

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292627** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.03.22

(22) Дата подачи заявки
2021.03.15

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 473/34 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ИНГИБИРОВАНИЯ РЕЦИДИВА ОСТРОГО
МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА**

(31) PCT/CN2020/079464

(32) 2020.03.16

(33) CN

(86) PCT/US2021/022322

(87) WO 2021/188417 2021.09.23

(71) Заявитель:

**ФЛЭШ ТЕРАПЬЮТИКС, ЭлЭлСи
(US)**

(72) Изобретатель:

**Серрано-Бу Майкл, Е Чжисюн (US),
Дин Кецзя (CN)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям для лечения острого миелоидного лейкоза или ингибирования рецидива острого миелоидного лейкоза и для ингибирования роста и/или уничтожения лейкозных стволовых клеток.

**202292627
A1**

202292627

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575310EA/026

СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ИНГИБИРОВАНИЯ РЕЦИДИВА ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

Настоящая заявка испрашивает приоритет по Международной патентной заявке № PCT/CN20/79464, поданной 16 марта 2020 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники

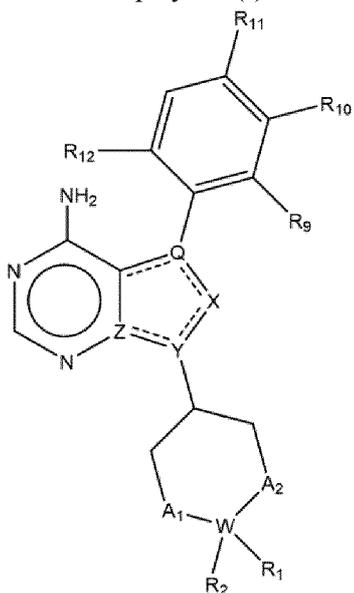
Острый миелоидный лейкоз (далее также обозначаемый как «ОМЛ») представляет собой гематологическое злокачественное новообразование с неблагоприятным прогнозом, которое часто возникает у взрослых, и 5-летняя выживаемость при нем прогнозируется на уровне 20%. В некоторых случаях с помощью лечения ОМЛ можно временно уменьшить количество клеток ОМЛ до уровня ниже предела обнаружения. Это состояние называют «полной ремиссией». Однако ОМЛ часто рецидивирует, несмотря на достижение полной ремиссии, и для многих пациентов рецидив ОМЛ приводит к смерти. Соответственно, существует острая необходимость в разработке более надежных методов лечения ОМЛ.

В то время как обычные химиотерапевтические средства обеспечивают временную ремиссию ОМЛ, его рецидив вызывает озабоченность. В частности, очень низкая выживаемость в случаях рецидива вызывает серьезную озабоченность. Необходимы новые подходы к лечению ОМЛ и других гематологических видов рака.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют рост лейкозных стволовых клеток и/или лечат острый миелоидный лейкоз, или ингибируют рецидив острого миелоидного лейкоза.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям Формулы (I):



(I),

где
 каждый Q, Y и Z независимо выбран из N и C, и X представляет собой N или C-R^a;
 при условии, что по меньшей мере один из Q, X, Y и Z представляет собой N, и
 каждая пунктирная связь независимо представляет собой одинарную или двойную
 связь, так что образуемый ими бицикл представляет собой гетероарил;

R₁ выбран из алкила, алкенила, алкинила, amino, ациламино, циклоалкила,
 циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, арилалкила, гетероарила и
 гетероаралкила;

либо

а) W представляет собой N, R₂ отсутствует, и A₁ и A₂ каждый представляет собой
 CH₂;

б) W представляет собой C, R₂ выбран из H, галогена, CN, алкила, алкокси, гидроксид,
 ацилокси и amino и A₁ и A₂ каждый независимо выбран из CH₂ и O; или

с) W представляет собой C, и R₁ и R₂ взятые вместе образуют =CH₂-амидо,
 циклоалкил и гетероциклил, и A₁ и A₂ каждый независимо выбран из CH₂ и O;

R^a выбран из H, галогена, CN и алкила;

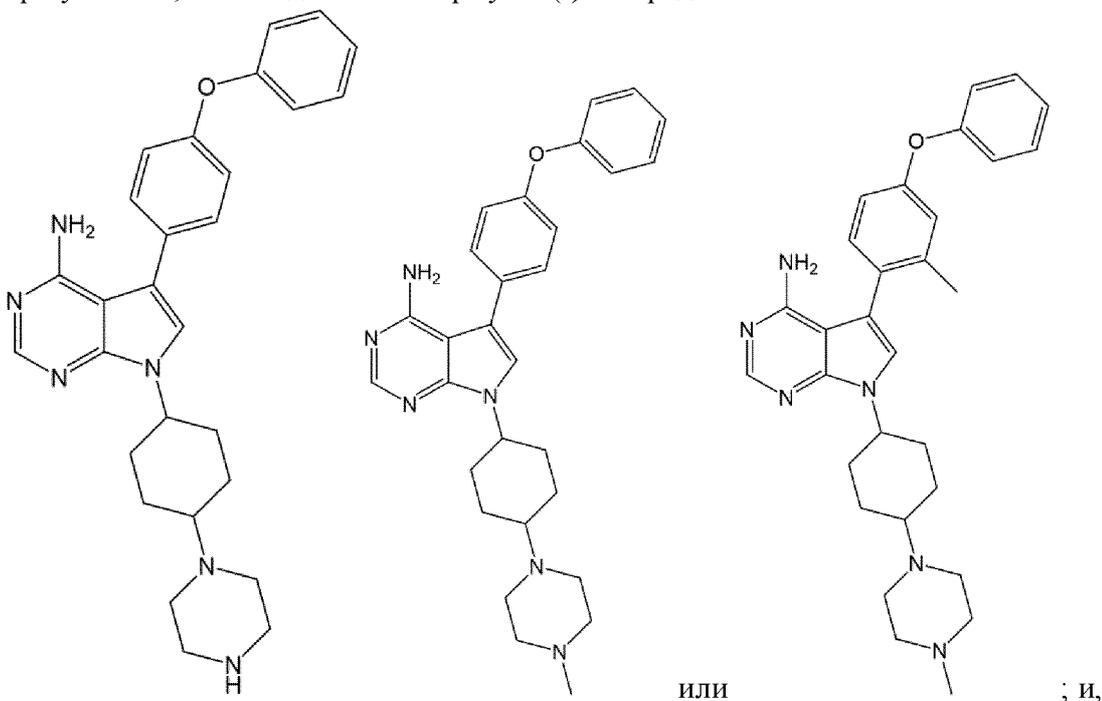
R₉ выбран из H, галогена, алкила, алкокси, гидроксид, ацилокси и amino;

