или органическими основаниями, например щелочными или щелочноземельными металлами,

особенно гидроксидами, карбонатами или бикарбонатами натрия, калия, кальция, аммония или магния, ациклическими или циклическими аминами.

Термин "прямой или разветвленный (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил" означает любую из групп, таких как, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил и подобные.

Термин "(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил" означает, если не указано иначе, 3-6-членное углеродное моноциклическое кольцо, которое может содержать одну или более двойных связей, но имеет полностью конъюгированную π-электронную систему. Примеры циклоалкильных групп, без ограничений, включают циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексен и циклогексадиен. (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо может быть необязательно далее конденсировано или связано с ароматическим и неароматическим карбоциклическим и гетероциклическим кольцами.

Термин "(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил" означает алифатическую (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) углеводородную цепь, содержащую по крайней мере одну двойную связь углерод-углерод, и которая может быть прямой и разветвленной. Типовые примеры включают, но не ограничены ими, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1- или 2-бутенил и подобные.

Термин "(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинил" означает алифатическую (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) углеводородную цепь, содержащую по крайней мере одну тройную связь углерод-углерод, и которая может быть прямой и разветвленной. Типовые примеры включают, но не ограничены ими, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1- или 2-бутинил и подобные.

В соответствии с данным изобретением и если не указано иначе, любой из указанных выше R<sub>3</sub> и R<sub>6</sub> может быть необязательно замещен, в любом из их трех положений, одной или более группами, например, от 1 до 6 группами, независимо выбранными из: галогена, трифторметила, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, метилпиперидинила, метилазетидинила, циклопропилазетидинила иметилпиперазинилметила.

Термин "галоген" означает атом фтора, хлора, брома или йода.

Предпочтительным классом соединений формулы (I) являются соединения, где

R<sub>1</sub> является водородом;

R<sub>2</sub> является водородом;

R<sub>3</sub> является водородом или необязательно замещенной группой, выбранной из прямого или разветвленного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, и 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, где один или более атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из группы, включающей азот, кислород и серу; и

R<sub>4</sub> является водородом.

Более предпочтительным классом соединений формулы (I) являются соединения, где

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>4</sub> являются водородом;

R<sub>3</sub> является водородом или необязательно замещенной группой, выбранной из прямого или разветвленного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, где один или более атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из группы, включающей азот, кислород и серу;

X является водородом; и

R<sub>5</sub> является водородом.

Предпочтительные конкретные соединения (соед.) формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли включают соединения, перечисленные ниже:

циклопропиламид	6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил) нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 1),
циклопропиламид	6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил) нафталин-2-карбоновой кислоты (соед. 2)
циклопропиламид	6-(4-амино-7-циклопентил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил) нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 3),
амид	6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил) нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 4),
изопропиламид	6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил) нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 5),
метиламид	6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил) нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 6),

- (2, 2, 2-трифторэтил) амид 6- (4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 7),
- циклопропиламид 6- [4-амино-7- (тетрагидропиран-4-ил) -7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил] нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 8),
- циклопентиламид 6- (4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 9),
- [4- (4-метилпиперазин-1-илметил) -3-трифторметилфенил] амид 6- (4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 10),
- циклобутиламид 6- (4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 11),
- циклопропиламид 6- (4-амино-7-циклобутил-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 12),
- циклопропиламид 6- (4-амино-7-циклопропилметил-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 13),
- циклопропиламид 6- (4-амино-7-циклобутилметил-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 14),
- циклопропиламид 6- [4-амино-7- (2, 2, 2-трифторэтил) -7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил] нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 15),
- циклопропиламид 5- (4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) -2, 3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 16),
- циклопропиламид 6- (4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) -2, 3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 17),
- циклопропилметиламид 5- (4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) -2, 3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 18),
- циклобутиламид 5- (4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-ил) -2, 3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 19),

- циклогексиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 20),
- циклогексилметиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 21),
- циклопентиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 22),
- (тетрагидропиран-4-ил) амид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 23),
- (3-трифторметилфенил) амид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 24),
- изопропиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 25),
- (1-метилпиперидин-4-ил) амид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 26),
- циклопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты (соед. 27),
- циклопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)-изохинолин-1-карбоновой кислоты (соед. 28),
- циклопропиламид 6-(4-амино-7-циклогексил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 29),
- циклопропиламид 6-[4-амино-7-(4,4-дифторциклогексил)-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 30),
- циклопропиламид 6-[4-амино-7-(1-метилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 31),
- циклопропиламид 6-[4-амино-7-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-5-ил]-нафталин-1-карбоновой кислоты

- (соед. 32),  
 циклопропиламид 6-(4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 33),  
 циклопропиламид 6-[7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 34),  
 циклопропиламид 6-[4-амино-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 35),  
 циклопропиламид 6-[4-амино-7-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 36),  
 циклопропиламид 6-[4-амино-7-(1-метилпиперидин-4-илметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 37),  
 циклопропиламид 6-[4-амино-7-(1-метилазетидин-3-илметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 38),  
 циклопропиламид 6-[4-амино-7-(1-циклопропилазетидин-3-илметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 39),  
 циклопропиламид 6-[7-(1-ацетилазетидин-3-илметил)-4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 40),  
 циклопропиламид 6-(4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-илметил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 41),  
 циклопропиламид 2-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (соед. 42),  
 циклопропиламид 2-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1Н-индол-6-карбоновой кислоты (соед. 43),  
 циклопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоновой кислоты (соед. 44),  
 циклопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1Н-индол-3-карбоновой кислоты (соед. 45),  
 циклопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)бензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты (соед. 46),  
 циклопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты (соед. 47).

В данном изобретении также представлен способ получения соединения формулы (I), как определено выше, с применением способов реакций и схем синтеза, описанных ниже, с применением методик, доступных в данной области техники, и легкодоступных исходных материалов. Получение определенных вариантов в соответствии с данным изобретением описано в представленных ниже примерах, но специалисты в данной области техники поймут, что описанные способы получения могут быть легко адаптированы для получения других вариантов данного изобретения. Например, синтез не представленных примерами соединений в соответствии с данным изобретением может проводиться с модификациями, очевидными специалистам в данной области техники, например подходящей защитой функциональных групп, заменой на другие подходящие реагенты, известные в данной области техники, или проведением обычных модификаций условий реакции. Альтернативно, другие упомянутые здесь реакции или известные в данной области техники рассматриваются как адаптируемые для получения других соедине-



ний в соответствии с данным изобретением.

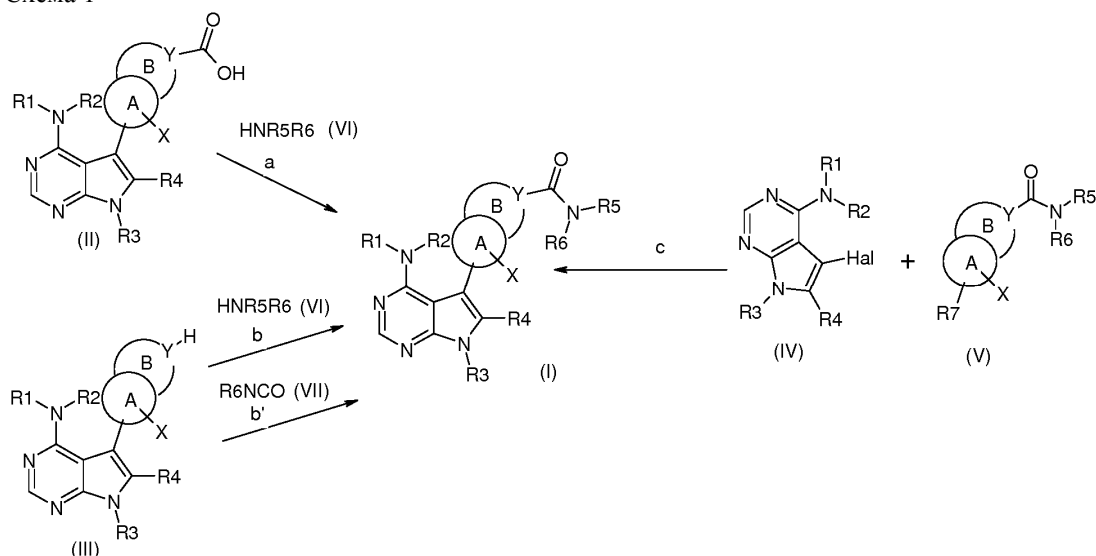
Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть получены из легкодоступных исходных материалов с применением представленных ниже общих способов и методик. Если не указано иначе, исходные материалы являются известными соединениями или могут быть получены из известных соединений с применением хорошо известных методов. Должно быть понятно, что, когда даны типовые или предпочтительные условия процесса (т.е. температуры реакции, время, молярные соотношения реагентов, растворители, давления), также могут применяться другие условия процесса, если не указано иначе. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных применяемых реагентов или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники обычными методами оптимизации. Дополнительно, как очевидно специалистам в данной области техники, обычные защитные группы могут быть необходимы для защиты определенных функциональных групп от вступления в нежелательные реакции. Подходящие защитные группы для различных функциональных групп, а также подходящие условия для защиты и снятия защиты с определенных функциональных групп, хорошо известны в данной области техники. Например, множественные защитные группы описаны в T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991, и в представленных там ссылках.

Соединения каждой общей формулы могут быть далее превращены в другие соединения той же общей формулы способами, хорошо известными в литературе, как описано в разделе экспериментов.

В представленных ниже схемах показано общее получение соединения формулы (I), где A, B, R1, R2, R3, R4, R5, R6, X и Y такие, как определены выше.

Общее получение соединений формулы (I) и их солей, объекта данного изобретения, где A, B, R1, R2, R3, R4, R5, R6, X и Y такие, как определены выше, показано на представленной ниже схеме 1.

Схема 1



Согласно представленной выше схеме 1 способ в соответствии с данным изобретением включает следующие стадии:

Стадия а): реакция промежуточного соединения формулы (II), где Y является углеродом и A, B, R1, R2, R3, R4 и X такие, как определены выше, с промежуточным соединением формулы (VI), где R5 и R6 такие, как определены выше, с получением соединения формулы (I), где Y является углеродом, A, B, R1, R2, R3, R4, R5, R6 и X такие, как определены выше;

альтернативно

стадия b): реакция промежуточного соединения формулы (III), где Y является азотом, B является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом и A, R1, R2, R3, R4 и X такие, как определены выше, с промежуточным соединением формулы (VI), где R5 и R6 такие, как определены выше, с получением соединения формулы (I) где Y является азотом, B является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, A, R1, R2, R3, R4, R5, R6 и X такие, как определены выше; или

стадия b'): реакция промежуточного соединения формулы (III), где Y является азотом, B является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом и A, R1, R2, R3, R4 и X такие, как определены выше, с промежуточным соединением формулы (VII), где R6 такой, как определен выше, с получением соединения формулы (I), где Y является азотом, B является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, R5 является водородом и A, R1, R2, R3, R4, R6 и X такие, как определены выше; альтернативно

стадия c): реакция кросс-сочетания промежуточного соединения формулы (IV), где R1, R2, R3, R4 такие, как определены выше, и Hal является йод или бром, предпочтительно йод, с промежуточным соединением формулы (V), где R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты и A, B, R5, R6, X и Y такие, как определены выше, с получением соединения формулы (I), где A, B, R1,

R2, R3, R4, R5, R6, X и Y такие, как определены выше;

необязательно, превращение соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I) и, при желании, превращение соединения формулы (I) в его фармацевтически приемлемую соль или превращение соли в свободное соединение (I).

Согласно стадии а) в соответствии с данным изобретением промежуточное соединение формулы (II) взаимодействует с промежуточным соединением формулы (VI) с получением соединения формулы (I) в присутствии сочетающего агента, такого как, например, тетрафторборат 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурия (ТБТУ), 1,3-дициклогексилкарбодимид (ДЦК), 1,3-диизопропилкарбодимид (ДИК), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид (ЭДКИ), N-циклогексилкарбодимид-N'-пропил-оксиметилполистирол или N-циклогексилкарбодимид-N'-метилполистирол, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, 1,4-диоксан, ацетонитрил, толуол или N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, при температуре от около -10°C до температуры кипения с обратным холодильником, и в течение подходящего периода времени, например от около 30 мин до около 96 ч. Указанную реакцию необязательно проводят в присутствии подходящего катализатора, например 4-диметиламинопиридина (ДМАП), или в присутствии другого сочетающего реагента, такого как N-гидроксибензотриазол (ГОБТ), или в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин (ТЭА) или N,N-диизопропил-N-этиламин (ДИПЭА).

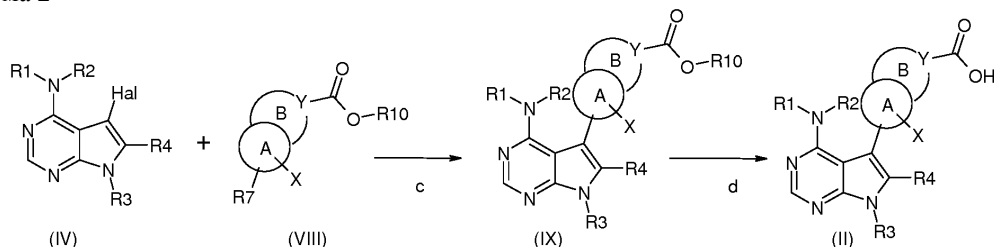
Согласно стадии b) в соответствии с данным изобретением, соединение формулы (I) может быть получено взаимодействием промежуточного соединения формулы (VI) с трифосген(бис(трихлорметил)карбонатом, O=C(OCCl<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) или фосгеном с последующим добавлением промежуточного соединения формулы (III). Эта реакция может быть проведена в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин (ДИПЭА), триэтиламин (ТЭА), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в растворителях, таких как дихлорметан или хлороформ, при температуре от около -10°C до температуры кипения с обратным холодильником, и в течение времени от около 30 мин до около 96 ч.

Альтернативно, согласно стадии b') в соответствии с данным изобретением, соединение формулы (I) может быть получено взаимодействием промежуточного соединения формулы (III) с подходящим изоцианатом формулы (VII). Такую реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или тетрагидрофуран, обычно при температуре от около -10°C до температуры кипения с обратным холодильником и в течение времени от около 30 мин до около 96 ч.

Согласно стадии с) в соответствии с данным изобретением реакция промежуточных соединений формулы (IV) с промежуточными соединениями формулы (V) может проводиться в стандартных условиях, таких как применяют для сочетания Сузуки с применением катализатора на основе Pd (PdCl<sub>2</sub>dppf), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> с подходящим основанием, таким как карбонат натрия (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), карбонат цезия (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), фосфат калия (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), в присутствии лигандов, таких как, но не ограниченных ими, трифенилфосфин, тринатриевая соль 3,3',3''-фосфантриилтрис(бензолсульфоновой кислоты) (TRPTS), дифенилфосфиноферроцен (dppf), в подходящих органических растворителях, таких как 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, смеси вода/1,4-диоксан, смеси вода/1,2-диметоксиэтан, смеси вода/ацетонитрил, N,N-диметилформамид, толуол и подобные, при температурах от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником, в течение периода времени от 1 до 48 ч (ссылка: Med. Chem. Lett. 2014, 5, 592-597; J. Med. Chem. 2011, 54, 5498-5507; ChemMedChem 2013, 8, 832-846).

Получение промежуточных соединений формулы (II), где Y является углеродом и A, B, R1, R2, R3, R4 и X такие, как определены выше, могут быть получены как описано на представленной ниже схеме 2.

Схема 2



Согласно указанной выше схеме 2 способ в соответствии с данным изобретением включает следующие стадии:

стадия с): реакция кросс-сочетания промежуточного соединения формулы (IV), где R1, R2, R3, R4 такие, как определены выше и Hal является йодом или бромом, предпочтительно, йодом, с промежуточным соединением формулы (VIII), где Y является углеродом, R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, R10 является прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, и A, B и X такие, как определены выше, с получением промежуточного соединения формулы (IX), где Y является углеродом, R10 является прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, и A, B, R1, R2, R3, R4 и X такие, как определены выше;

стадия d): гидролиз полученного промежуточного соединения формулы (IX) с получением промежуточного соединения формулы (II), где Y является углеродом и A, B, R1, R2, R3, R4 и X такие, как оп-

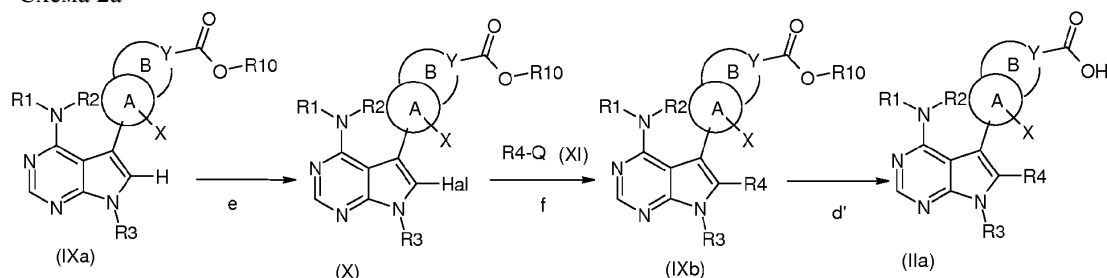
ределены выше.