R₁₀ представляет собой H или алкокси;

R₁₁ представляет собой арилокси, гетероарилокси, арилалкил, алкоксикарбонил,
 уреидо или -C(O)-арил; и

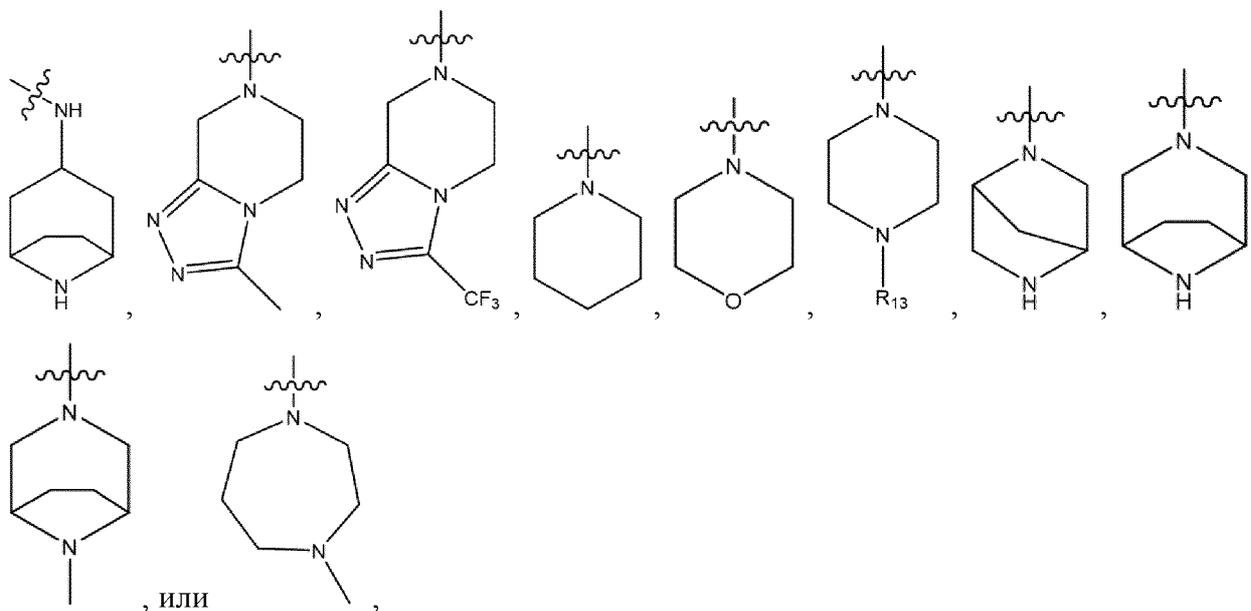
R₁₂ выбран из H, галогена, CN, алкила, алкокси, гидроксид и ацилокси;

при условии, что соединение Формулы (I) не представляет собой



если W представляет собой C, R₂, R₉ и R₁₂ каждый представляет собой водород, и
 R₁₁ представляет собой незамещенный фенилокси, тогда
 R₁ не представляет собой -NHCH₂OH, -NHCH₂COOH, -NHCH₂CONH₂, -NHCH₂CH₂NH₂, -

NH(CH₂)₂N(Me)₂, -NHCH₂-пиридинил, -NHCO-пиридил, -C(O)OEt, -NH-тетрагидропиран, -NH(CH₂)₃имидазолил, -NHCH₂пирролидинил, -NHпирролидинил,



где R₁₃ выбран из H, этила, изопропила, трет-бутила, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH и -CH₂CH₂OCH₃; и,

если W представляет собой N, R₉ и R₁₂ каждый представляет собой водород, и R₁₁ представляет собой незамещенный фенилокси, тогда R₁ не является пиперидинилом.

Настоящее раскрытие также относится к способам совместного ингибирования HСК и BCL-2 в клетках, включающим приведение клеток в контакт с соединением, описанным в данном документе, и ингибитором BCL-2.

Настоящее раскрытие также относится к способам уничтожения клеток, имеющих мутацию FLT3-ITD, включающим приведение клеток в контакт с соединением, описанным в данном документе, и ингибитором BCL-2.

Настоящее раскрытие также относится к способам лечения острого миелоидного лейкоза, включающим совместное введение субъекту соединения, описанного в данном документе, и ингибитора BCL-2.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значение, обычно понятное специалисту в области настоящего раскрытия. Следующие ссылки дают специалисту общее определение многих терминов, используемых в данном раскрытии: Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); and Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Используемые в данном документе следующие термины имеют значения, приписываемые им ниже, если не указано иное.

В этом раскрытии термины «включает», «включающий», «содержащий» и

«имеющий» и т.п. могут иметь значение, приписываемое им в патентном законодательстве США, и могут означать «включает», «включающий» и т.п.; «состоящий в основном из» или «состоит в основном» также имеет значение, указанное в патентном праве США, и этот термин является открытым, допуская наличие большего, чем то, что цитируется, при условии, что основные или новые характеристики того, что цитируется не изменяется из-за наличия большего, чем указано, но исключает варианты осуществления предшествующего уровня техники.

Если специально не указано или не очевидно из контекста, используемый в данном документе термин «или», понимается как включающий. Если специально не указано или не очевидно из контекста, используемые в данном документе формы единственного числа, понимаются как единственное, так и множественное число.

Термин «ацил» является признанным в данной области и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилС(О)-, предпочтительно алкилС(О)-.

Термин «ациламино» является признанным в данной области и относится к аминогруппе, замещенной ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой гидрокарбилС(О)NH-.

Термин «ацилокси» является признанным в данной области и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилС(О)О-, предпочтительно алкилС(О)О-.

Термин «алкокси» относится к алкильной группе, предпочтительно к низшей алкильной группе, к которой присоединен кислород. Типичные алкоксигруппы включают метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и т.п.

Термин «алкоксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой, и может быть представлен общей формулой алкил-О-алкил.

Термин «алкенил», используемый в данном документе, относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь, и включает как «незамещенные алкенилы», так и «замещенные алкенилы», последние из которых относятся к алкенильным фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород у одного или нескольких атомов углерода алкенильной группы. Такие заместители могут встречаться у одного или нескольких атомов углерода, которые включены или не включены в одну или несколько двойных связей. Более того, такие заместители включают все те, которые предполагаются для алкильных групп, как обсуждается ниже, за исключением случаев, когда стабильность недопустима. Например, предполагается замещение алкенильных групп одной или несколькими алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

«Алкильная» группа или «алкан» представляет собой неароматический углеводород с прямой или разветвленной цепью, который является полностью насыщенным. Обычно алкильная группа с прямой или разветвленной цепью имеет от 1 до около 20 атомов углерода, предпочтительно, от 1 до около 10, если не указано иное. Примеры алкильных групп с прямой и разветвленной цепью включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, пентил и октил. С₁-С₆ алкильную группу с

прямой или разветвленной цепью также называют "низшей алкильной" группой.

Кроме того, термин «алкил» (или «низший алкил»), используемый в описании, примерах и формуле изобретения, включает как «незамещенные алкилы», так и «замещенные алкилы», причем последний из них относится к алкильным фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород у одного или нескольких атомов углерода углеводородной основной цепи. Такие заместители, если не указано иное, могут включать, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат, или тиоформиат), алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, amino, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамино, сульфониламино, сульфонил, гетероциклический, алкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области будет понятно, что фрагменты, замещенные в углеводородной цепи, сами могут быть замещены, если это целесообразно. Например, заместители замещенного алкила могут включать замещенные и незамещенные формы amino, азидо, имино, амидо, фосфорила (включая фосфонат и фосфинат), сульфонила (включая сульфат, сульфоамино, сульфоамино и сульфонат) и силильных групп, а также как простые эфиры, алкилтио, карбонилы (включая кетоны, альдегиды, карбоксилаты и сложные эфиры), $-CF_3$, $-CN$ и т.п. Иллюстративные примеры замещенных алкилов описаны ниже. Циклоалкилы могут быть дополнительно замещены алкилами, алкенилами, алкокси, алкилтио, аминоалкилами, карбонилзамещенными алкилами, $-CF_3$, $-CN$ и т.п.

Термин « C_{x-y} », используемый в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, включает группы, которые содержат атомы углерода от x до y в цепи. Например, термин « C_{x-y} -алкил» относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая алкильные группы с прямой и разветвленной цепью, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т. д. C_0 алкил указывает на водород, где группа находится в концевом положении, связь, если она внутренняя. Термины « C_{2-y} -алкенил» и « C_{2-y} -алкинил» относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным алифатическим группам, аналогичным по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь, соответственно.

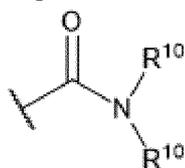
Термин «алкиламино», используемый в данном документе, относится к аминогруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

Термин «алкилтио», используемый в данном документе, относится к тиольной группе, замещенной алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкилS-.

Термин «алкинил», используемый в данном документе, относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну тройную связь, и включает как «незамещенные алкинилы», так и «замещенные алкинилы», последние из которых относятся к алкинильным фрагментам, имеющим заместители, заменяющие атом водорода у одного

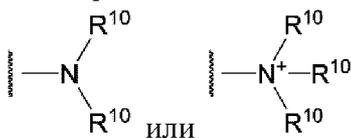
или нескольких атомов углерода алкильной группы. Такие заместители могут встречаться у одного или нескольких атомов углерода, которые включены или не включены в одну или несколько тройных связей. Более того, такие заместители включают все предполагаемые для алкильных групп, как обсуждалось выше, за исключением тех случаев, когда стабильность недопустима. Например, предполагается замещение алкильных групп одной или несколькими алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

Термин «амид», используемый в данном документе, относится к группе



где каждый R^{10} независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или два R^{10} взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины «амин» и «амино» являются признанным в данной области и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например, фрагменту, который может быть представлен

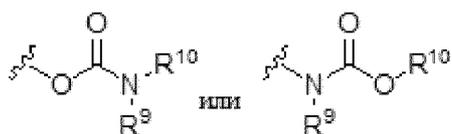


где каждый R^{10} независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или два R^{10} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре. Термин «аминоалкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой.

Термин «аралкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

Термин «арил», используемый в данном документе, включает замещенные или незамещенные ароматические группы с одним кольцом, в которых каждый атом кольца представляет собой углерод. Предпочтительно кольцо представляет собой 5-7-членное кольцо, более предпочтительно 6-членное кольцо. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и т.п.

Термин «карбамат» является признанным в данной области и относится к группе,



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбильную группу, такую как алкильная группа, или R^9 и R^{10} , взятые вместе с промежуточным атомом(ами), образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины «карбоцикл» и «карбоциклический», используемые в данном документе, относятся к насыщенному или ненасыщенному кольцу, в котором каждый атом кольца представляет собой углерод. Термин «карбоцикл» включает как ароматические карбоциклы, так и неароматические карбоциклы. Неароматические карбоциклы включают как циклоалкановые кольца, в которых все атомы углерода насыщены, так и циклоалкеновые кольца, содержащие по крайней мере одну двойную связь.