Согласно стадии с) со схемы 2, реакцию проводят, как описано для стадии с) со схемы 1.

Согласно стадии d) в соответствии с данным изобретением, гидролиз промежуточного соединения формулы (IX) может проводиться в присутствии основания, такого как LiOH, NaOH, KOH, или кислоты, такой как HCl, TФК, в подходящем растворителе, таком как метанол, этанол, тетрагидрофуран, дихлорметан, смеси тетрагидрофуран/вода и подобные при температурах от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником, в течение периода времени от 1 до 48 ч.

Альтернативно, промежуточное соединение формулы (II), где Y является углеродом, R4 является (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом и A, B, R1, R2, R3, и X такие, как определены выше, т.е. промежуточное соединение формулы (IIa), может быть получено как описано на представленной ниже схеме 2a.

Схема 2a



Согласно представленной выше схеме 2a способ включает следующие стадии:

стадия e): галогенирование промежуточного соединения формулы (IX), где R4 является водородом, Y является углеродом, R10 является прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом и A, B, R1, R2, R3 и X такие, как определены выше, т.е. промежуточного соединения формулы (IXa), с получением промежуточного соединения формулы (X), где Hal является йодом или бромом, Y является углеродом, R10 является прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом и A, B, R1, R2, R3 и X такие, как определены выше;

стадия f): взаимодействие полученного промежуточного соединения формулы (X) с промежуточным соединением формулы R4-Q (XI), где Q является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты или станнаном и R4 является (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом, или Q является водородом, если R4 является (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенилом, с получением промежуточного соединения формулы (IXb), где Y является углеродом, R4 является (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) алкенилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом, R10 является прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом и A, B, R1, R2, R3 и X такие, как определены выше;

стадия d'): гидролиз полученного промежуточного соединения формулы (IXb) с получением промежуточного соединения формулы (IIa), где Y является углеродом, R4 является (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом, и A, B, R1, R2, R3 и X такие, как определены выше.

Согласно стадии e) в соответствии с данным изобретением галогенирование промежуточного соединения формулы (IXa) может проводиться в присутствии N-йодсукцинимиды или N-бромсукцинимиды с получением промежуточного соединения формулы (X), где Hal является йодом или бромом, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, N,N-диметилформамид или N,N-диметилацетамид, при комнатной температуре, в течение периода времени от 1 до 48 ч (ссылка: Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 2171-2174; Chem. Commun. 1997, 695-696).

Согласно стадии f) в соответствии с данным изобретением, если Q является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, реакция может проводиться с применением подходящего боронового производного арила, гетероарила или гетероциклила в присутствии основания, такого как карбонат натрия (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), карбонат калия (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), ацетат калия (KOAc), с применением катализатора на основе Pd (PdCl<sub>2</sub>dppf), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, в присутствии или без хлорида лития, в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, смеси вода/1,4-диоксан, смеси вода/1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, толуол и подобные, при температуре от 70 до 160°C, в классических тепловых условиях или в микроволновом аппарате.

Альтернативно, если Q является станнаном, реакция может проводиться с применением подходящего станнанового производного (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) алкенила в присутствии хлорида или бромида тетрабутиламмония или хлорида лития, и в присутствии катализатора на основе Pd(PdCl<sub>2</sub>dppf), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, в подходящем растворителе, таком как N,N-диметилформамид, этанол, толуол, при температуре от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником, в течение периода времени от 1 до 48 ч (ссылка: Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 2171-2174; Chem. Commun. 1997, 695-696).

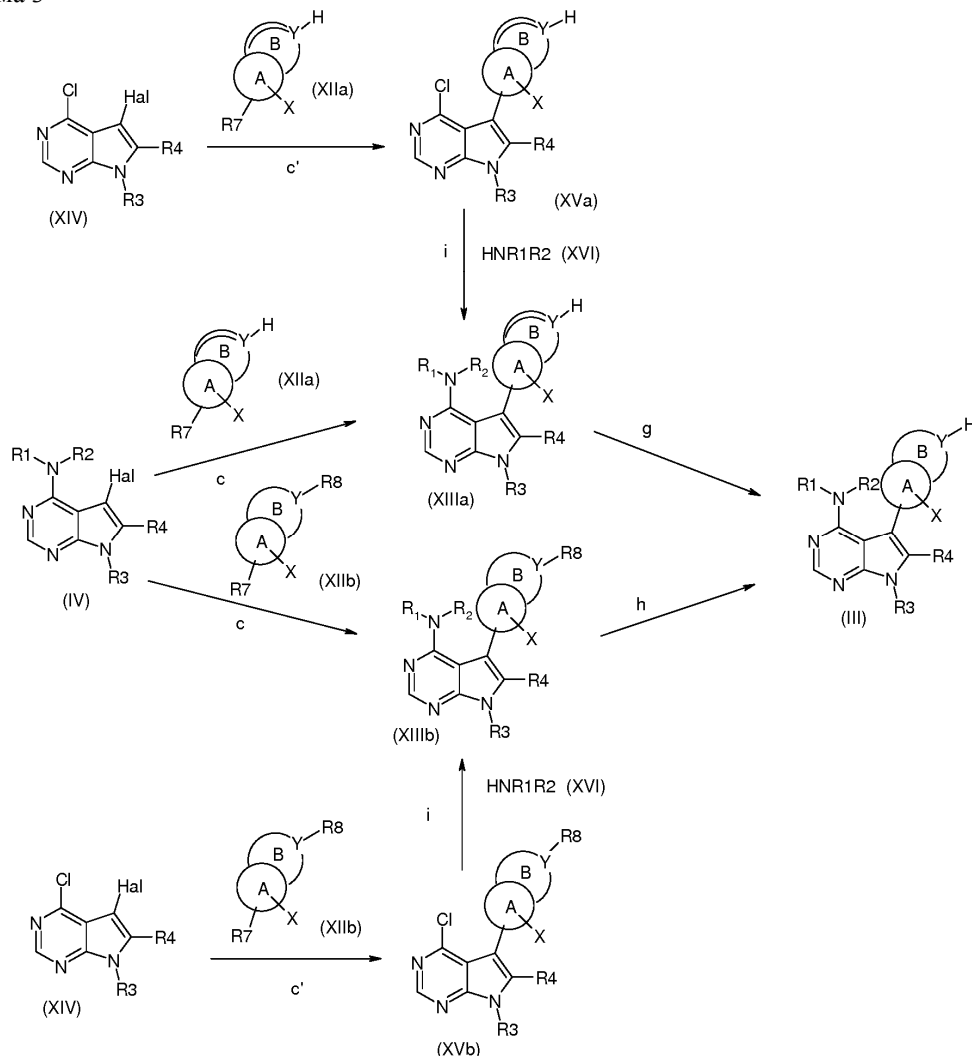
Альтернативно, если Q является водородом и R4 является (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенилом, реакция может проводиться в присутствии ацетата калия, карбоната натрия, триэтиламина, бромида или хлорида тетрабутиламмония, в присутствии или без фосфина, такого как трифенилфосфин или трис(o-толил)фосфин, и в присутствии катализатора, такого как Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, в подходящем растворителе, таком как N,N-диметилформамид или ацетонитрил, при температуре от комнатной температуры до температуры кипения

ния с обратным холодильником в течение периода времени от 1 до 48 ч.

Согласно стадии d') со схемы 2а, реакцию проводят, как описано для стадии d) со схемы 2.

Получение промежуточных соединений формулы (III), где Y является азотом, В является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом и А, R1, R2, R3, R4 и X такие, как определены выше, может проводиться, как описано на представленной ниже схеме 3.

Схема 3



Согласно представленной выше схеме 3 способ в соответствии с данным изобретением включает следующие стадии:

стадия c): реакция кросс-сочетания промежуточного соединения формулы (IV), где Hal является йодом или бромом, предпочтительно йодом, и R1, R2, R3 и R4 такие, как определены выше, альтернативно:

с промежуточным соединением формулы (XIIa), где Y является азотом, В является 5- или 6-членным гетероарильным кольцом, R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, и А и X такие, как определены выше, с получением соединения формулы (XIIIa), где Y является азотом, В является 5- или 6-членным гетероарильным кольцом, и А, R1, R2, R3, R4 и X такие, как определены выше; или

с промежуточным соединением формулы (XIIb), где Y является азотом, В является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, R8 является подходящей защитной группой COR10 или COOR10, где R10 является прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, и А и X такие, как определены выше, с получением соединения формулы (XIIIb), где Y является азотом, В является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, R8 является подходящей защитной группой для COR10 или COOR10, где R10 является прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, и А, R1, R2, R3, R4 и X такие, как определены выше; затем

стадия g): восстановление полученного промежуточного соединения формулы (XIIIa) с получением промежуточного соединения формулы (III), где Y является азотом, В является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, и А, R1, R2, R3, R4 и X такие, как определены выше; или

стадия h): снятие защиты с полученного промежуточного соединения формулы (XIIIb) с получени-

ем промежуточного соединения формулы (III), как определено выше.

Альтернативно, промежуточные соединения формулы (XIIIa) и (XIIIb) могут быть получены на следующих стадиях:

стадии с'): реакция кросс-сочетания промежуточного соединения формулы (XIV), где R4 является водородом или необязательно замещенным прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом, Hal является йодом или бромом, предпочтительно, йодом, и R3 такой, как определен выше, с промежуточным соединением формулы (XIIIa), как определено выше, или (XIIIb), как определено выше, с соответствующим получением промежуточного соединения формулы (XVa), где Y является азотом, В является 5- или 6-членным гетероарильным кольцом, R4 является водородом или необязательно замещенным прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом, и R3, А и X такие, как определены выше, или промежуточного соединения формулы (XVb), где Y является азотом, В является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, R4 является водородом или необязательно замещенным прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом, R8 является подходящей защитной группой COR10 или COOR10, где R10 является прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, и R3, А и X такие, как определены выше; затем

стадии i): реакция полученных промежуточных соединений формулы (XVa) или (XVb), как определено выше, с промежуточным соединением формулы (XVI), где R1 и R2 такие, как определены выше, с соответствующим получением промежуточного соединения формулы (XIIIa) или (XIIIb), как определено выше. Согласно стадиям с) и с') со схемы 3 реакция промежуточных соединений формулы (IV) или (XIV) с промежуточными соединениями формулы (XIIIa) и (XIIIb) с соответствующим получением промежуточных соединений формулы (XIIIa) и (XIIIb) или (XVa) и (XVb), может быть проведена, как описано для стадии с) со схемы 1.

Согласно стадии g) в соответствии с изобретением восстановление промежуточного соединения общей формулы (XIIIa) с получением промежуточного соединения формулы (III) может проводиться в присутствии восстанавливающего агента, такого как NaBH<sub>4</sub>, NBu<sub>4</sub>BH<sub>4</sub>, NaCNBH<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>SiH, BH<sub>3</sub>·NMe<sub>3</sub>, с добавлением кислоты, такой как уксусная кислота или ТФК (трифторуксусная кислота), в растворителях, таких как метанол, этанол, дихлорметан и подобные, при температурах от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником, в течение периода времени от 1 до 48 ч.

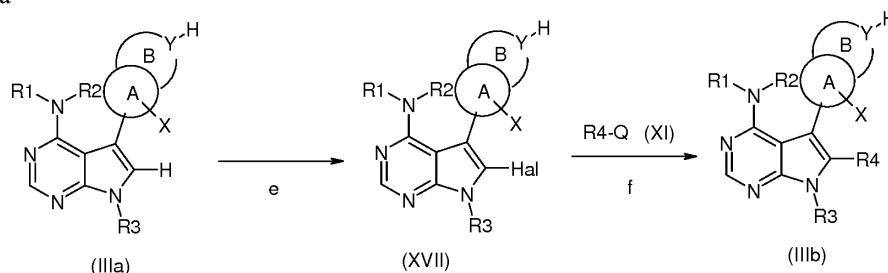
Согласно стадии h) в соответствии с данным изобретением реакция промежуточного соединения формулы (XIIIb) с получением промежуточного соединения формулы (III) может проводиться в присутствии основания, такого как LiOH, NaOH, KOH, или кислоты, такой как HCl, ТФК, в подходящем растворителе, таком как метанол, этанол, тетрагидрофуран, диоксан, дихлорметан, вода и подобные, при температурах от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником, в течение периода времени от 1 до 48 ч.

Согласно стадии i) в соответствии с данным изобретением реакция промежуточного соединения формулы (XVa) или (XVb) с промежуточным соединением формулы (XVI) с получением промежуточного соединения формулы (XIIIa) или (XIIIb) может проводиться без растворителя или в растворителе, таком как 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид или диметилсульфоксид, при температуре от 60 до 150°C в течение времени от 1 до 24 ч в классических тепловых условиях или в микроволновом аппарате.

Альтернативно, стадия i) может проводиться в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, в присутствии основания, такого как карбонат натрия (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), карбонат цезия (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), фосфат калия (K<sub>3</sub>CO<sub>4</sub>), с катализатором на основе Pd(Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>) и в присутствии лиганда, такого как Xantphos (4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен), BINAP (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил), P(o-Tol)<sub>3</sub> в классических тепловых условиях при температуре кипения с обратным холодильником или в микроволновом аппарате в течение периода времени от 1 до 24 ч при температуре от 50 до 100°C.

Получение промежуточных соединений формулы (III), где Y является азотом, В является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, R4 является (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклическим, и А, R1, R2, R3 и X такие, как определены выше, т.е. промежуточного соединения формулы (IIIb), может проводиться как описано на представленной ниже схеме 3а.

Схема 3а



Стадия e) галогенирование промежуточного соединения формулы (III), где R4 является водородом, Y является азотом, В является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, А, R1, R2, R3 и X такие,

как определены выше, т.е. промежуточного соединения формулы (IIIa), с получением промежуточного соединения формулы (XVII), где Hal является йодом или бромом, Y является азотом, В является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом и А, R1, R2, R3 и X такие, как определены выше;

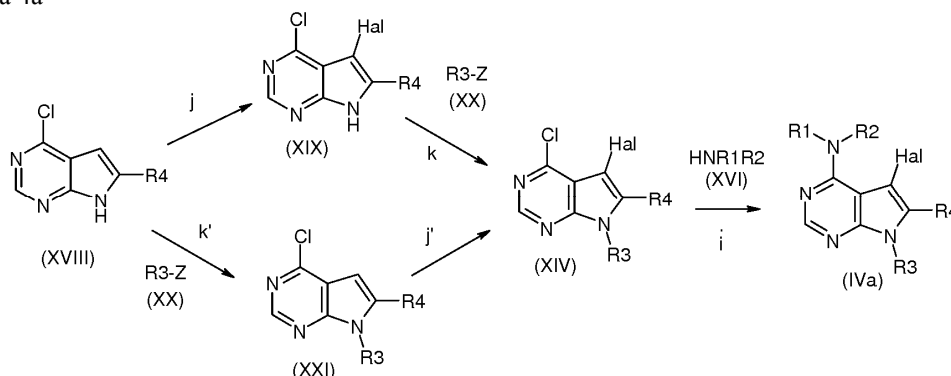
Стадия f) реакция полученного промежуточного соединения формулы (XVII) с промежуточным соединением формулы R4-Q (XI), где Q является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты или станнаном, и R4 является (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом, или Q является водородом, если R4 является (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенилом, с получением промежуточного соединения формулы (III), где R4 является (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом, Y является азотом, В является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом и А, R1, R2, R3 и X такие, как определены выше, т.е. промежуточным соединением формулы (IIIb).

Согласно стадии e) со схемы 3а, галогенирование промежуточного соединения формулы (IIIa), где R4 является водородом, может проводиться, как описано для стадии e) со схемы 2а (ссылка: Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 2171-2174; Chem. Commun. 1997, 695-696).

Согласно стадии f) со схемы 3а, реакцию проводят, как описано для стадии f) со схемы 2а.

Получение промежуточных соединений формулы (IV), где R4 является водородом или необязательно замещенным прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом, Hal является йодом или бромом, R1, R2 и R3 такие, как определены выше, т.е. промежуточных соединений формулы (IVa), может проводиться как описано на представленной ниже схеме 4а.

Схема 4а



Согласно схеме 4а промежуточные соединения формулы (IVa) могут быть получены следующими реакциями:

стадия j): галогенирование промежуточного соединения общей формулы (XVIII), где R4 является водородом или необязательно замещенным прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом, с получением промежуточного соединения формулы (XIX), где Hal является йодом или бромом и R4 является водородом или необязательно замещенным прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;

стадия k): реакция полученных промежуточных соединений формулы (XIX) с промежуточными соединениями формулы (XX), где Z является йодом, бромом, мезилатом, тозилатом, трифлатом, гидроксидом, бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты и R3 такой, как определен выше, с получением промежуточных соединений формулы (XIV), где Hal является йодом или бромом, R4 является водородом или необязательно замещенным прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом и R3 такой, как определен выше; альтернативно

стадия k') реакция промежуточных соединений формулы (XVIII), где R4 является водородом или необязательно замещенным прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом, с промежуточными соединениями формулы (XX), где Z является йодом, бромом, мезилатом, тозилатом, трифлатом, гидроксидом, бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты и R3 такой, как определен выше, с получением промежуточных соединений формулы (XXI), где R4 является водородом или необязательно замещенным прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом и R3 такой, как определен выше;

стадия j') - галогенирование полученных промежуточных соединений формулы (XXI) с получением промежуточных соединений формулы (XIV), где Hal является йодом или бромом, R4 является водородом или необязательно замещенным прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом и R3 такой, как определен выше; затем

стадия i) реакция полученных промежуточных соединений формулы (XIV), где Hal является йодом или бромом, R4 является водородом или необязательно замещенным прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом и R3 такой, как определен выше, с промежуточными соединениями формулы (XVI), где R1 и R2 такие, как определены выше, с получением промежуточных соединений формулы (IVa), где Hal является йодом или бромом, R4 является водородом или необязательно замещенным прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом, и R1, R2 и R3 такие, как определены выше.

Согласно стадиям j) и j') в соответствии с данным изобретением промежуточные соединения (XVIII) и (XXI) подвергают галогенированию с N-йодсукцинимидом с получением промежуточных со-

единений формулы (XIX) и (XIV), где NaI является йодом, или с N-бромсукцинимидом или гидробромидом пиридина с получением промежуточных соединений формулы (XIX) и (XIV), где NaI является бромом. Реакция может проводиться в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, N,N-диметилформамид, хлороформ или тетрагидрофуран, при температуре от комнатной температуры до 70°C, в классических тепловых условиях или в микроволновом аппарате. Альтернативно, реакция получения соединений формулы (XIX) и (XIV), где NaI является йодом, может проводиться с молекулярным йодом, в присутствии или без гидрата калия в подходящем растворителе, таком как N,N-диметилформамид или смеси вода-метанол, при комнатной температуре, или с молекулярным йодом в присутствии ацетата серебра или трифторацетата серебра в подходящем растворителе, таком как N,N'-диметилформамид или дихлорметан, при температуре от комнатной температуры до 80°C. Реакция также может проводиться с монохлоридом йода, в присутствии или без карбоната натрия или калия, в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан или дихлорметан, при температуре от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником.

Согласно стадиям k) и k') в соответствии с данным изобретением реакция может проводиться в присутствии подходящего основания, такого как карбонат цезия (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), карбонат натрия (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) или карбонат калия (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), если Z является йодом, бромом, хлором, мезилатом, тозилатом или трифлатом, в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, при температуре от комнатной температуры до 100°C, в классических тепловых условиях или в микроволновом аппарате. Альтернативно, реакция может проводиться в условиях Мицунобу, если Z является гидроксидом, в присутствии диэтил- или диизопропилазодикарбоксилата и трифенилфосфина, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран или дихлорметан, при температуре от 0 до 70°C.

В другом альтернативном способе, если Z является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, реакция может проводиться в присутствии ацетата меди, 2,2'-бипиридила и карбоната натрия в N,N-диметилацетамиде при температуре от 70 до 120°C или с оксидом меди в метаноле при температуре кипения с обратным холодильником.

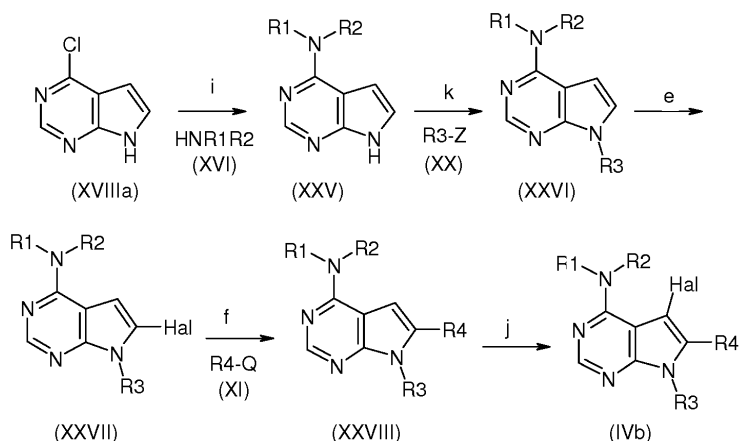
Йодид, бромид, хлорид алкила, мезилат, тозилат, трифлат, гидроксил и производные бороновой кислоты арила, гетероарила или гетероциклила, применяемые в качестве реагентов на указанных выше стадиях k) и k'), являются коммерчески доступными соединениями или могут быть получены способами, описанными в литературе.

Согласно стадии i) со схемы 4a реакция может проводиться, как описано для стадии i) со схемы 3.

Промежуточные соединения формулы (XVIII), где R4 является необязательно замещенным прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом, либо коммерчески доступны, либо могут быть получены способом, описанным в патенте WO 99065609.

Получение промежуточных соединений формулы (IV), где R4 является необязательно замещенным прямым или разветвленным (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом, и R1, R2 и R3 такие, как определены выше, т.е. промежуточных соединений формулы (IVb), может проводиться как описано на представленной ниже схеме 4b.

Схема 4b



Согласно схеме 4b промежуточные соединения формулы (IVb) могут быть получены следующими реакциями:

стадия i): реакция промежуточного соединения формулы (XVIIIa) с промежуточным соединением формулы (XVI), где R1 и R2 такие, как определены выше, с получением промежуточного соединения формулы (XXV), где R1 и R2 такие, как определены выше;

стадия k): реакция полученного промежуточного соединения формулы (XXV) с промежуточным соединением формулы (XX), где Z является йодом, бромом, мезилатом, тозилатом, трифлатом, гидроксидом, бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты и R3 такой, как определен выше, с получением промежуточных соединений формулы (XXVI), где R1, R2 и R3 такие, как определены вы-

ше;

стадия е): галогенирование полученных промежуточных соединений формулы (XXVI) с получением промежуточных соединений формулы (XXVII), где Hal является йодом или бромом, R1, R2 и R3 такие, как определены выше;

стадия г): реакция полученных промежуточных соединений формулы (XXVII) с промежуточными соединениями формулы (XI), где Q является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты или станнаном и R4 является (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом, или Q является водородом, где R4 является (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом, с получением промежуточных соединений формулы (XXVIII), где R4 является (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом и R1, R2 и R3 такие, как определены выше;

стадия ж): галогенирование полученных промежуточных соединений формулы (XXVIII) с получением промежуточных соединений формулы (IVb), где Hal является йодом или бромом, R4 является (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом и R1, R2 и R3 такие, как определены выше, т.е. промежуточных соединений формулы (IVb).

Согласно стадии i) со схемы 4b, реакция может проводиться, как описано для стадии i) со схемы 3.

Согласно стадии k) со схемы 4b, реакция может проводиться как описано для стадий k) и k') со схемы 4a.

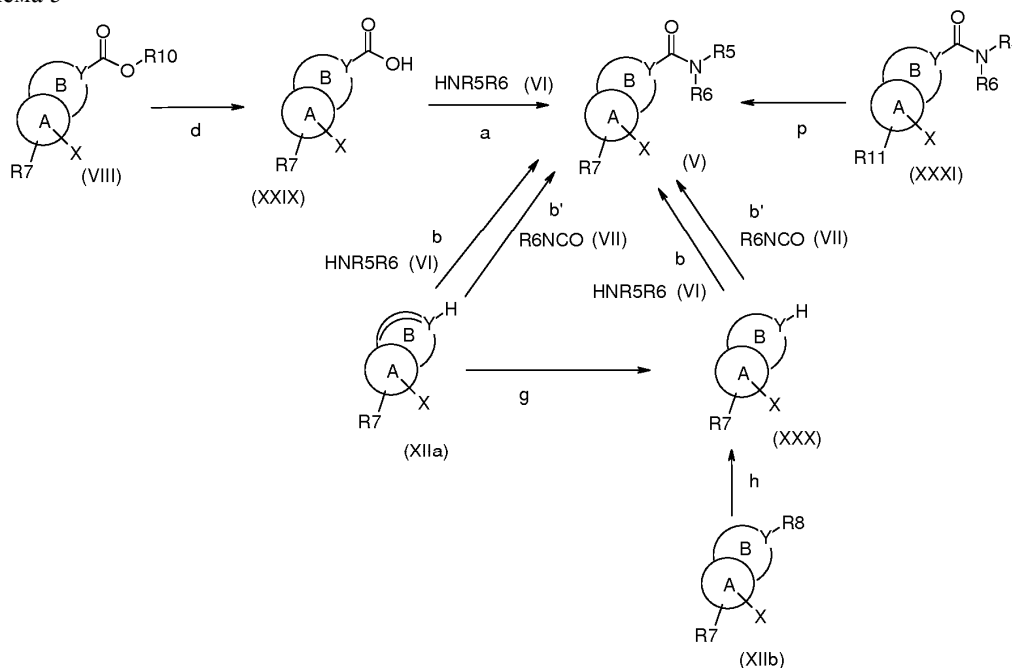
Согласно стадии e) со схемы 4b, галогенирование может проводиться, как описано для стадии e) со схемы 2a (ссылка: Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 2171-2174; Chem. Commun. 1997, 695-696).

Согласно стадии f) со схемы 4b реакцию проводят, как описано для стадии f) со схемы 2.

Согласно стадии j) со схемы 4b галогенирование проводят, как описано для стадии j) со схемы 4a.

Получение промежуточных соединений формулы (V), где R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты и A, B, R5, R6, X и Y такие, как определены выше, может проводиться как описано на представленной ниже схеме 5.

Схема 5



Согласно схеме 5 промежуточные соединения формулы (V) могут быть получены следующими реакциями:

стадия d): реакция промежуточного соединения формулы (VIII), где Y является углеродом, R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, R10 является прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, A, B и X такие, как определены выше, с получением промежуточного соединения формулы (XXIX), где Y является углеродом, R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, A, B и X такие, как определены выше;

стадия а): реакция полученного промежуточного соединения формулы (XXIX) с промежуточным соединением формулы (VI), где R5 и R6 такие, как определены выше, с получением промежуточного соединения формулы (V), где Y является углеродом, R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, A, B, R5, R6 и X такие, как определены выше; альтернативно

стадия б): реакция промежуточного соединения формулы (XIIa), где Y является азотом, B является 5- или 6-членным гетероарильным кольцом, R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, A и X такие, как определены выше, с промежуточным соединением формулы (VI), где R5 и R6 такие, как определены выше, с получением промежуточного соединения формулы (V), где Y



является азотом, В является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, А, R5, R6 и X такие, как определены выше; или

стадия б'): реакция промежуточного соединения формулы (XIIa), где Y является азотом, В является 5- или 6-членным гетероарильным кольцом, R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, А и X такие, как определены выше, с промежуточным соединением формулы (VII), где R6 такой, как определен выше, с получением промежуточного соединения формулы (V), где Y является азотом, В является 5- или 6-членным гетероарильным кольцом, R5 является водородом, R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, А, R6 и X такие, как определены выше; альтернативно

стадия г): восстановление промежуточного соединения формулы (XIIa), где Y является азотом, В является 5- или 6-членным гетероарильным кольцом, R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, А и X такие, как определены выше, с получением промежуточного соединения формулы (XXX), где Y является азотом, В является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, А и X такие, как определены выше; или

стадия h): реакция промежуточного соединения формулы (XIIb), где Y является азотом, В является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, R8 является подходящей защитной группой COR10 или COOR10, где R10 является прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом и А и X такие, как определены выше, с получением промежуточного соединения формулы (XXX) как определено выше; затем

стадия б): реакция полученного промежуточного соединения формулы (XXX) с промежуточным соединением формулы (VI), где R5 и R6 такие, как определены выше, с получением промежуточного соединения формулы (V), где Y является азотом, В является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, А, R5, R6 и X такие, как определены выше; или

стадия б'): реакция полученного промежуточного соединения формулы (XXX) с промежуточным соединением формулы (VII), где R6 такой, как определен выше, с получением промежуточного соединения формулы (V), где Y является азотом, В является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, R5 является водородом, R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, А, R6 и X такие, как определены выше; альтернативно

стадия р): реакция промежуточного соединения формулы (XXXI), где R11 является водородом, йодом, бромом или хлором, А, В, R5, R6, Y и X такие, как определены выше, с получением промежуточного соединения формулы (V), где R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, А, В, R5, R6, Y и X такие, как определены выше.

Согласно стадии d) со схемы 5 реакцию проводят, как описано для стадии d) со схемы 2.

Согласно стадиям а), б) и б') со схемы 5 реакции проводят, как описано для стадий а), б) и б') со схемы 1.

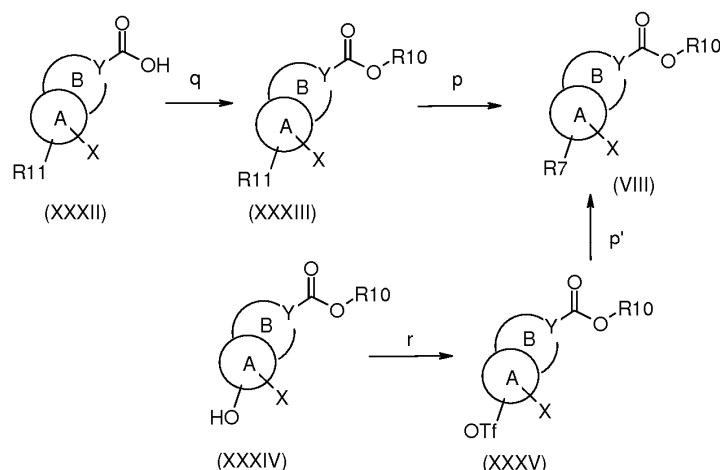
Согласно стадиям г) и h) со схемы 5 реакции проводят, как описано для стадий г) и h) со схемы 3.

Согласно стадии р) со схемы 5 реакция промежуточных соединений формулы (XXXI) с получением промежуточных соединений формулы (V) может проводиться с применением катализатора, такого как Pd(0), PdCl<sub>2</sub>dppf, PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub>, с лигандом, таким как дифенилфосфиноферроцен (dppf), бис(2-ди-трет-бутилфосфинофениловый) эфир, трициклогексилфосфин (PCy<sub>3</sub>), 2-(бифенил)дициклопентилфосфин (PCy<sub>2</sub>(о-биф)), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (Xantphos), подходящего основания, такого как ацетат калия (AcOK), триэтиламин (ТЭА), и в присутствии бис(пинаколато)диборона (B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>), пинаколборана (HBpin) или дибороновой кислоты [B(OH)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, в подходящем органическом растворителе, таком как диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, этанол, толуол и подобные, при температурах от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником, в течение периода времени от 1 до 48 ч.

Альтернативно, если R11 является водородом, реакция также может проводиться с применением катализатора, такого как [Ir(COD)(OMe)<sub>2</sub>], [Ir(COD)Cl<sub>2</sub>], с лигандом, таким как 2,2'-бипиридин (bpy), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин (dtbpy), в растворителе, таком как 1,2-диметоксиэтан, тетрагидрофуран, бензол, гексан, октан и подобные, при температурах от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником, в течение периода времени от 1 до 48 ч (Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 3056-3058; Tetrahedron Lett. 2002, 43, 5649-5651).

Получение промежуточных соединений формулы (VIII), где Y является углеродом, R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, R10 является прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом и А, В и X такие, как определены выше, может проводиться как описано на представленной ниже схеме 6. Промежуточные соединения (VIII) могут быть либо коммерчески доступными, либо их получают способами, хорошо известными в литературе и специалистам в данной области техники. (Med. Chem. Lett. 2014, 5, 592-597).

Схема 6



Согласно схеме 6 промежуточные соединения формулы (VIII) могут быть получены следующими реакциями:

стадия q): реакция промежуточных соединений формулы (XXXII), где Y является углеродом, R11 является водородом, йодом, бромом или хлором и A, B и X такие, как определены выше, с получением промежуточных соединений формулы (XXXIII), где Y является углеродом, R11 является водородом, йодом, бромом или хлор, R10 является прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом и A, B и X такие, как определены выше;

стадия p): реакция полученных промежуточных соединений формулы (XXXIII) с получением промежуточных соединений формулы (VIII), где Y является углеродом, R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, R10 является прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом и A, B и X такие, как определены выше; альтернативно

стадия r): реакция промежуточных соединений формулы (XXXIV), где Y является углеродом, R10 является прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, A, B и X такие, как определены выше, с получением промежуточных соединений формулы (XXXV), где Y является углеродом, R10 является прямым или разветвленным ( )алкилом, OTf является трифторметансульфонатом и A, B и X такие, как определены выше;

стадия p'): реакция полученных промежуточных соединений формулы (XXXV) с получением промежуточных соединений формулы (VIII), где Y является углеродом, R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, R10 является прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом и A, B и X такие, как определены выше.