Термин «карбоцикл» включает 5-7 членные моноциклические и 8-12 членные бициклические кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Карбоцикл включает бициклические молекулы, в которых один, два, три или более атомов являются общими для двух колец. Термин «конденсированный карбоцикл» относится к бициклическому карбоциклу, в котором каждое из колец имеет два общих атома по соседству с другим кольцом. Каждое кольцо конденсированного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В иллюстративном варианте осуществления ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, цикlopентаном или циклогексенom. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если позволяет валентность, включается в определение карбоциклического. Иллюстративные примеры «карбоциклов» включают цикlopентан, циклогексан, бицикло[2.2.1]гептан, 1,5-циклооктадиен, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]окт-3-ен, нафталин и адамантан. Иллюстративные примеры конденсированных карбоциклов включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-инден и бицикло[4.1.0]гепт-3-ен. «Карбоциклы» могут быть замещены в любом одном или нескольких положениях, способных нести атом водорода.

Группа «циклоалкил» представляет собой циклический углеводород, который является полностью насыщенным. «Циклоалкил» включает моноциклические и бициклические кольца. Обычно моноциклическая циклоалкильная группа содержит от 3 до около 10 атомов углерода, более обычно, от 3 до 8 атомов углерода, если не указано иное. Второе кольцо бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Циклоалкил включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими для двух колец. Термин «конденсированный циклоалкил» относится к бициклическому циклоалкилу, в котором каждое из колец имеет два общих атома, расположенных рядом с другим кольцом. Второе

кольцо конденсированного бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. «Циклоалкенильная» группа представляет собой циклический углеводород, содержащий одну или несколько двойных связей.

Термин «карбоциклилалкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин «карбонат» является признанным в данной области и относится к группе $\text{OSO}_2\text{-R}^{10}$, где R^{10} представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин «карбокиси», используемый в данном документе, относится к группе, представленной формулой $\text{-CO}_2\text{H}$.

Термин «эфир», используемый в данном документе, относится к группе -C(O)OR^{10} , где R^{10} представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин «эфир», используемый в данном документе, относится к гидрокарбильной группе, связанной через атом кислорода с другой гидрокарбильной группой. Соответственно, эфирный заместитель гидрокарбильной группы может представлять собой гидрокарбил-О-. Эфиры могут быть как симметричными, так и несимметричными. Примеры простых эфиров включают, но не ограничиваются ими, гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Простые эфиры включают «алкоксиалкильные» группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Термины «галоген» и «галоген», используемые в данном документе, означают галоген и включают хлор, фтор, бром и йод.

Термины «гетаралкил» и «гетероаралкил», используемые в данном документе, относятся к алкильной группе, замещенной гетарильной группой.

Термин «гетероалкил», используемый в данном документе, относится к насыщенной или ненасыщенной цепи атомов углерода и, по меньшей мере, одного гетероатома, где никакие два гетероатома не являются соседними.

Термины «гетероарил» и «гетарил» включают замещенные или незамещенные ароматические однокольцевые структуры, предпочтительно, 5-7-членные кольца, более предпочтительно, 5-6-членные кольца, кольцевые структуры которых включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно, от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно, один или два гетероатома. Термины «гетероарил» и «гетарил» включают также полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и т.п.

Термин «гетероатом», используемый в данном документе, означает атом любого элемента, отличного от углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами

являются азот, кислород и сера.

Термины «гетероциклил», «гетероцикл» и «гетероциклический» относятся к замещенным или незамещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно от 3- до 10-членным кольцам, более предпочтительно от 3- до 7-членным кольцам, кольцевые структуры которых включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероциклил» и «гетероциклический» также включают полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, причем по меньшей мере одно из колец является гетероциклическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероариллами и/или гетероциклилами. Гетероциклильные группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и т.п.

Термин «гетероциклилалкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной гетероциклической группой.

Термин «гидрокарбил», используемый в данном документе, относится к группе, которая связана через атом углерода, который не имеет заместителя $\text{a}=\text{O}$ или $\text{a}=\text{S}$, и обычно имеет по меньшей мере одну углерод-водородную связь и преимущественно углеродную основную цепь, но может необязательно включать гетероатомы. Таким образом, такие группы, как метил, этоксиэтил, 2-пиридил и трифторметил, считаются гидрокарбилами для целей данной заявки, но такие заместители, как ацетил (который имеет заместитель $\text{a}=\text{O}$ на связывающем углероде) и этокси (который связан через кислород, а не углерод) не считаются. Гидрокарбильные группы включают, но не ограничиваются ими, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероциклил, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

Термин «гидроксиалкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной гидроксильной группой.

Термин «низший» при использовании в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, означает, что он включает группы, в которых десять или меньше неводородных атомов в заместителе, предпочтительно шесть или меньше. Например, «низший алкил» относится к алкильной группе, которая содержит десять или меньше атомов углерода, предпочтительно шесть или меньше. В некоторых вариантах осуществления ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси заместители, определенные в данном документе, представляют собой, соответственно, низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил или низший алкокси, появляются ли они сами по себе или в сочетании с другими заместителями, такими как перечисленные гидроксиалкил и аралкил (в этом случае, например, атомы в арильной группе не учитываются при подсчете атомов углерода в алкильном заместителе).

Термины «полициклил», «полицикл» и «полициклический» относятся к двум или более кольцам (например, циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы,

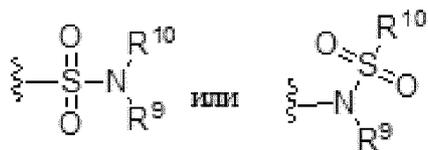
гетероарилы и/или гетероциклилы), в которых два или более атомов являются общими для двух соседних колец, например, кольца представляют собой «конденсированные кольца». Каждое из колец полицикла может быть замещено или не замещено. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо полицикла содержит от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 7.

Термин «силлил» относится к кремниевой части с тремя присоединенными к ней гидрокарбильными группами.