Согласно стадии q) со схемы 6, промежуточные соединения формулы (XXXII) подвергают эстерификации в спиртах, таких как метанол, этанол, пропанол и подобные, в присутствии кислого катализатора, такого как п-толуолсульфоновая кислота,

сульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, при температурах от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником, в течение периода времени от 1 до 48 ч.

Альтернативно, промежуточные соединения формулы (XXXII) могут быть превращены в соответствующие ацилхлориды в присутствии тионилхлорида или оксалилхлорида, с или без каталитического количества диметиламинопиридина (ДМАП), без растворителя или в растворителях, таких как дихлорметан, толуол, при температурах от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником с последующей обработкой спиртами, такими как метанол, этанол, пропанол и подобные.

Альтернативно, реакция может проводиться с сочетающимися реагентами, такими как дициклогексилкарбодиимид (ДЦК), в присутствии каталитического количества диметиламинопиридина (ДМАП) в растворителях, таких как дихлорметан, диметилформамид и подобные, при температурах от нуля до комнатной температуры, в течение периода времени от 1 до 48 ч.

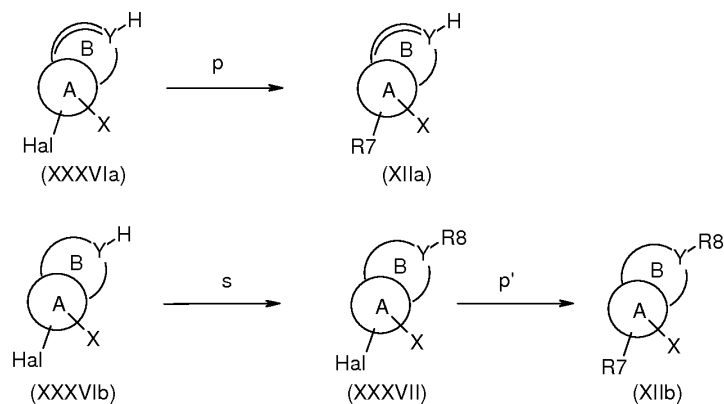
Согласно стадии p) и p') со схемы 6, реакция может проводиться как описано для стадии p) со схемы 5.

Согласно стадии r) со схемы 6, реакция может проводиться в присутствии трифторметансульфонового ангидрида, N-фенил-бис(трифторметансульфонамида), с применением основания, такого как диизопропилэтиламин (ДИПЭА), триэтиламин (ТЭА), с или без каталитического количества диметиламинопиридина (ДМАП) в растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, при температурах от -78°C до комнатной температуры в течение периода времени от 1 до 48 ч.

Получение промежуточных соединений формулы (XIa), где Y является азотом, B является 5- или 6-членным гетероарильным кольцом, R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, и A и X такие, как определены выше, или промежуточных соединений формулы (XIb), где Y является азотом, B является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, R7 является бороновой ки-

слотой или сложным эфиром бороновой кислоты, R8 является подходящей защитной группой COR10 или COOR10, где R10 является прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, А и X такие, как определены выше, может проводиться, как описано на представленной ниже схеме 7. Промежуточные соединения (XIIa) и (XIIb) могут быть либо коммерчески доступными, либо их получают способами, хорошо известными в литературе и специалистам в данной области техники.

Схема 7



Согласно схеме 7 промежуточные соединения формулы (XIIa) могут быть получены следующими реакциями:

стадия p): реакция промежуточного соединения формулы (XXXVIa), где Y является азотом, B является 5- или 6-членным гетероарильным кольцом, Hal является йодом или бромом, А и X такие, как определены выше, с получением промежуточного соединения формулы (XIIa), где Y является азотом, B является 5- или 6-членным гетероарильным кольцом, R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, А и X такие, как определены выше.

Согласно схеме 7 промежуточные соединения формулы (XIIb) могут быть получены следующими реакциями:

стадия s): защита промежуточного соединения формулы (XXXVIb), где Y является азотом, B является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, Hal является йодом или бромом, А и X такие, как определены выше, с получением промежуточного соединения формулы (XXXVII), где Y является азотом, B является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, Hal является йодом или бромом, R8 является подходящей защитной группой COR10 или COOR10, где R10 является прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, А и X такие, как определены выше;

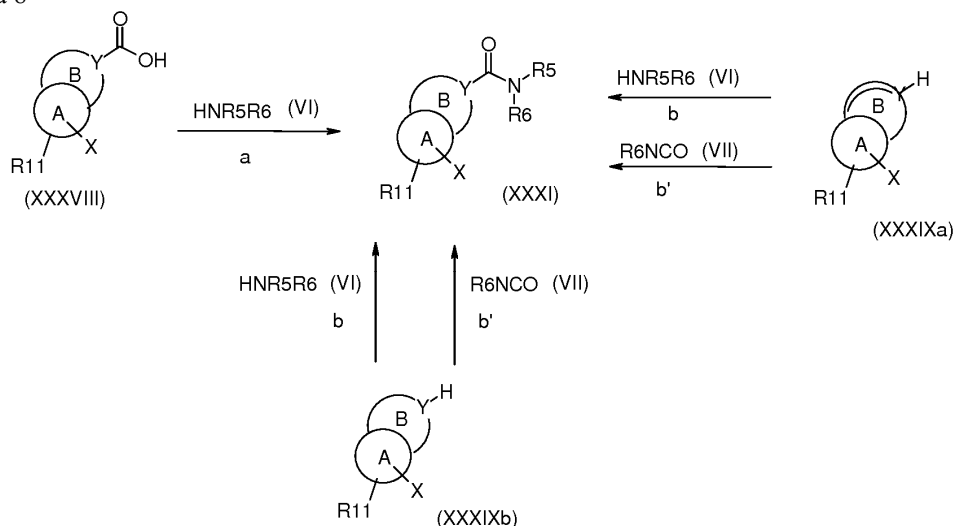
стадия p'): реакция полученного промежуточного соединения формулы (XXXVII) с получением промежуточного соединения формулы (XIIb), где Y является азотом, B является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты, R8 является подходящей защитной группой COR10 или COOR10, где R10 является прямым или разветвленным (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, А и X такие, как определены выше.

Согласно стадиям p) и p') со схемы 7 реакция может проводиться как описано для стадии p) со схемы 5.

Согласно стадии s) со схемы 7, защита промежуточных соединений формулы (XXXVIb) до промежуточных соединений формулы (XXXVII) может быть проведена с реагентами, такими как хлорангидриды, уксусный ангидрид, трифторуксусный ангидрид, ди-третбутилкарбамат или этилхлорформиат в присутствии основания, такого как триэтиламин (ТЭА), диизопропиламин (ДИПЭА), гидрид натрия (NaN), пиридин, с или без катализатора, такого как диметиламинопиридин (ДМАП), в растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, толуол и подобные, при температурах от -78°C до комнатной температуры, в течение периода времени от 1 до 48 ч.

Получение промежуточных соединений формулы (XXXI), где R11 является водородом, йодом, бромом или хлором, А, В, R5, R6, X и Y такие, как определены выше, может проводиться, как описано на представленной ниже схеме 8. Промежуточные соединения (XXXVIII) и (XXXIX) могут быть либо коммерчески доступными, либо их получают способами, хорошо известными в литературе и специалистам в данной области техники.

Схема 8



Стадия а): реакция промежуточных соединений формулы (XXXVIII), где Y является углеродом, R11 является водородом, йодом, бромом или хлором, A, B и X такие, как определены выше, с промежуточными соединениями формулы (VI), где R5 и R6 такие, как определены выше, с получением промежуточных соединений формулы (XXXI), где Y является углеродом, R11 является водородом, йодом, бромом или хлором, A, B, R5, R6 и X такие, как определены выше; альтернативно

стадия b): реакция промежуточного соединения формулы (XXXIXa), где Y является азотом, B является 5- или 6-членным гетероарильным кольцом, R11 является водородом, йодом, бромом или хлором, и A и X такие, как определены выше, с промежуточными соединениями формулы (VI), где R5 и R6 такие, как определены выше, с получением промежуточных соединений формулы (XXXI), где Y является азотом, B является 5- или 6-членным гетероарильным кольцом, R11 является водородом, йодом, бромом или хлором и A, R5, R6 и X такие, как определены выше; или

стадия b'): реакция промежуточного соединения формулы (XXXIXa), где Y является азотом, B является 5- или 6-членным гетероарильным кольцом, R11 является водородом, йодом, бромом или хлором и A и X такие, как определены выше, с промежуточными соединениями формулы (VII), где R6 такой, как определен выше, с получением промежуточных соединений формулы (XXXI), где Y является азотом, B является 5- или 6-членным гетероарильным кольцом, R11 является водородом, йодом, бромом или хлором, R5 является водородом и R6, A и X такие, как определены выше; альтернативно

стадия b): реакция промежуточного соединения формулы (XXXIXb), где Y является азотом, B является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, R11 является водородом, йодом, бромом или хлором, и A и X такие, как определены выше, с промежуточными соединениями формулы (VI), где R5 и R6 такие, как определены выше, с получением промежуточных соединений формулы (XXXI), где Y является азотом, B является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, R11 является водородом, йодом, бромом или хлором и A, R5, R6 и X такие, как определены выше; или

стадия b'): реакция промежуточного соединения формулы (XXXIXb), где Y является азотом, B является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, R11 является водородом, йодом, бромом или хлором и A и X такие, как определены выше, с промежуточными соединениями формулы (VII), где R6 такой, как определен выше, с получением промежуточных соединений формулы (XXXI), где Y является азотом, B является 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, R11 является водородом, йодом, бромом или хлором, R5 является водородом и R6, A и X такие, как определены выше.

Согласно стадиям а), b) и b') со схемы 8, реакции проводят, как описано для стадий а), b) и b') со схемы 1.

Исходные материалы рассматриваемого способа в соответствии с данным изобретением, полного или любых возможных вариантов, а также любые указанные здесь реагенты, являются известными соединениями и, если сами по себе не являются коммерчески доступными, могут быть получены хорошо известными способами или как описано в экспериментальном разделе ниже.

Фармакология.

Анализ пролиферации клеток *in vitro*.

Для оценки антипролиферативного действия соединения формулы (I) применяют следующие колонии клеток человека: A2780 карцинома яичников; ТТ медуллярной карциномы щитовидной железы, содержащие мутированный RET-C634W рецептор; LC-2/ad аденокарциномы легкого человека, содержащие слитый белок CCDC6-RET. Экспоненциально выращенные клетки засевают и инкубируют при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO<sub>2</sub> с применением подходящей среды с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки. Через 24 ч выращивания клеток к среде добавляют ступенчато возрастающие дозы соединений, растворенных в 0,1% ДМСО, и клетки подвергают воздействию лекарственного средства в течение

ние или 72 ч (A2780) или 144 ч (ТТ и LC-2/ad) в соответствии с их различной скоростью пролиферации. В конце лечения пролиферацию клеток определяют системой мониторинга внутриклеточной АТФ (CellTiterGlo-Promega) согласно инструкций производителя и с применением инструмента Envision (PerkinElmer) в качестве ридера. Данные, полученные для соединений и обработанных носителем клеток, сравнивают с применением программного обеспечения Assay Explorer (Symyx Technologies Inc). Значения  $IC_{50}$  рассчитывают с применением построения сигмоидальной кривой интерполяции.

В представленной ниже табл. А представлено антипролиферативное действие типовых соединений формулы (I) на одну колонию клеток медуллярной карциномы щитовидной железы, экспрессирующих указанные выше мутированные формы RET (ТТ) и на одну колонию клеток аденокарциномы легкого, содержащую указанную выше слитую форму RET (LC-2/ad). В качестве контроля представлено антипролиферативное действие тех же соединений на неродственную не RET-зависимую колонию клеток (A2780). Все эти соединения демонстрируют значительное действие на управляемые RET клеточные модели по сравнению с неродственными.

Таблица А

Соед. №	A2780 $IC_{50}$ (мкМ)	ТТ $IC_{50}$ (мкМ)	LC-2/ad $IC_{50}$ (мкМ)
соед. 16	2,194	0,077	0,084
соед. 1	0,867	0,001	0,003
соед. 4	2,418	0,017	0,021
соед. 3	0,385	0,003	0,006
соед. 7	2,810	0,048	0,046
соед. 8	0,814	0,009	0,011
соед. 5	2,943	0,086	0,082
соед. 6	0,348	0,024	0,049
соед. 11	0,961	0,028	0,034
соед. 10	0,072	0,002	0,008
соед. 13	0,463	0,007	0,006
соед. 12	1,838	0,042	0,051
соед. 30	2,340	0,030	0,040

Исходя из представленного выше, новые соединения формулы (I) в соответствии с данным изобретением являются особенно предпочтительными для терапии заболеваний, вызванных разрегулированной активностью протеинкиназы, таких как рак.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут вводиться либо в виде отдельных агентов, либо, альтернативно, в сочетании с известными противораковыми терапиями, такими как радиационная терапия или химиотерапия в сочетании с, например, антигормональными агентами, такими как антиэстрогены, антиандрогены и ингибиторы ароматазы, ингибиторами топоизомеразы I, ингибиторами топоизомеразы II, агентами, которые нацелены на микротрубочки, агентами на основе платины, алкилирующими агентами, агентами, повреждающими или интеркалирующими ДНК, противоопухолевыми антиметаболитами, ингибиторами другой киназы, антиангиогенными агентами, ингибиторами кинезинов, терапевтическими моноклональными антителами, ингибиторами mTOR, ингибиторами гистондеацетилазы, ингибиторами фарнезилтрансферазы и ингибиторами гипоксической реакции.

Если они составлены в фиксированной дозе, в таких комбинированных продуктах применяют соединения в соответствии с данным изобретением в дозе, описанной ниже, и другой фармацевтически активный агент в подходящей дозировке.

Соединения формулы (I) могут применяться последовательно с другими противораковыми агентами, если комбинированная композиция не применима.

Соединения формулы (I) в соответствии с данным изобретением, подходящие для введения млекопитающему, например человеку, могут вводиться обычными путями, и уровни дозирования зависят от возраста, массы тела и состояния пациента и способа введения.

Например, подходящая доза, адаптированная для перорального введения соединения формулы (I), может варьироваться от около 10 мг до около 1 г на дозу, от 1 до 5 раз в сутки. Соединения в соответствии с данным изобретением могут вводиться во множестве лекарственных форм, например перорально, в форме таблеток, капсул, таблеток, покрытых сахаром или пленкой, жидких растворов или суспензий; ректально, в форме суппозиторий; парентерально, например внутримышечно или внутривенной, и/или интратекальной, и/или интраспинальной инъекцией или вливанием.

Данное изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым наполнителем, которым может быть носитель или разбавитель.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения в соответствии с данным изобретением, обычно получают обычными методами и вводят в подходящей фармацевтической форме.

Например, твердые пероральные формы могут содержать, вместе с активным соединением, разбавители, например лактозу, декстрозу, сахарозу, целлюлозу, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; смазывающие агенты, например двуокись кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния или кальция и/или полиэтиленгликоли; связующие агенты, например крахмалы, аравийскую камедь, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливинилпирролидон; разрыхляющие агенты, например крахмал, альгиновую кислоту, альгинаты и гликолят крахмала натрия; шипящие смеси; красители;

подсластители; смачивающие агенты, такие как лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты; и, в общем, не токсичные и фармакологически не активные вещества, применяемые в фармацевтических композициях. Эти фармацевтические препараты могут производиться известными методами, например с помощью смешивания, гранулирования, таблетирования, нанесения сахарного покрытия или нанесения пленочного покрытия.

Жидкие дисперсии для перорального применения могут включать, например, сиропы, эмульсии и суспензии.

Например, сиропы могут содержать, в качестве носителя, сахарозу или сахарозу с глицерином и/или маннит и сорбит.

Суспензии и эмульсии могут содержать, в качестве носителей, природную камедь, агар, альгинат натрия, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливиниловый спирт.

Суспензии или растворы для внутримышечных инъекций могут содержать, вместе с активным соединением, фармацевтически приемлемый носитель, например стерильную воду, оливковое масло, этилолеат, гликоли, например пропиленгликоль, и, при желании, подходящее количество гидрохлорида лидокаина.

Растворы для внутривенных инъекций или инфузий могут содержать, в качестве носителя, стерильную воду или, предпочтительно, они могут быть в форме стерильных, водных, изотонических, физиологических растворов или они могут содержать пропиленгликоль в качестве носителя.

Суппозитории могут содержать, вместе с активным соединением, фармацевтически приемлемый носитель, например масло какао, полиэтиленгликоль, поверхностно-активное вещество на основе сложного эфира жирной кислоты с полиоксиэтиленсорбитаном или лецитин.

Экспериментальный раздел.

Для ссылки на любое конкретное соединение формулы (I) в соответствии с данным изобретением, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, см. экспериментальный раздел и формулу изобретения. Согласно представленным ниже примерам соединения в соответствии с данным изобретением синтезируют с применением описанных здесь способов или других способов, которые известны в данной области техники.