Термин «замещенный» относится к фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород у одного или нескольких атомов углерода основной цепи. Следует понимать, что «замещение» или «замещено на» включает неявное условие, что такое замещение соответствует разрешенной валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, отщепление и т. д. Предполагается, что используемый в данном документе термин «замещенный», включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители могут быть одним или несколькими и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в данном документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в данном документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Квалифицированным специалистам в данной области техники будет понятно, что заместители сами по себе могут быть замещены, если это целесообразно. Если специально не указано «незамещенный», следует понимать, что ссылки на химические фрагменты в данном документе включают замещенные варианты. Например, ссылка на «арильную» группу или фрагмент неявно включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

Термин «сульфат» является признанным в данной области техники и относится к группе $-\text{OSO}_3\text{H}$ или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин «сульфонамид» является признанным в данной области и относится к группе, представленной общими формулами,



где R⁹ и R¹⁰ независимо представляют собой водород или гидрокарбил, такой как алкил, или R⁹ и R¹⁰, взятые вместе с промежуточным атомом(ами), составляют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин «сульфоксид» является признанным в данной области и относится к группе -S(O)-R¹⁰, где R¹⁰ представляет собой гидрокарбил.

Термин «сульфонат» является признанным в данной области и относится к группе SO₃H или его фармацевтически приемлемой соли.

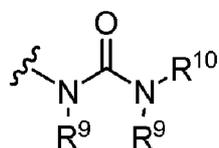
Термин «сульфон» является признанным в данной области и относится к группе -S(O)₂-R¹⁰, где R¹⁰ представляет собой гидрокарбил.

Термин «тиоалкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной тиольной группой.

Термин «сложный тиоэфир», используемый в данном документе, относится к группе -C(O)SR¹⁰ или -SC(O)R¹⁰, где R¹⁰ представляет собой гидрокарбил.

Термин «тиоэфир», используемый в данном документе, эквивалентен простому эфиру, в котором кислород заменен серой.

Термин «мочевина» является признанным в данной области и может быть представлен общей формулой,



где R⁹ и R¹⁰ независимо представляют собой водород или гидрокарбил, такой как алкил, или любой вариант R⁹ вместе с R¹⁰ и промежуточным атомом(ами) образуют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин «защитная группа» относится к группе атомов, которая, будучи присоединенной к реакционноспособной функциональной группе в молекуле, маскирует, уменьшает или предотвращает реакционную способность функциональной группы. Как правило, защитная группа может быть селективно удалена по желанию в ходе синтеза. Примеры защитных групп можно найти в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Репрезентативные азотзащитные группы включают, но не ограничиваются ими, формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбонил («CBZ»), трет-бутоксикарбонил («Boc»), триметилсилил («TMS»), 2-триметилсилилэтансульфонил («TES»), тритильные и замещенные тритильные группы, аллилоксикарбонил, 9-фторенилметилоксикарбонил («Fmoc»), нитро-вератрилоксикарбонил («NVOC») и т.п. Репрезентативные

гидроксильные защитные группы включают, но не ограничиваются ими, группы, в которых гидроксильная группа либо ацилирована (этерифицирована), либо алкилирована, такие как бензиловый и тритиловый эфиры, а также алкиловые эфиры, тетрагидропираниловые эфиры, триалкилсилиловые эфиры (например, группы TMS или TIPS), эфиры гликолей, такие как производные этиленгликоля и пропиленгликоля, и аллиловые эфиры.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть рацемическими. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть обогащены одним энантиомером. Например, соединение по изобретению может иметь более, чем около 30% ee, около 40% ee, около 50% ee, около 60% ee, около 70% ee, около 80% ee, около 90% ee или даже около 95% или выше ee. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут иметь более одного стереоцентра. В некоторых таких вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть обогащены одним или несколькими диастереомерами. Например, соединение по настоящему изобретению может иметь более, чем около 30% de, около 40% de, около 50% de, около 60% de, около 70% de, около 80% de, около 90% de или даже около 95% или выше de.

В некоторых вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен для получения преимущественно одного энантиомера соединения (например, Формулы (I)). Обогащенная энантиомерами смесь может содержать, например, по меньшей мере около 60 мольных процентов одного энантиомера или, более предпочтительно, по меньшей мере около 75, около 90, около 95 или даже около 99 мольных процентов. В некоторых вариантах осуществления соединения, обогащенное одним энантиомером, практически не содержит другого энантиомера, где «существенно свободное» означает, что рассматриваемое вещество составляет менее около 10%, или менее около 5%, или менее около 4%, или менее около 3%, или менее около 2%, или менее около 1% по сравнению с количеством другого энантиомера, например, в композиции или смеси соединений. Например, если композиция или смесь соединений содержит около 98 граммов первого энантиомера и около 2 граммов второго энантиомера, можно сказать, что они содержат около 98 мольных процентов первого энантиомера и только около 2% второго энантиомера.

В некоторых вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен для получения преимущественно одного диастереомера соединения (например, Формулы (I)). Обогащенная диастереомерами смесь может содержать, например, по меньшей мере около 60 мольных процентов одного диастереомера или, более предпочтительно, по меньшей мере около 75, около 90, около 95 или даже около 99 мольных процентов.

Термин «субъект», которому предполагается введение, включает, но не ограничивается ими, человека (т. е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например, педиатрического субъекта (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодого взрослого, взрослого среднего возраста или пожилого взрослого)) и/или других приматов (например, яванские макаки, макаки-резусы);

млекопитающих, включая коммерчески значимых млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки; и/или птиц, включая коммерчески значимых птиц, таких как куры, утки, гуси, перепела и/или индейки. Предпочтительными субъектами являются люди.

Используемый в данном документе терапевтический препарат, который «предотвращает» расстройство или состояние, относится к соединению, которое в статистической выборке уменьшает возникновение расстройства или состояния в обработанном образце по сравнению с необработанным контрольным образцом, или задерживает начало или уменьшает тяжесть одного или более симптомов расстройства или состояния по сравнению с необработанным контрольным образцом.