Короткие формы и аббревиатуры, применяемые здесь, имеют следующие значения:

г (граммы)	мг (миллиграммы)
мл (миллилитры)	мкл (микролитры)
мМ (миллимолярный)	ммоль (миллимоль)
мкМ (микромолярный)	Бу (время удержания)
ч (часы)	МГц (мегагерц)
мм (миллиметры)	Гц (герц)
М (молярный)	мин (минуты)
мол (моли)	ТСХ (тонкослойная хроматография)
к. т. (комнатная температура)	ТЭА (триэтиламин)
ДМАП (диметиламинопиридин)	ДМЭ (диметоксиэтан)
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (сульфат натрия)	AcOEt (этилацетат)
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (карбонат натрия)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (карбонат калия)
ДМФ (N,N-диметилформамид)	ДХМ (дихлорметан)
ДИПЭА (N,N-диизопропил-N-этиламин)	Hex (гексан)
ТГФ (тетрагидрофуран)	ДМСО (диметилсульфоксид)
MeOH (метанол)	ИЭР (ионизация электрораспылением)
NaHCO <sub>3</sub> (бикарбонат натрия)	OTf (трифлатная группа)
HCl (раствор NH <sub>3</sub> (33% в водном растворе хлористоводородной кислоты)	гидроксида аммония)
LiOH (гидроксид лития)	KOH (гидроксид калия)
ЭДКИ (гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида)	
ТВТУ (тетрафторборат N,N,N',N'-тетраметил-О-(бензотриазол-1-ил) урония)	
ГВТУ (гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-О-(1H-бензотриазол-1-ил) урония)	
ОФ-ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой)	

С целью лучшего иллюстрирования изобретения, не ограничивая его, ниже представлены примеры.

В данном изобретении символы и условные обозначения, применяемые в способах, на схемах и в примерах, соответствуют тем, которые применяют в современной научной литературе, например в Journal of the American Chemical Society или Journal of Biological Chemistry.

Если не указано иначе, все материалы получают от коммерческих поставщиков, они имеют высшую степень очистки и применяются без дальнейшей очистки. Безводные растворители, такие как ДМФ, ТГФ, ДХМ, получают от Aldrich Chemical Company. Все реакции, включающие чувствительные к воздуху или влаге соединения, проводят в атмосфере азота или аргона.

Общие методы очистки и анализа.

Флэш-хроматографию проводят на силикагеле (Merck grade 9395, 60A).

ВЭЖХ проводят на колонке Waters X Terra RP 18 (4,6×50 мм, 3,5 мкм) с применением ВЭЖХ системы Waters 2790, оборудованной детектором 996 Waters PDA и одноквадрупольного масс спектрометра Micromass mod. ZQ, оборудованного источником электрораспыляемого (ИЭР) иона. Подвижной фазой А является 5 мМ буфер на основе ацетата аммония (pH 5,2 с уксусной кислотой-ацетонитрилом 95:5), и подвижной фазой В является вода-ацетонитрил (5:95). Градиент от 10 до 90% В за 8 мин, выдерживают 90% В 2 мин. УФ определение при 220 и 254 нм. Скорость потока 1 мл/мин. Объем впрыска 10 мкл. Полное сканирование, диапазон массовых чисел от 100 до 800 а.е.м. Капиллярное напряжение составляет 2,5 КВ; температура источника составляет 120°C; конусный скиммер составляет 10 В. массу дают в виде отношения m/z.

При необходимости соединения очищают препаративной ВЭЖХ на колонке Waters Symmetry C18

(19×50 мм, 5 мкм) или на колонке Waters X Terra RP 18 (30×150 мм, 5 мкм) с применением системы для препаративной ВЭЖХ Waters preparative HPLC 600, оборудованной детектором 996 Waters PDA и одно-квадрупольного масс спектрометра Micromass mod. ZQ, ионизации электрораспылением, положительно-го режима. Подвижной фазой А является вода/0,1% ТФК, и подвижной фазой В является ацетонитрил. Градиент от 10 до 90% В за 8 мин, выдерживание 90% В 2 мин. Скорость потока 20 мл/мин. Альтернативно, подвижной фазой А является вода/0,05% NH<sub>3</sub>, и подвижной фазой В является ацетонитрил. Градиент от 10 до 100% В за 8 мин, выдерживание 100% В 2 мин. Скорость потока 20 мл/мин.

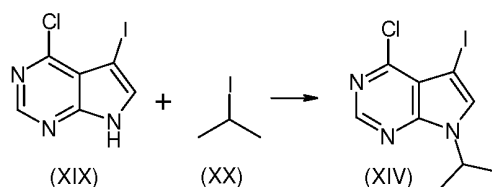
<sup>1</sup>H ЯМР спектр записывают при постоянной температуре 28°C на спектрометре Varian INOVA 400, работающем при 400,50 МГц и оборудованном 5 мм зондом косвенного определения ГПП (<sup>1</sup>H{<sup>15</sup>N-31P}) с вертикальной осью.

Химические сдвиги указывают по отношению к сигналам остаточного растворителя (DMCO-d<sub>6</sub>: 2,50 об/мин для <sup>1</sup>H, если не указано иначе). Данные представлены следующим образом: химический сдвиг (δ), мультиплетность (с - синглет, д - дублет, т - триплет, кв - квартет, квин - квинтет, шс - широкий синглет, дд - дублет дублетов, ддд - дублет дублетов дублетов, дт - дублет триплетов, тд - триплет дублетов, квд - квартет дублетов, тт - триплет триплетов, м - мультиплет, спт - септет), константы сочетания (J, Hz) и количество протонов.

Как описано ранее (M. Colombo, F.R. Sirtori, V. Rizzo, Rapid Commun Mass Spectrom 2004, 18(4), 511-517), ИЭР(+) масс спектр высокого разрешения (МСВР) получают на масс спектрометре Q-ToF Ultima (Waters, Manchester, UK) прямо соединенном с микро-ВЭЖХ системой Agilent 1100 (Palo Alto, US).

Пример получения 1.

Схема 4а, стадия к



4-Хлор-5-йод-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин.

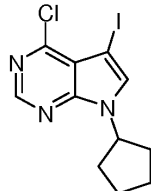
Промежуточные соединения могут быть получены способами, описанными в патентах WO 2009114874 и WO 2011044157.

Y=96%.

<sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, DMCO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 1,47 (д, J=6,7 Гц, 6H), 4,92-5,15 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,63 (с, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClIN<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 321,9603; найдено: 321,9605.

Согласно той же методике, но с применением подходящих коммерчески доступных реагентов, получают следующие промежуточные соединения:

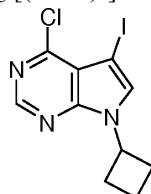


4-Хлор-7-циклопентил-5-йод-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин.

Y=92%.

<sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, DMCO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 1,61-1,74 (м, 2H), 1,81-2,03 (м, 4H), 2,06-2,22 (м, 2H), 5,04-5,20 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,63 (с, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClIN<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 347,9759; найдено: 347,9753.

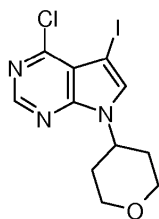


4-Хлор-7-циклобутил-5-йод-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин.

Y=45%.

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClIN<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 333,9603; найдено: 333,9615.

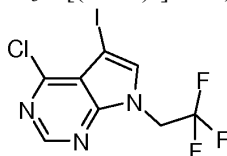




4-Хлор-5-йод-7-(тетрагидропиран-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин.

У=68%.

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $C_{11}H_{12}ClIN_3O$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 364,9708; найдено: 364,9701.

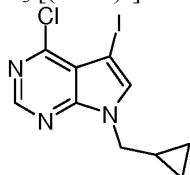


4-Хлор-5-йод-7-(2,2,2-трифторэтил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин.

У=98%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (401 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 5,23 (кв, J=9,1 Гц, 2Н), 8,05 (с, 1Н), 8,74 (с, 1Н).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $C_8H_5ClF_3IN_3$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 361,9164; найдено: 361,9170.

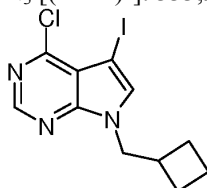


4-Хлор-7-циклопропилметил-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин.

У=83%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (401 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 0,39-0,46 (м, 2Н), 0,48-0,55 (м, 2Н), 1,27 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 4,12 (д, J=7,3 Гц, 2Н), 8,09 (с, 1Н), 8,64 (с, 1Н).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $C_{10}H_{10}ClIN_3$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 333,9603; найдено: 333,9604.

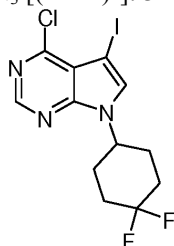


4-Хлор-7-циклобутилметил-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин.

У=93%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (401 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 1,68-1,99 (м, 6Н), 2,73-2,88 (м, 1Н), 4,29 (д, J=7,4 Гц, 2Н), 8,02 (с, 1Н), 8,63 (с, 1Н).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $C_{11}H_{12}ClIN_3$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 347,9759; найдено: 347,9770.



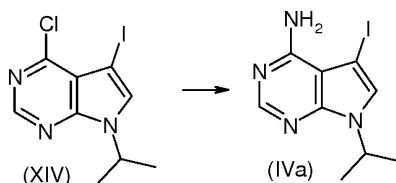
4-Хлор-7-(4,4-дифторциклогексил)-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин.

У=35%.

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $C_{12}H_{12}ClF_2IN_3$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 397,9727; найдено: 397,9715.

Пример получения 2.

Схема 4а, стадия i



5-Йод-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламин.

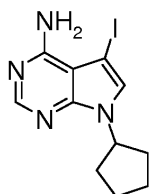
Раствор 4-хлор-5-йод-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (100 мг, 0,31 ммоль) в диоксане (0,47 мл) и водном NH<sub>4</sub>OH (0,35 мл) нагревают при 100°C в микроволновом аппарате в течение 4 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток берут с AcOEt и промывают дистиллированной водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривают досуха. Получают чистое белое твердое вещество.

Y=95%.

<sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 1,40 (д, J=6,7 Гц, 7H), 4,76-4,96 (м, 1H), 6,55 (шс, 2H), 7,57 (с, 1H), 8,08 (с, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>IN<sub>4</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 303,0101; найдено: 303,0104.

Согласно той же методике, но с применением подходящих промежуточных соединений, получают следующие промежуточные соединения:

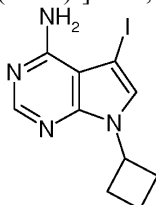


7-Циклопентил-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламин.

Y=73%

<sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 1,52-1,73 (м, 2H), 1,75-1,91 (м, 4H), 1,98-2,16 (м, 2H), 4,90-5,06 (м, 1H), 6,55 (шс, 2H), 7,52 (с, 1H), 8,08 (с, 1H).

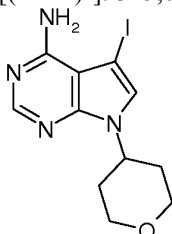
МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>IN<sub>4</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 329,0258; найдено: 329,0254.



7-Циклобутил-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламин.

Y=75%.

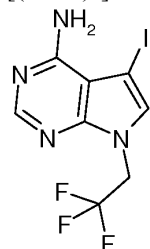
МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>IN<sub>4</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 315,0101; найдено: 315,0104.



5-Йод-7-(тетрагидропиран-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламин.

Y=62%.

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>IN<sub>4</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>]: 345,0207; найдено: 345,0203.

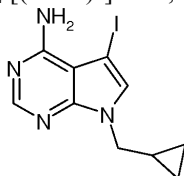


5-Йод-7-(2,2,2-трифторэтил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламин.

Y=95%.

<sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 5,03 (кв, J=9,3 Гц, 2H), 6,73 (шс, 2H), 7,49 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>4</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 342,9662; найдено: 342,9663.

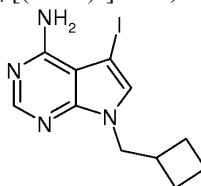


7-Циклопропилметил-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламин.

У=71%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (401 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 0,35-0,40 (м, 2Н), 0,44-0,54 (м, 2Н), 1,15-1,29 (м, 1Н), 3,95 (д, J=7,1 Гц, 2Н), 6,57 (шс, 2Н), 7,52 (с, 1Н), 8,09 (с, 1Н).

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>IN<sub>4</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 315,0101; найдено: 315,0096.

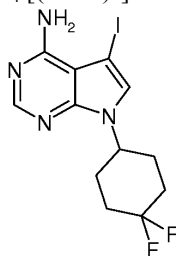


7-Циклобутилметил-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламин.

У=94%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (401 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 1,59-2,02 (м, 6Н), 2,73 (квин, J=7,6 Гц, 1Н), 4,12 (д, J=7,4 Гц, 2Н), 6,57 (шс, 2Н), 7,39-7,47 (м, 1Н), 8,09 (с, 1Н).

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>IN<sub>4</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 329,0258; найдено: 329,0269.



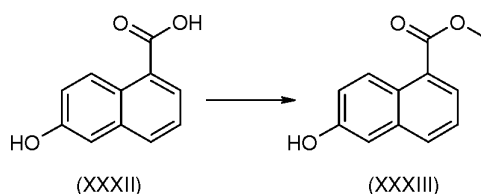
7-(4,4-Дифторциклогексил)-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламин.

У=42%.

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>IN<sub>4</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 379,0226; найдено: 379,0229.

Пример получения 3.

Схема 6, стадия q



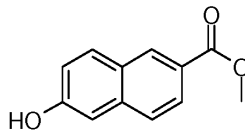
Метилвый эфир 6-гидроксиафталин-1-карбоновой кислоты.

Промежуточное соединение может быть получено способом, описанным в Med. Chem. Lett. 2014, 5, 592-597.

У=95%.

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 203,0703; найдено: 203,0707.

Согласно той же методике, но с применением подходящего исходного материала, получают следующее промежуточное соединение



Метилвый эфир 6-гидроксиафталин-2-карбоновой кислоты.

У=96%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (401 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 3,88 (с, 3Н), 7,12-7,22 (м, 2Н), 7,74-7,80 (м, 1Н), 7,84-7,89 (м, 1Н), 7,98 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 10,17 (с, 1Н).

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 203,0703; найдено: 203,0699.

Пример получения 4

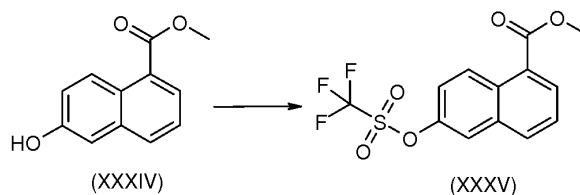


Схема 6, стадия г

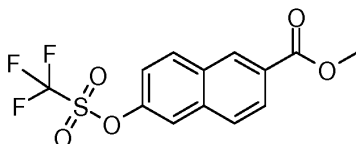
Метилвый эфир 6-трифторметансульфонилоксиафталин-1-карбоновой кислоты.

Промежуточное соединение может быть получено способом, описанным в Med. Chem. Lett. 2014, 5, 592-597 с применением трифторметансульфонового ангидрида (Y=97%) или способом, описанным в патенте WO 2007/104538 с применением N-фенилтрифторметансульфонимида (Y=93%).

<sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 3,96 (с, 3H), 7,72-7,82 (м, 2H), 8,27 (дд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,36 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,94 (д, J=9,5 Гц, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S [(M+H)<sup>+</sup>]: 335,0196; найдено: 335,0177.

Согласно данным методикам, но с применением подходящих исходных материалов, получают следующее промежуточное соединение:



Метилловый эфир 6-трифторметансульфонилоксинафталин-2-карбоновой кислоты.  
Y=97%.

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S [(M+H)<sup>+</sup>]: 335,0196; найдено: 335,0185.

Пример получения 5

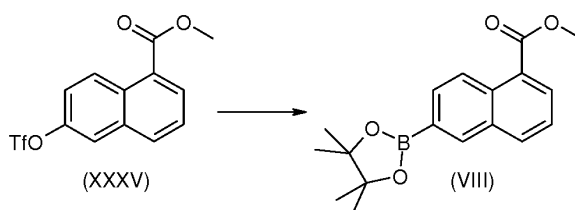


Схема 6, стадия р'.

Метилловый эфир 6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты.

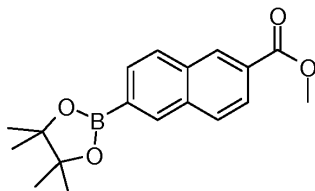
Промежуточное соединение может быть получено способом, описанным в Med. Chem. Lett. 2014, 5, 592-597.

Y=54%.

<sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 1,33-1,38 (м, 12H), 3,93-3,97 (м, 3H), 7,61-7,67 (м, 1H), 7,83-7,87 (м, 1H), 8,17-8,21 (м, 1H), 8,28-8,33 (м, 1H), 8,39-8,43 (м, 1H), 8,70-8,76 (м, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BO<sub>4</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 312,1642; найдено: 312,1647.

Согласно той же методике, но с применением подходящего исходного материала, получают следующее промежуточное соединение:



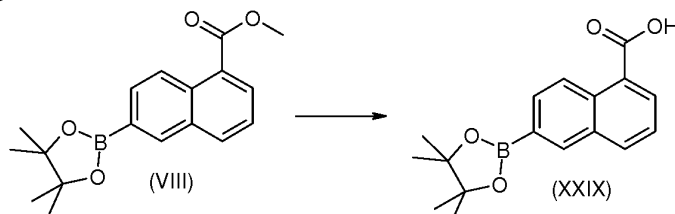
Метилловый эфир 6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-карбоновой кислоты.  
Y=84%.

<sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 1,35 (с, 12H), 3,93 (с, 3H), 7,80 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=11,0, 8,8 Гц, 2H), 8,39 (с, 1H), 8,63 (с, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BO<sub>4</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 312,1606; найдено: 312,1600.

Пример получения 6.

Схема 5, стадия d



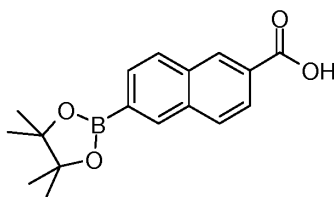
6-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение может быть получено способом, описанным в Med. Chem. Lett. 2014, 5, 592-597.

Y=48%.

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>BO<sub>4</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 299,1449; найдено: 299,1452.

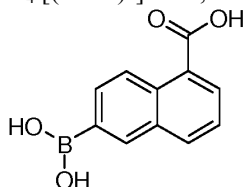
Согласно той же методике, но с применением подходящего исходного материала, получают следующие промежуточные соединения:



6-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-карбоновая кислота.

Y=93%.

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $C_{17}H_{20}BO_4 [(M+H)^+]$ : 299,1449; найдено: 299,1447.



6-(Дигидроксисборанил)нафталин-1-карбоновая кислота.

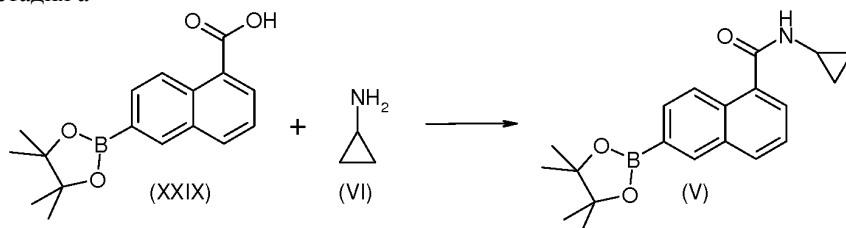
Y=49%.

$^1H$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 7,54 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=8,7, 1,1 Гц, 1H), 8,11 (дд, J=7,6, 3,1 Гц, 2H), 8,23 (с, 2H), 8,41 (с, 1H), 8,75 (д, J=8,8 Гц, 1H), 13,05 (шс, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $C_{11}H_{10}BO_4 [(M+H)^+]$ : 217,0667; найдено: 217,0661.

Пример получения 7.

Схема 5, стадия а



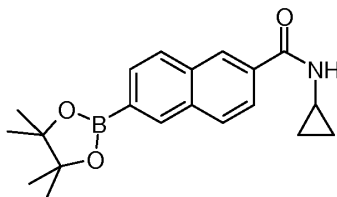
Циклопропиламид 6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты.

К раствору 6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (100 мг, 0,34 ммоль) в сухом ДМФ (1 мл) добавляют ДИПЭА (0,114 мл, 0,67 ммоль), ТБТУ (215 мг, 0,67 ммоль) и циклопропиламин (0,046 мл, 0,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток берут с АсОEt и промывают кислой водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над безводным  $Na_2SO_4$  и выпаривают досуха. Продукт выделяют в виде белого твердого вещества.

Y=53%.

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $C_{20}H_{25}BNO_3 [(M+H)^+]$ : 338,1922; найдено: 338,1917.

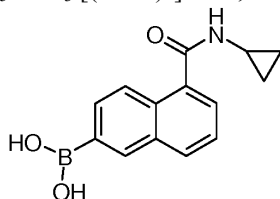
Согласно той же методике, но с применением подходящих исходных материалов, получают следующие промежуточные соединения:



Циклопропиламид 6-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-карбоновой кислоты.

Y=63%.

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $C_{20}H_{25}BNO_3 [(M+H)^+]$ : 338,1922; найдено: 338,1921.



[5-(Циклопропилкарбамоил)нафталин-2-ил]боронован кислота.

Y=98%.

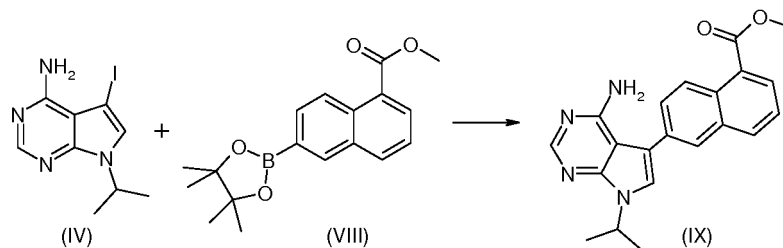
$^1H$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 0,55-0,62 (м, 2H), 0,69-0,77 (м, 2H), 2,90-2,99 (м, 1H), 7,41 (дд, J=8,3, 7,0, 0,9 Гц, 1H), 7,52 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=7,0, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (дт, J=8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,39 (шс, 1H), 8,52 (д,

$J=4,3$  Гц, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $C_{14}H_{15}BNO_3$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 255,1176; найдено: 255,1175.

Пример получения 8.

Схема 2, стадия с



Метилловый эфир 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты.

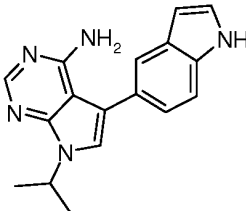
5-Йод-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-иламин (100 мг, 0,33 ммоль) растворяют в смеси ДМЭ (2,4 мл) и дистиллированной воде (1,5 мл).  $Na_2CO_3$  (140 мг, 1,32 ммоль), метилловый эфир 6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (113 мг, 0,36 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (11 мг, 0,01 ммоль) добавляют к реакционной среде в атмосфере аргона. Смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток берут с  $AcOEt$  и промывают дистиллированной водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над безводным  $Na_2SO_4$  и выпаривают досуха. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией ( $AcOEt$ ) с получением, после растирания с диэтиловым эфиром, указанного в заголовке соединения.

$Y=66\%$ .

$^1H$  ЯМР (401 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 1,50 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H), 3,97 (с, 3H), 5,01 (квин,  $J=6,8$  Гц, 1H), 6,13 (шс, 2H), 7,60-7,67 (м, 2H), 7,82 (дд,  $J=8,9$ , 2,0 Гц, 1H), 8,10 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,13 (дд,  $J=7,3$ , 1,3 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,23 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,82 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $C_{21}H_{21}N_4O_2$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 361,1659; найдено: 361,1665.

Согласно той же методике, но с применением подходящих исходных материалов, получают следующие промежуточные соединения:

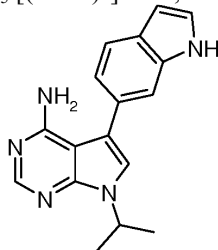


5-(1Н-Индол-5-ил)-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-иламин.

$Y=85\%$ .

$^1H$  ЯМР (401 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 1,47 (д,  $J=6,7$  Гц, 6H), 4,97 (квин,  $J=6,7$  Гц, 1H), 6,00 (шс, 2H), 6,47 (дд,  $J=3,0$ , 2,0, 0,9 Гц, 1H), 7,19 (дд,  $J=8,2$ , 1,6 Гц, 1H), 7,33-7,36 (м, 1H), 7,39 (т,  $J=2,7$  Гц, 1H), 7,47-7,52 (м, 1H), 7,59-7,62 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 11,17 (шс, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $C_{17}H_{18}N_5$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 292,1557; найдено: 292,1550.

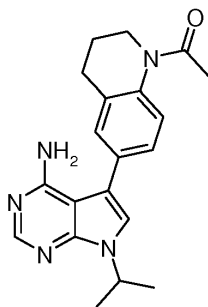


5-(1Н-Индол-6-ил)-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-иламин.

$Y=83\%$

$^1H$  ЯМР (401 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 1,46-1,51 (м, 6H), 4,99 (квин,  $J=6,8$  Гц, 1H), 6,06 (шс, 2H), 6,47 (дд,  $J=2,5$ , 1,5 Гц, 1H), 7,12 (дд,  $J=8,1$ , 1,6 Гц, 1H), 7,38 (т,  $J=2,7$  Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,63 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 11,16 (шс, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $C_{17}H_{18}N_5$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 292,1557; найдено: 292,1547.

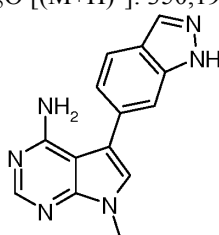


1-[6-(4-Амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-ил]этанон.

Y=78%.

<sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 1,39-1,50 (м, 6H), 1,91 (квин, J=6,4 Гц, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,76 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,71 (т, J=6,3 Гц, 2H), 4,97 (квин, J=6,8 Гц, 1H), 6,06 (шс, 2H), 7,16-7,32 (м, 2H), 7,34-7,78 (м, 3H), 8,13 (с, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>]: 350,1976; найдено: 350,1980.



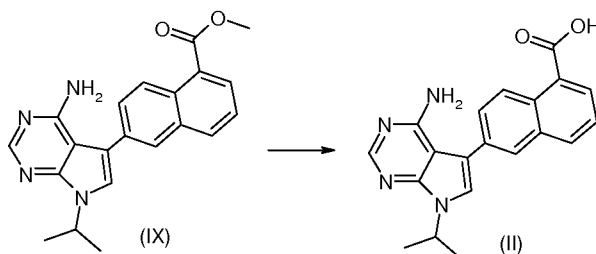
5-(1Н-Индазол-6-ил)-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламин.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 3,76 (с, 3H), 6,13 (шс, 2H), 7,23 (дд, J=8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 13,08 (с, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>6</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 265,1196; найдено: 265,1205.

Пример получения 9.

Схема 2, стадия d



6-(4-Амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-бил)нафталин-1-карбоновая кислота.

К раствору метилового эфира 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (100 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (0,9 мл) и дистиллированной воде (0,9 мл) добавляют LiOH (20 мг, 0,83 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляют при пониженном давлении и основную водную фазу дважды промывают AcOEt для удаления органических примесей. Затем водный слой подкисляют 2N HCl с получением указанного в заголовке соединения в виде кристаллического осадка.

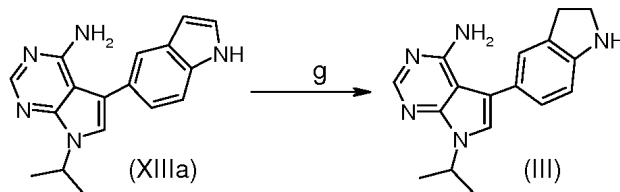
Y=91%.

<sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 1,53 (д, J=6,8 Гц, 6H), 5,08 (квин, J=6,7 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=8,2, 7,3 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,9, 2,0 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,11 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,98 (д, J=8,9 Гц, 1H), 13,20 (шс, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 347,1503; найдено: 347,1506.

Пример получения 10.

Схема 3, стадия g



5-(2,3-Дигидро-1Н-индол-5-ил)-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламин.

Промежуточное соединение может быть получено способом, описанным в патенте WO

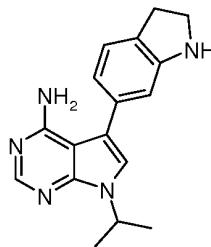
2014/072220.

Y=72%.

$^1\text{H}$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 1,44 (д, J=6,71 Гц, 6H), 2,96 (т, J=8,5 Гц, 2H), 3,46 (тд, J=8,5, 1,8 Гц, 2H), 4,94 (квин, J=6,7 Гц, 1H), 5,57 (с, 1H), 5,96 (шс, 2H), 6,58 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,17-7,36 (м, 1H), 8,09 (с, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_5$  [(M+H) $^+$ ]: 294,1713; найдено: 294,1712.

Согласно той же методике, но с применением подходящих исходных материалов, получают следующее промежуточное соединение:



5-(2,3-Дигидро-1H-индол-6-ил)-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламин.

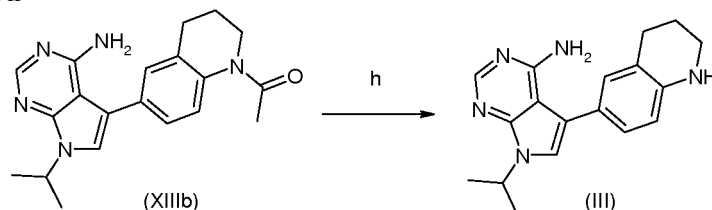
Y=65%.

$^1\text{H}$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 1,45 (д, J=6,7 Гц, 6H), 2,94 (т, J=8,4 Гц, 2H), 3,46 (т, J=8,5 Гц, 2H), 4,94 (квин, J=6,8 Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 6,08 (шс, 2H), 6,56 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,59 (дд, J=7,3, 1,5 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 8,11 (с, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_5$  [(M+H) $^+$ ]: 294,1713; найдено: 294,1709.

Пример получения 11.

Схема 3, стадия h



7-Изопропил-5-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламин.

К раствору 1-[6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-ил]этанон (100 мг, 0,29 ммоль) в MeOH (9,4 мл) и дистиллированной воде (4,8 мл) добавляют КОН (321 мг, 5,73 ммоль). Смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 19 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток берут с ДХМ и промывают дистиллированной водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают досуха. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией (AcOEt/Hex 8/2-9/1) с получением указанного в заголовке соединения (63 мг) в виде желтого масла.

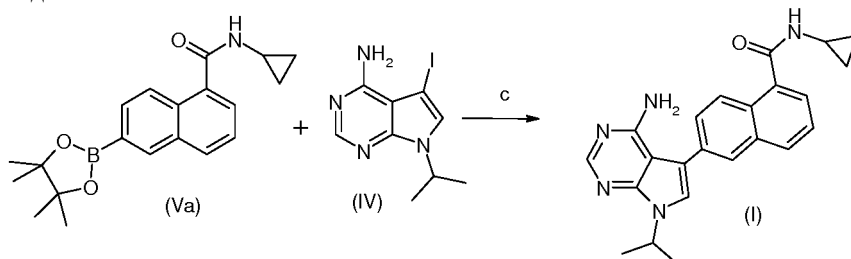
Y=65%.

$^1\text{H}$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 1,43 (д, J=6, 6 Гц, 6H), 1,82 (квин, J=5,9 Гц, 2H), 2,68-2,73 (м, 2H), 3,17-3,24 (м, 2H), 4,93 (квин, J=6,8 Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 6,06 (шс, 2H), 6,51 (д, J=9,15 Гц, 1H), 6,87-7,00 (м, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,23 (шс, 1H), 8,08 (с, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5$  [(M+H) $^+$ ]: 308,1870; найдено: 308,1873.

Пример 1.

Схема 1, стадия с



Циклопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 1).

Соединение может быть получено способом, описанным в примере получения 8.

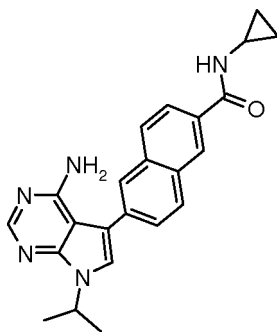
Y=69%.

$^1\text{H}$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 0,58-0,63 (м, 2H), 0,71-0,78 (м, 2H), 1,50 (д, J=6,71 Гц, 6H), 2,96 (тд, J=7,48, 3,72 Гц, 1H), 5,01 (квин, J=6,80 Гц, 1H), 6,09 (шс, 2H), 7,51-7,57 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,72 (дд, J=8,73, 1,77 Гц, 1H), 7,98-8,07 (м, 2H), 8,17 (с, 1H), 8,29 (д, J=8,67 Гц, 1H), 8,56 (д, J=4,52 Гц, 1H).



МСВР (ИЭР) рассчитано для  $C_{23}H_{24}N_5O$   $[(M+H)^+]$ : 386,1976; найдено: 386,1972.

Согласно той же методике, но с применением подходящих промежуточных соединений, получают следующие соединения:

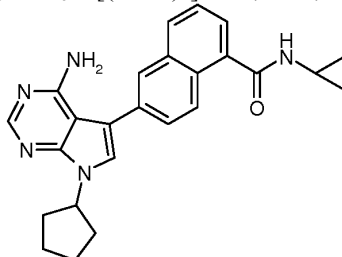


Циклопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)нафталин-2-карбоновой кислоты (соед. 2).

Y=49%.

$^1H$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 0,53-0,64 (м, 2H), 0,67-0,76 (м, 2H), 1,47 (д, J=6,84 Гц, 6H), 2,89 (тд, J=7,45, 3,78 Гц, 1H), 4,98 (квин, J=6,71 Гц, 1H), 6,11 (шс, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,70 (дд, J=8,36, 1,65 Гц, 1H), 7,85-7,92 (м, 1H), 7,94-7,98 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,54 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,56 (д, J=4,15 Гц, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $C_{23}H_{24}N_5O$   $[(M+H)^+]$ : 386,1976; найдено: 386,1971.