Термин «лечение» включает профилактическое и/или терапевтическое лечение. Термин «профилактическое или терапевтическое» лечение является признанным в данной области и включает введение субъекту одной или более раскрытых композиций. Если его вводят до клинического проявления нежелательного состояния (например, болезни или другого нежелательного состояния субъекта), то лечение является профилактическим (т.е. оно защищает субъекта от развития нежелательного состояния), тогда как если его вводят после проявления нежелательного состояния лечение является терапевтическим (т.е. оно предназначено для уменьшения, облегчения или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

Термин «пролекарство» предназначен для охвата соединений, которые при физиологических условиях преобразуются в терапевтически активные агенты по настоящему изобретению (например, соединение формулы (I)). Общий способ получения пролекарства заключается во включении одного или более выбранных фрагментов, которые гидролизуются в физиологических условиях, высвобождая желаемую молекулу. В других вариантах осуществления пролекарство преобразуется в результате ферментативной активности у субъекта. Например, сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты спиртов или карбоновых кислот) являются предпочтительными пролекарствами по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления некоторые или все соединения формулы (I) в составе, представленном выше, могут быть заменены соответствующим подходящим пролекарством, например, где гидроксил в исходном соединении представлен в виде сложного эфира либо карбоната, либо карбоновой кислоты.

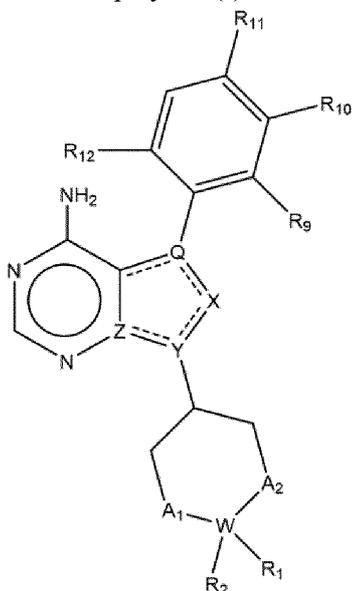
Термин «эффективное количество», используемый в данном документе, относится к количеству, которое является достаточным для достижения желаемого биологического эффекта. Термин «терапевтически эффективное количество», используемый в данном документе, относится к количеству, достаточному для достижения желаемого терапевтического эффекта. Например, терапевтически эффективное количество может относиться к количеству, которое является достаточным для улучшения по меньшей мере одного признака или симптома злокачественного новообразования.

«Ответ» на метод лечения может включать, среди прочего, уменьшение или

ослабление негативных симптомов, уменьшение прогрессирования заболевания или его симптомов, увеличение благоприятных симптомов или клинических исходов, уменьшение побочных эффектов, стабилизацию заболевания, частичное или полное излечение от болезни.

Обзор

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлено соединение Формулы (I):



(I),

где

каждый Q, Y и Z независимо выбраны из N и C, и X представляет собой N или C-R^a; при условии, что по меньшей мере один из Q, X, Y и Z представляет собой N, и каждая пунктирная связь независимо представляет собой одинарную или двойную связь, так что образуемый ими бицикл представляет собой гетероарил;

R₁ выбран из алкила, алкенила, алкинила, амина, ациламина, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероаралкила;

либо

a) W представляет собой N, R₂ отсутствует, и A₁ и A₂ каждый представляет собой CH₂;

b) W представляет собой C, R₂ выбран из H, галогена, CN, алкила, алкокси, гидроксид, ацилокси и амина и A₁ и A₂ каждый независимо выбран из CH₂ и O; или

c) W представляет собой C, и R₁ и R₂, взятые вместе, образуют =CH₂-амидо, циклоалкил и гетероциклил, и A₁ и A₂ каждый независимо выбран из CH₂ и O;

R^a выбран из H, галогена, CN и алкила;

R₉ выбран из H, галогена, алкила, алкокси, гидроксид, ацилокси и амина;

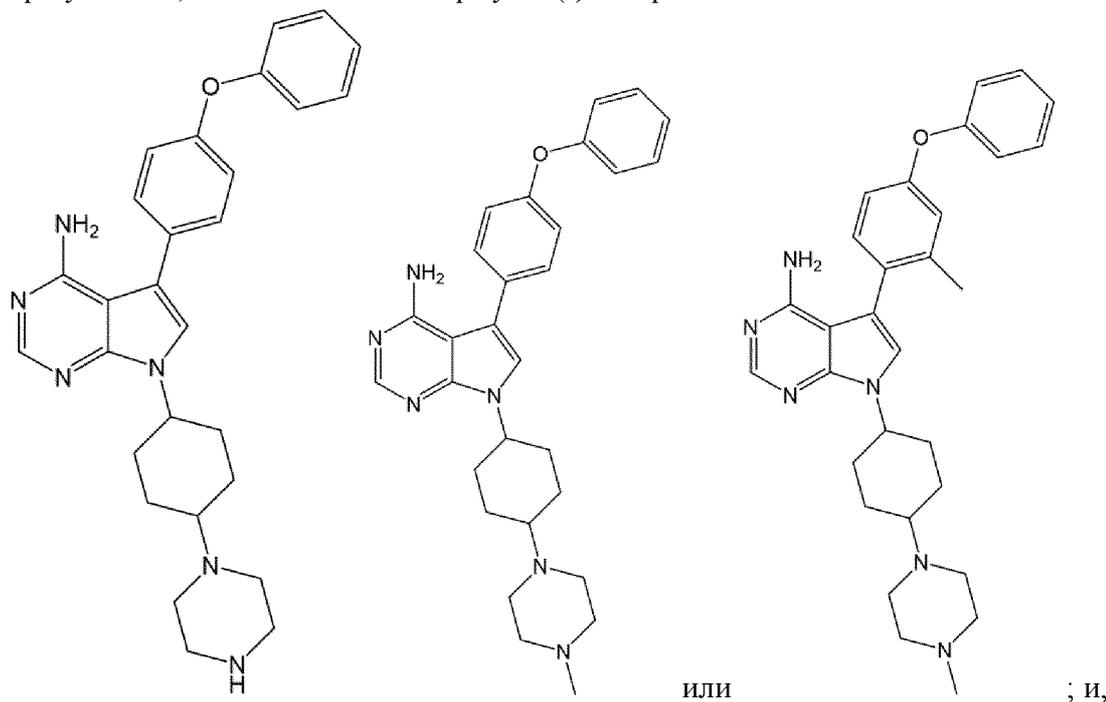
R₁₀ представляет собой H или алкокси;