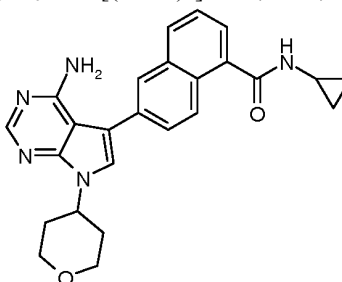


Циклопропиламид 6-(4-амино-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 3).

Y=25%.

$^1H$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 0,53-0,65 (м, 2H), 0,70-0,79 (м, 2H), 1,61-1,77 (м, 2H), 1,80-2,04 (м, 4H), 2,08-2,24 (м, 2H), 2,96 (тд, J=11,47, 3,97, 3,36 Гц, 1H), 5,02-5,25 (м, 1H), 6,09 (шс, 2H), 7,51-7,61 (м, 3H), 7,72 (дд, J=8,67, 1,83 Гц, 1H), 7,95-8,08 (м, 2H), 8,17 (с, 1H), 8,28 (д, J=8,79 Гц, 1H), 8,56 (д, J=4,39 Гц, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $C_{25}H_{26}N_5O$   $[(M+H)^+]$ : 412,2132; найдено: 412,2133.

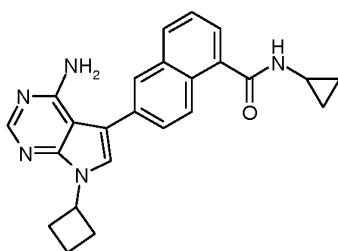


Циклопропиламид 6-[4-амино-7-(тетрагидропиран-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 8).

Y=20%.

$^1H$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 0,59-0,64 (м, 2H), 0,71-0,78 (м, 2H), 1,91 (дд, J=12,14, 2,62 Гц, 2H), 2,15 (квд, J=12,25, 4,39 Гц, 2H), 2,92-3,01 (м, 1H), 3,51-3,59 (м, 2H), 4,02 (дд, J=11,11, 4,15 Гц, 2H), 4,87 (тт, J=11,95, 4,04 Гц, 1H), 6,13 (шс, 2H), 7,52-7,58 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,72 (дд, J=8,79, 1,83 Гц, 1H), 7,98-8,06 (м, 2H), 8,18 (с, 1H), 8,29 (д, J=8,79 Гц, 1H), 8,57 (д, J=4,39 Гц, 1H).

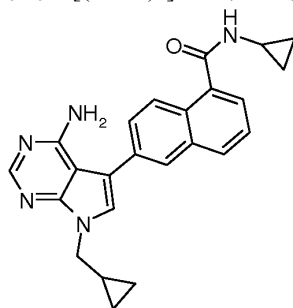
МСВР (ИЭР) рассчитано для  $C_{25}H_{26}N_5O_2$   $[(M+H)^+]$ : 428,2081; найдено: 428,2091.



Циклопропиламид 6-(4-амино-7-циклобутил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 12).

Y=15%.

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $C_{24}H_{25}N_5O$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 398,1976; найдено: 398,1979.

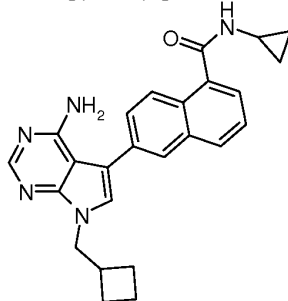


Циклопропиламид 6-(4-амино-7-циклопропилметил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 13).

Y=47%.

<sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ ч./млн. 0,42-0,48 (м, 2H), 0,48-0,56 (м, 2H), 0,58-0,64 (м, 2H), 0,71-0,78 (м, 2H), 1,26-1,38 (м, 1H), 2,92-3,01 (м, 1H), 4,07 (д, J=7,20 Гц, 2H), 6,11 (шс, 2H), 7,54-7,56 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,71 (дд, J=8,73, 1,89 Гц, 1H), 7,99-8,07 (м, 2H), 8,17 (с, 1H), 8,29 (д, J=8,79 Гц, 1H), 8,57 (д, J=4,39 Гц, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $C_{24}H_{24}N_5O$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 398,1976; найдено: 398,1974.

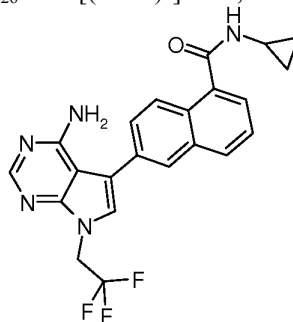


Циклопропиламид 6-(4-амино-7-циклобутилметил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 14).

Y=46%.

<sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ ч./млн. 0,58-0,64 (м, 2H), 0,71-0,78 (м, 2H), 1,74-2,06 (м, 6H), 2,84 (квин, J=7,63 Гц, 1H), 2,92-3,01 (м, 1H), 4,23 (д, J=7,45 Гц, 2H), 6,10 (шс, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,52-7,57 (м, 2H), 7,69 (дд, J=8,79, 1,83 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,83 Гц, 1H), 8,01-8,06 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,28 (д, J=8,79 Гц, 1H), 8,56 (д, J=4,39 Гц, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $C_{25}H_{26}N_5O$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 412,2132; найдено: 412,2134.

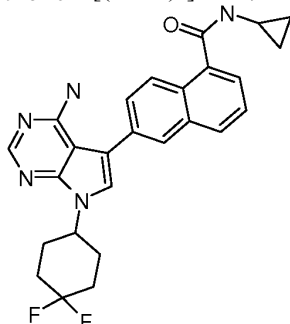


Циклопропиламид 6-[4-амино-7-(2,2,2-трифторэтил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 15).

Y=56%.

$^1\text{H}$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 0,58-0,65 (м, 2H), 0,71-0,77 (м, 2H), 2,97 (тд,  $J=7,29$ , 4,09 Гц, 1H), 5,14 (кв,  $J=9,28$  Гц, 2H), 6,28 (шс, 2H), 7,49-7,52 (м, 1H), 7,55-7,59 (м, 2H) 7,70 (дд,  $J=8,73$ , 1,89 Гц, 1H), 8,02-8,10 (м, 2H), 8,24 (с, 1H), 8,31 (д,  $J=8,79$  Гц, 1H), 8,58 (д,  $J=4,39$  Гц, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 426,1536; найдено: 426,1537.



Циклопропиламид 6-[4-амино-7-(4,4-дифторциклогексил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 30).

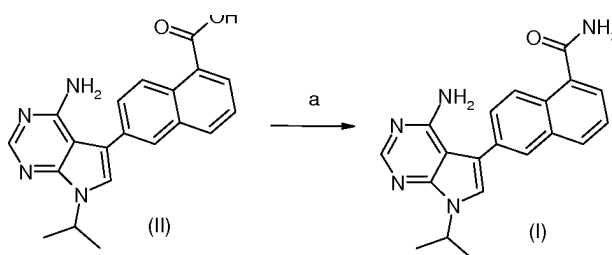
$Y=30\%$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 0,56-0,62 (м, 2H), 0,71-0,77 (м, 2H), 2,02-2,21 (м, 8H), 2,95 (тд,  $J=7,29$ , 4,09 Гц, 1H), 4,83 (м, 1H), 6,16 (шс, 2H), 7,54-7,55 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,71 (дд,  $J=8,69$ , 1,68 Гц, 1H), 8,01-8,03 (м, 2H), 8,18 (с, 1H), 8,28 (д,  $J=8,85$  Гц, 1H), 8,60 (д,  $J=4,12$  Гц, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 462,21; найдено: 462,2112.

Пример 2.

Схема 1, стадия а



Амид 6-(4-амино-7-изопропил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 4).

К раствору 6-(4-амино-7-изопропил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (100 мг, 0,29 ммоль) в сухом ДМФ (3,3 мл) добавляют ДИПЭА (0,198 мл, 1,16 ммоль), ЭДКИ (90 мг, 0,58 ммоль) и аммониевую соль 1-гидрокси-1H-бензотриазола (88 мг, 0,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток берут с AcOEt и промывают насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{HCl}$  0,5M и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают досуха. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией (AcOEt/MeOH 95/5) с получением, после растирания с диэтиловым эфиром, указанного в заголовке соединения.

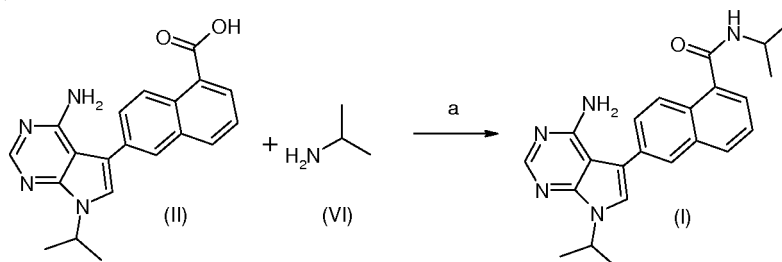
$Y=57\%$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 1,50 (д,  $J=6,71$  Гц, 6H), 5,01 (квин,  $J=6,80$  Гц, 1H), 6,10 (шс, 2H), 7,55 (дд,  $J=8,18$ , 7,08 Гц, 1H), 7,58 (шс, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,63-7,66 (м, 1H), 7,72 (дд,  $J=8,79$ , 1,83 Гц, 1H), 7,95-8,08 (м, 3H), 8,17 (с, 1H), 8,41 (д,  $J=8,79$  Гц, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 346,1663; найдено: 346,1669.

Пример 3.

Схема 1, стадия а



Изопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 5).

К раствору 6-(4-амино-7-изопропил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (100 мг, 0,29 ммоль) в сухом ДМФ (3,3 мл) добавляют ДИПЭА (0,198 мл, 1,16 ммоль), ГБТУ (220

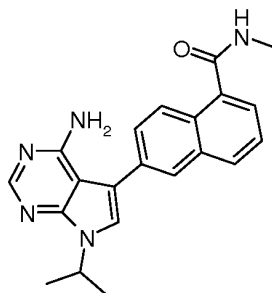
мг, 0,58 ммоль) и изопропиламин (0,05 мл, 0,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток берут с AcOEt и промывают насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривают досуха. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией (AcOEt/MeOH 99/1) с получением, после растирания с диэтиловым эфиром, указанного в заголовке соединения.

Y=76%.

<sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 1,22 (д, J=6,59 Гц, 6H), 1,50 (д, J=6,84 Гц, 6H), 4,14-4,25 (м, 1H), 4,93-5,09 (квин, J=6,77 Гц, 1H), 6,09 (шс, 2H), 7,52-7,58 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,72 (дд, J=8,79, 1,83 Гц, 1H), 7,97-8,06 (м, 2H), 8,17 (с, 1H), 8,27 (д, J=8,67 Гц, 1H), 8,39 (д, J=7,93 Гц, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>]: 388,2132; найдено: 388,2130.

Согласно той же методике, но с применением подходящих промежуточных соединений, получают следующие соединения:

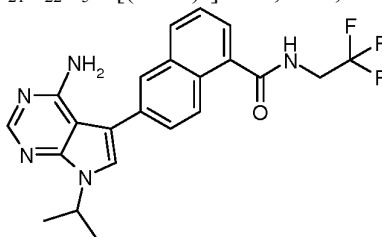


Метиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 6).

Y=65%.

<sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 1,50 (д, J=6,84 Гц, 6H), 2,87 (д, J=4,64 Гц, 3H), 5,01 (квин, J=6,71 Гц, 1H), 6,09 (шс, 2H), 7,53-7,57 (м, 1H), 7,58-7,60 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,71 (дд, J=8,79, 1,83 Гц, 1H), 7,97-8,06 (м, 2H), 8,17 (с, 1H), 8,31 (д, J=8,67 Гц, 1H), 8,46 (кв, J=4,35 Гц, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>]: 360,1819; найдено: 360,1831.

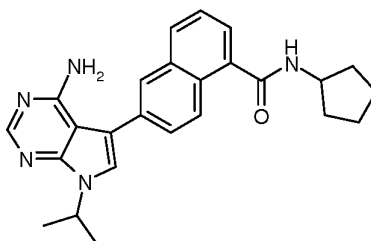


(2,2,2-Трифторэтил)амид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 7).

Y=45%.

<sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 1,50 (д, J=6,71 Гц, 6H), 4,18 (квд, J=9,70, 6,41 Гц, 2H), 5,01 (квин, J=6,74 Гц, 1H), 6,11 (шс, 2H), 7,57-7,64 (м, 3H), 7,75 (дд, J=8,79, 1,95 Гц, 1H), 8,06 (д, J=1,71 Гц, 1H), 8,08-8,12 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,24 (д, J=8,79 Гц, 1H), 9,24 (т, J=6,35 Гц, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>]: 428,1693; найдено: 428,1698.

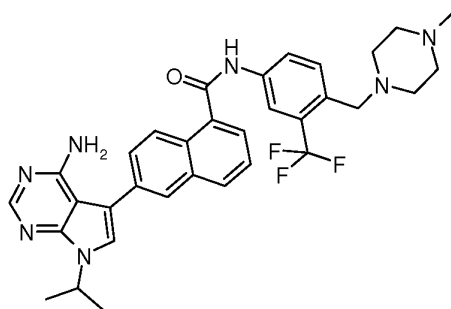


Циклопентиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 9).

Y=53%.

<sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 1,50 (д, J=6,84 Гц, 6H), 1,52-1,76 (м, 6H), 1,87-2,03 (м, 2H), 4,28-4,39 (м, 1H), 4,97-5,06 (м, 1H), 6,09 (шс, 2H), 7,52-7,59 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,71 (дд, J=8,73, 1,89 Гц, 1H), 7,98-8,07 (м, 2H), 8,17 (с, 1H), 8,25 (д, J=8,67 Гц, 1H), 8,48 (д, J=7,32 Гц, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>]: 414,2289; найдено: 414,2297.

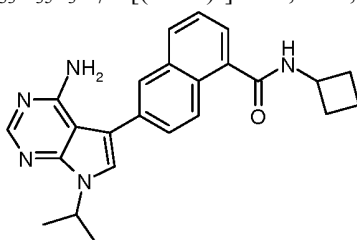


[4-(4-Метилпиперазин-1-илметил)-3-трифторметилфенил]амид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 10).

Y=25%.

$^1\text{H}$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 1,47 (д, J=6,71 Гц, 6H), 2,14 (с, 3H), 2,24-2,45 (м, 8H), 3,56 (с, 2H), 4,88-5,14 (м, 1H), 6,08 (шс, 2H), 7,55-7,66 (м, 2H), 7,68-7,79 (м, 3H), 8,00 (д, J=7,45 Гц, 1H), 8,06 (д, J=1,46 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,18 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,21-8,33 (м, 2H), 10,82 (с, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}$  [(M+H) $^+$ ]: 602,2850; найдено: 602,2867.



Циклобутиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 11).

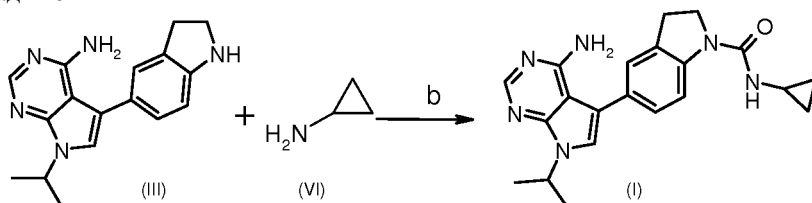
Y=30%.

$^1\text{H}$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 1,50 (д, J=6,71 Гц, 6H), 1,65-1,77 (м, 2H), 1,98-2,16 (м, 2H), 2,23-2,37 (м, 2H), 4,44-4,62 (м, 1H), 4,94-5,08 (м, 1H), 6,09 (шс, 2H), 7,52-7,64 (м, 3H), 7,68-7,74 (дд, J=8,79, 2,2 Гц, 1H), 7,99-8,07 (м, 2H), 8,17 (с, 1H), 8,24-8,28 (д, J=8,79 Гц, 1H), 8,72-8,83 (д, J=7,81 Гц, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}$  [(M+H) $^+$ ]: 400,2132; найдено: 400,2128.

Пример 4.

Схема 1, стадия b



Циклопропиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 16).

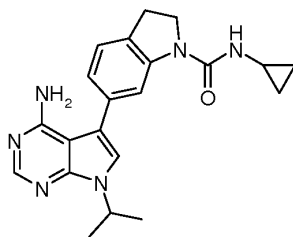
К суспензии трифосгена (124 мг, 0,42 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (106 мг, 2,52 ммоль) в ДХМ (20 мл), хранящейся при 0°C под аргоном, добавляют циклопропиламин (0,087 мл, 1,26 ммоль). Реакцию отслеживают ВЭЖХ (после образования 1-циклопропил-3-(3-метилфенил)мочевины обработкой образца реакционной смеси 3-метилаланином). Через 1 ч добавляют 5-(2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-иламин при 0°C и реакционную смесь перемешивают в течение 2,5 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляют ДХМ, промывают водой (3×10 мл) и насыщенным раствором соли, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют в вакууме. Очистка флэш-хроматографией на колонке (AcOEt-AcOEt/MeOH 95/5) дает продукт в виде желтого твердого вещества.