R₁₁ представляет собой арилокси, гетероарилокси, арилалкил, алкоксикарбонил,

уреидо или -C(O)-арил; и

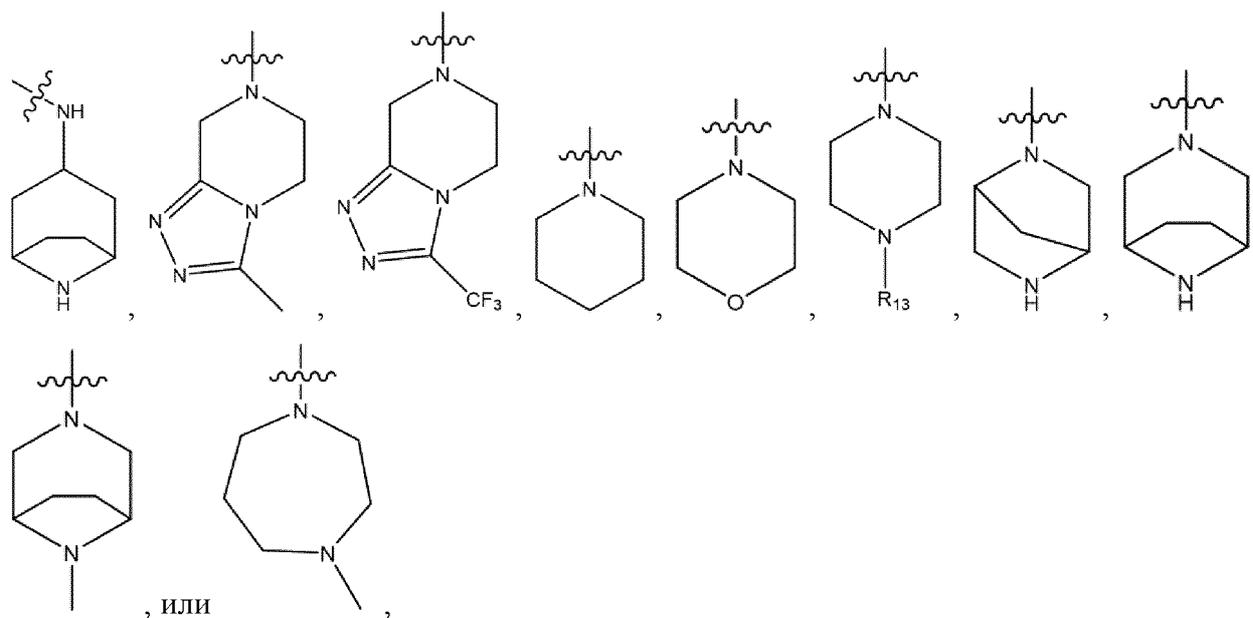
R_{12} выбран из H, галогена, CN, алкила, алкокси, гидроксид и ацилокси;

при условии, что соединение Формулы (I) не представляет собой



если W представляет собой C, R_2 , R_9 и R_{12} каждый представляет собой водород, и R_{11} представляет собой незамещенный фенилокси, тогда

R_1 не представляет собой -NHCH₂OH, -NHCH₂COOH, -NHCH₂CONH₂, -NHCH₂CH₂NH₂, -NH(CH₂)₂N(Me)₂, -NHCH₂-пиридинил, -NHCO-пиридил, -C(O)OEt, -NH-тетрагидропирин, -NH(CH₂)пирролидинил, -NH(CH₂)₃имидазолил, -NHпирролидинонил,

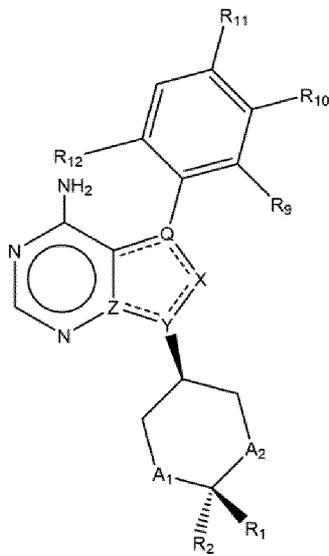


где R_{13} выбран из H, этила, изопропила, трет-бутила, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH и -CH₂CH₂OCH₃; и,

если W представляет собой N, R_9 и R_{12} каждый представляет собой водород, и R_{11}

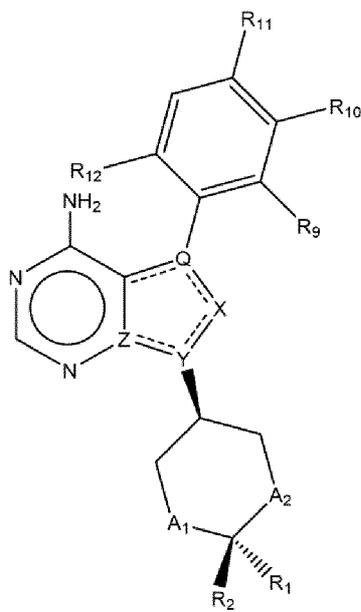
представляет собой незамещенный фенилокси, тогда R_1 не является пиперидинилом.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру:



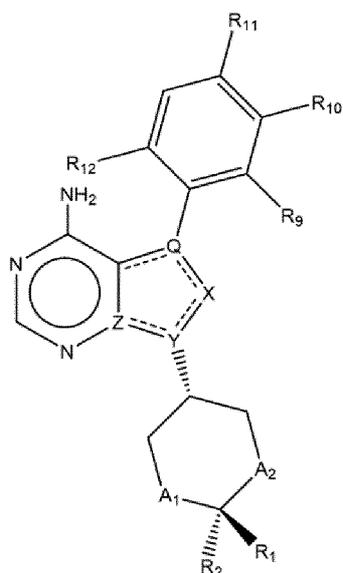
, где R_2 представляет собой H.