Y=66%.

$^1\text{H}$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 0,44-0,54 (м, 2H), 0,60-0,66 (м, 2H), 1,45 (д, J=6,71 Гц, 7H), 2,57-2,66 (м, 1H), 3,14 (т, J=8,73 Гц, 3H), 3,87 (т, J=8,79 Гц, 2H), 4,95 (квин, J=6,77 Гц, 1H), 6,02 (шс, 2H), 6,72 (д, J=2,93 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,24, 1,89 Гц, 1H), 7,23 (д, J=1,34 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,90 (д, J=8,30 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}$  [(M+H) $^+$ ]: 377,2085; найдено: 377,2093.

Согласно той же методике, но с применением подходящих промежуточных соединений (III и VI), получают следующие соединения:

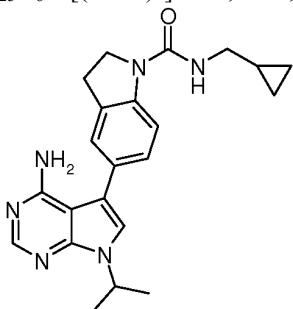


Циклопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 17).

У=49%.

$^1\text{H}$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 0,45-0,51 (м, 2Н), 0,59-0,64 (м, 2Н), 1,46 (д,  $J=6,71$  Гц, 6Н), 2,57-2,64 (м, 1Н), 3,12 (т,  $J=8,61$  Гц, 2Н), 3,88 (т,  $J=8,73$  Гц, 2Н), 4,97 (квин,  $J=6,71$  Гц, 1Н), 6,08 (шс, 1Н), 6,74 (д,  $J=2,69$  Гц, 1Н), 6,92 (дд,  $J=7,51, 1,65$  Гц, 1Н), 7,22 (д,  $J=7,57$  Гц, 1Н), 7,35 (с, 1Н), 7,97 (д,  $J=1,46$  Гц, 1Н), 8,12 (с, 1Н).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 377,2085; найдено: 377,2086.

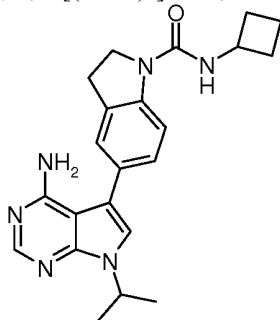


Циклопропилметиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 18).

У=44%.

$^1\text{H}$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 0,20-0,24 (м, 2Н), 0,36-0,44 (м, 2Н), 0,96-1,06 (м, 1Н), 1,42-1,48 (д,  $J=6,71$  Гц, 6Н), 3,02 (т,  $J=6,10$  Гц, 2Н), 3,17 (т,  $J=8,54$  Гц, 2Н), 3,93 (т,  $J=8,73$  Гц, 2Н), 4,95 (квин,  $J=6,77$  Гц, 1Н), 5,99 (шс, 2Н), 6,72 (т,  $J=5,68$  Гц, 1Н), 7,16 (дд,  $J=8,18, 1,83$  Гц, 1Н), 7,24 (с, 1Н), 7,34 (с, 1Н), 7,90 (д,  $J=8,30$  Гц, 1Н), 8,11 (с, 1Н).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 391,2241; найдено: 391,2249.

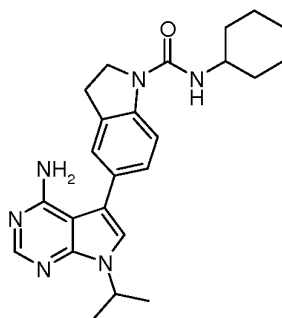


Циклобутиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 19).

У=40%.

$^1\text{H}$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 1,45 (д,  $J=6,84$  Гц, 6Н), 1,53-1,70 (м, 2Н), 1,99-2,11 (м, 2Н), 2,13-2,23 (м, 2Н), 3,15 (т,  $J=8,61$  Гц, 2Н), 3,94 (т,  $J=8,79$  Гц, 2Н), 4,14-4,28 (м, 1Н), 4,95 (квин,  $J=6,74$  Гц, 1Н), 6,00 (шс, 2Н), 6,74 (д,  $J=7,57$  Гц, 1Н), 7,15 (дд,  $J=8,24, 1,89$  Гц, 1Н), 7,24 (д,  $J=1,22$  Гц, 1Н), 7,32-7,37 (м, 1Н), 7,88 (д,  $J=8,18$  Гц, 1Н), 8,10-8,13 (м, 1Н).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 391,2241; найдено: 391,2252.

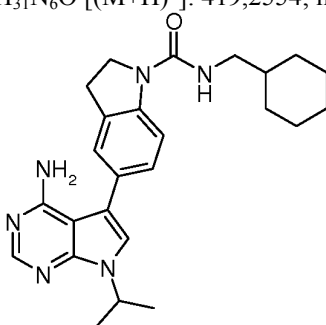


Циклогексиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 20).

Y=65%.

<sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 1,10 (д, J=12,08 Гц, 1H), 1,21-1,34 (м, 4H), 1,39-1,49 (д, J=6,71 Гц, 6H), 1,60 (д, J=11,84 Гц, 1H), 1,66-1,95 (м, 4H), 3,15 (т, J=8,67 Гц, 2H), 3,47-3,62 (м, 1H), 3,92 (т, J=8,67 Гц, 2H), 4,95 (квин, J=6,68 Гц, 1H), 5,99 (шс, 2H), 6,25 (д, J=7,81 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,24, 1,89 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,30 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>]: 419,2554; найдено: 419,2555.

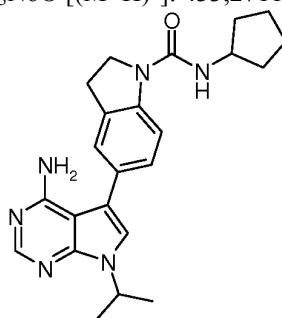


Циклогексилметиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 21).

Y=18%.

<sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 0,79-0,95 (м, 2H), 1,09-1,26 (м, 3H), 1,45 (д, J=6,96 Гц, 6H), 1,43-1,55 (м, 1H), 1,56-1,77 (м, 4H), 2,98 (т, J=6,29 Гц, 2H), 3,16 (т, J=8,48 Гц, 2H), 3,93 (т, J=8,73 Гц, 2H), 4,96 (квин, J=6,71 Гц, 1H), 6,08 (шс, 2H), 6,61 (т, J=5,74 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,36, 1,77 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,30 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>]: 433,2711; найдено: 433,2718.

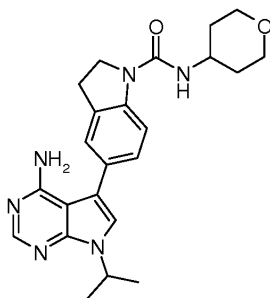


Циклопентиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 22).

Y=29%.

<sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч./млн. 1,41-1,47 (м, 7H), 1,51 (тд, J=7,35, 4,09 Гц, 4H), 1,59-1,76 (м, 3H), 1,80-1,90 (м, 2H), 3,15 (т, J=8,61 Гц, 2H), 3,93 (т, J=8,73 Гц, 2H), 3,98-4,10 (м, 1H), 4,96 (квин, J=6,74 Гц, 1H), 6,04 (шс, 2H), 6,33 (д, J=7,20 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,30, 1,83 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,30 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H).

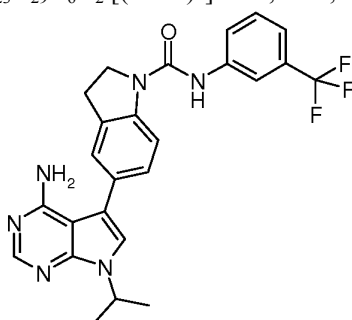
МСВР (ИЭР) рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>]: 405,2398; найдено: 405,2397.



(Тетрагидропиран-4-ил)амид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 23).

$^1\text{H}$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 1,45 (д,  $J=6,71$  Гц, 6H), 1,51-1,64 (м, 2H), 1,75 (дд,  $J=12,51$ , 2,26 Гц, 2H), 3,16 (т,  $J=8,61$  Гц, 2H), 3,35-3,40 (м, 2H), 3,71-3,82 (м, 1H), 3,87 (дд,  $J=11,53$ , 2,75 Гц, 2H), 3,94 (т,  $J=8,73$  Гц, 2H), 4,95 (квин,  $J=6,77$  Гц, 1H), 5,99 (шс, 2H), 6,40 (д,  $J=7,69$  Гц, 1H), 7,16 (дд,  $J=8,30$ , 1,71 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,89 (д,  $J=8,18$  Гц, 1H), 8,11 (с, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2$  [(M+H) $^+$ ]: 421,2347; найдено: 421,2357.

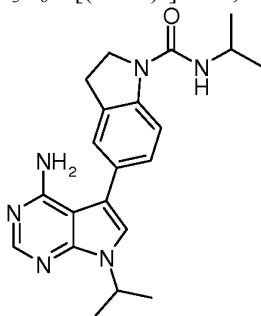


(3-Трифторметилфенил)амид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 24).

$Y=47\%$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 1,46 (д,  $J=6,71$  Гц, 6H), 3,22-3,29 (м, 2H), 4,21 (т,  $J=8,67$  Гц, 2H), 4,97 (квин,  $J=6,74$  Гц, 1H), 6,03 (шс, 2H), 7,24 (дд,  $J=8,36$ , 1,77 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,35 (д,  $J=7,69$  Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,54 (т,  $J=7,87$  Гц, 1H), 7,89 (д,  $J=8,79$  Гц, 1H), 7,96 (д,  $J=8,18$  Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,87 (с, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$  [(M+H) $^+$ ]: 481,1958; найдено: 481,1965.



Изопропиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 25).

$Y=62\%$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн. 1,12 (д,  $J=6,59$  Гц, 6H), 1,42 (д,  $J=6,71$  Гц, 6H), 3,12 (т,  $J=8,61$  Гц, 2H), 3,80-3,93 (м, 3H), 4,92 (квин,  $J=6,74$  Гц, 1H), 5,96 (шс, 2H), 6,25 (д,  $J=7,81$  Гц, 1H), 7,13 (дд,  $J=8,24$ , 1,77 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,87 (д,  $J=8,18$  Гц, 1H), 8,08 (с, 1H).

МСВР (ИЭР) рассчитано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}$  [(M+H) $^+$ ]: 379,2241; найдено: 379,2257.





сыщенного карбоциклического кольца, где один или более атомов углерода замещены гетероатомами, выбранными из группы, включающей азот, кислород и серу;

или его фармацевтически приемлемые соли,

где любой из R3 и R6 может быть необязательно замещен, в любом из их трех положений, одной или более группами, независимо выбранными из галогена, трифторметила, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, метилпиперидинила, метилазетидинила, циклопропилазетидинила и метилпиперазинилметила.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбирают из группы, включающей

циклопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 1),

циклопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-2-карбоновой кислоты (соед. 2),

циклопропиламид 6-(4-амино-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 3),

амид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 4),

изопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 5),

метиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 6),

(2,2,2-трифторэтил)амид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 7),

циклопропиламид 6-[4-амино(тетрагидропиран-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 8),

циклопентиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 9),

[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)-3-трифторметилфенил]амид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 10),

циклобутиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 11),

циклопропиламид 6-(4-амино-7-циклобутил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 12),

циклопропиламид 6-(4-амино-7-циклопропилметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 13),

циклопропиламид 6-(4-амино-7-циклобутилметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 14),

циклопропиламид 6-[4-амино(2,2,2-трифторэтил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 15),

циклопропиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 16),

циклопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 17),

циклопропилметиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 18),

циклобутиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 19),

циклогексиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 20),

циклогексилметиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 21),

циклопентиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 22),

(тетрагидропиран-4-ил)амид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 23),

(3-трифторметилфенил)амид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 24),

изопропиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 25),

(1-метилпиперидин-4-ил)амид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 26),

циклопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты (соед. 27),

- циклопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)изохинолин-1-карбоновой кислоты (соед. 28),
- циклопропиламид 6-(4-амино-7-циклогексил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 29),
- циклопропиламид 6-[4-амино-7-(4,4-дифторциклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 30),
- циклопропиламид 6-[4-амино-7-(1-метилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 31),
- циклопропиламид 6-[4-амино-7-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 32),
- циклопропиламид 6-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 33),
- циклопропиламид 6-[7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 34),
- циклопропиламид 6-[4-амино-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 35),
- циклопропиламид 6-[4-амино-7-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 36),
- циклопропиламид 6-[4-амино-7-(1-метилпиперидин-4-илметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]нафтидин-1-карбоновой кислоты (соед. 37),
- циклопропиламид 6-[4-амино-7-(1-метилазетидин-3-илметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 38),
- циклопропиламид 6-[4-амино-7-(1-циклопропилазетидин-3-илметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 39),
- циклопропиламид 6-[7-(1-ацетилазетидин-3-илметил)-4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 40), и
- циклопропиламид 6-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-илметил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 41).
3. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбирают из группы, включающей
- циклопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 1),
- циклопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-2-карбоновой кислоты (соед. 2),
- циклопропиламид 6-(4-амино-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 3),
- амид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 4),
- изопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 5),
- метиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 6),
- (2,2,2-трифторэтил)амид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 7),
- циклопропиламид 6-[4-амино(тетрагидропиран-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 8),
- циклопентиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 9),
- [4-(4-метилпиперазин-1-илметил)-3-трифторметилфенил]амид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 10),
- циклобутиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 11),
- циклопропиламид 6-(4-амино-7-циклобутил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 12),
- циклопропиламид 6-(4-амино-7-циклопропилметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 13),
- циклопропиламид 6-(4-амино-7-циклобутилметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 14),
- циклопропиламид 6-[4-амино(2,2,2-трифторэтил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]нафталин-1-карбоновой кислоты (соед. 15),
- циклопропиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 16),

циклопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 17),

циклопропилметиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 18),

циклобутиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 19),

циклогексиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 20),

циклогексилметиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 21),

циклопентиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 22),

(тетрагидропиран-4-ил)амид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 23),

(3-трифторметилфенил)амид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 24),

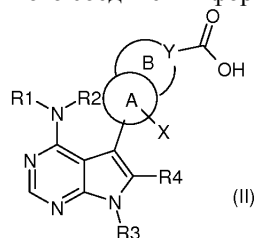
изопропиламид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 25),

(1-метилпиперидин-4-ил)амид 5-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (соед. 26),

циклопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты (соед. 27), и

циклопропиламид 6-(4-амино-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)изохинолин-1-карбоновой кислоты (соед. 28).

4. Способ получения соединения формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, включающий взаимодействие промежуточного соединения формулы (II)

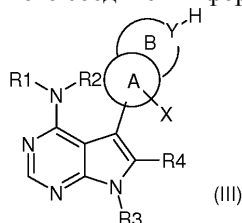


где Y является углеродом и A, B, R1, R2, R3, R4 и X такие, как определены в п.1, с промежуточным соединением формулы (VI)



где R5 и R6 такие, как определены в п.1, с получением соединения формулы (I), где Y является углеродом и A, B, R1, R2, R3, R4, R5, R6 и X такие, как определены выше.

5. Способ получения соединения формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, включающий взаимодействие промежуточного соединения формулы (III)

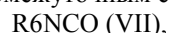


где Y является азотом, B, A, R1, R2, R3, R4 и X такие, как определены в п.1, с промежуточным соединением формулы (VI)



где R5 и R6 такие, как определены в п.1, с получением соединения (I) где Y является азотом, B, A, R1, R2, R3, R4, R5, R6 и X такие, как определены выше; или

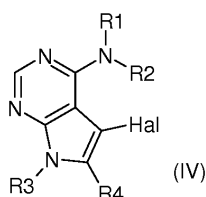
взаимодействие промежуточного соединения формулы (III), где Y является азотом, B, A, R1, R2, R3, R4 и X такие, как определены в п.1, с промежуточным соединением формулы (VII)



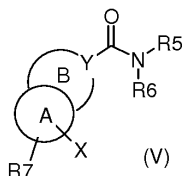
где R6 такой, как определен в п.1, с получением соединения формулы (I), где Y является азотом, R5 является водородом и B, A, R1, R2, R3, R4, R6 и X такие, как определены выше.

6. Способ получения соединения формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, включающий следующую стадию:

реакция кросс-сочетания промежуточного соединения формулы (IV)



где R1, R2, R3, R4 такие, как определены в п.1, и Hal является йодом или бромом, с промежуточным соединением формулы (V)



где R7 является бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты и A, B, R5, R6, X и Y такие, как определены в п.1, с получением соединения формулы (I), где A, B, R1, R2, R3, R4, R5, R6, X и Y такие, как определены выше.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по п.1 и по крайней мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, носитель и/или разбавитель.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, дополнительно содержащая один или более химиотерапевтических агентов.

9. Способ ингибирования активности белка семейства RET *in vitro*, который включает контакт указанного белка с эффективным количеством соединения формулы (I) по п.1.

10. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 в производстве лекарственного средства с противораковой активностью.