В других вариантах осуществления соединение имеет структуру:



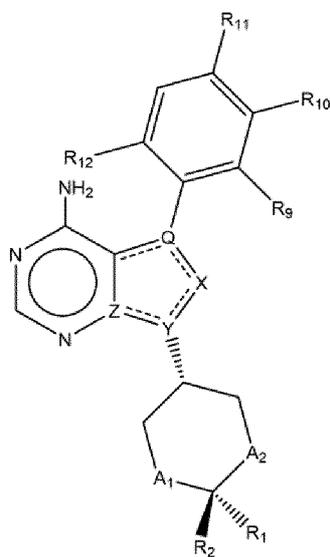
где R_2 представляет собой H.

В других вариантах осуществления соединение имеет структуру:



где R_2 представляет собой H.

В других вариантах осуществления соединение имеет структуру:



, где R_2 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два из Q, X, Y и Z представляют собой N. В некоторых таких вариантах осуществления по меньшей мере три из Q, X, Y или Z представляют собой N. В некоторых таких вариантах осуществления все из Q, X, Y и Z представляют собой N.

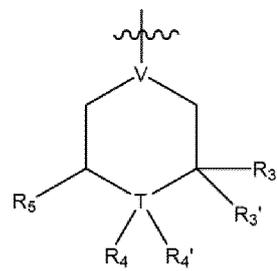
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере Q представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере X представляет собой N. В некоторых таких вариантах осуществления по меньшей мере X и Z представляют собой N.

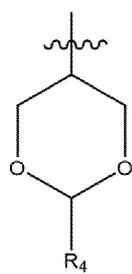
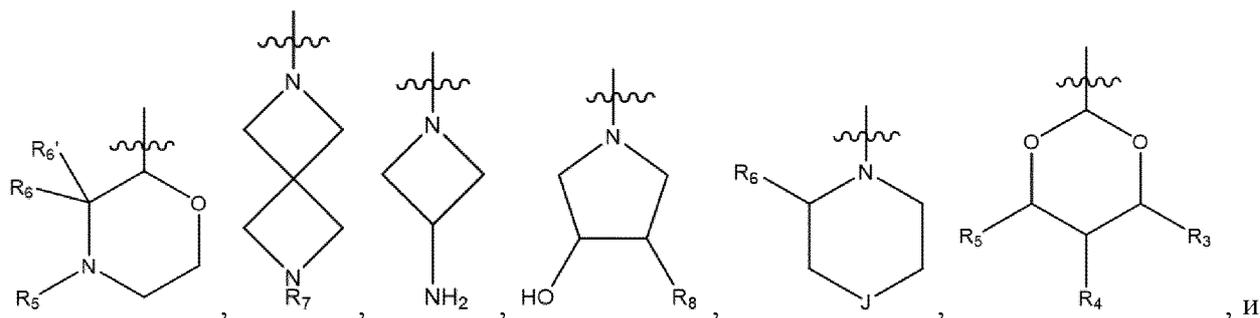
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере Y представляет собой N. В некоторых таких вариантах осуществления по меньшей мере X и Y представляют собой N.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере Z представляет собой N.

гетероциклила, гетероциклилалкила и гетероарила. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления R_1 представляет собой 6-членный гетероцикл, предпочтительно включающий 2 кольцевых атома азота. В особенно предпочтительных вариантах осуществления R_1 представляет собой 1,4-пиперазинильное кольцо.

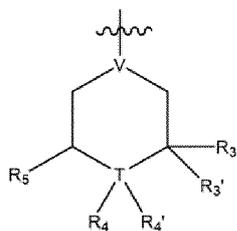


В некоторых таких вариантах осуществления R_1 выбран из



; где V представляет собой N или CH; либо T представляет собой N и R_4' отсутствует, либо T представляет собой C; J выбран из сульфонил, C(H)сульфонамидо и $>P(=O)$ -алкила; R_3 выбран из H, галогена, CN, алкила, алкокси, гидроксид, ацилокси, амино, амидо, циклоалкила, гетероциклила, карбокси и алкоксикарбонила; R_3' представляет собой H или алкил, или R_3 и R_3' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил; R_4 выбран из H, галогена, CN, алкила, алкокси, ацилокси, амино и амидо; R_4' представляет собой H или алкил; R_5 представляет собой H или алкил; R_6 и R_6' каждый представляет собой H; R_6 и R_6' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксогруппу; R_7 представляет собой H или алкил; и R_8 представляет собой H, гидроксид, ацилокси или амино.

В некоторых таких вариантах осуществления R_1 представляет собой



. В некоторых таких вариантах осуществления V представляет собой N. В

других таких вариантах осуществления V представляет собой СН.

В некоторых таких вариантах осуществления T представляет собой N. В других таких вариантах осуществления T представляет собой С.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой С, R₂ представляет собой Н, V представляет собой СН и T представляет собой N. В других вариантах осуществления W представляет собой С, R₂ представляет собой Н, V представляет собой N, и T представляет собой С. В еще других вариантах осуществления W представляет собой С, R₂ представляет собой Н, V представляет собой N, и T представляет собой N. В других дополнительных вариантах осуществления W представляет собой N, R₂ отсутствует, V представляет собой СН, и T представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления R₃ выбран из Н, алкила, amino, циклоалкила, гетероциклила, карбокси и алкоксикарбонила. В некоторых таких вариантах осуществления R₃ представляет собой Н. В других таких вариантах осуществления R₃ представляет собой алкил. В некоторых таких вариантах осуществления R₃ представляет собой метил.

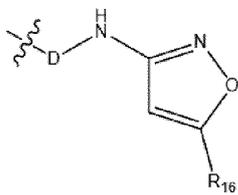
В некоторых вариантах осуществления каждый R₄ независимо выбран из Н, алкила, amino и амидо. В некоторых таких вариантах осуществления R₄ представляет собой Н. В других таких вариантах осуществления R₄ представляет собой алкил. В некоторых таких вариантах осуществления R₄ представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R₅ представляет собой Н.

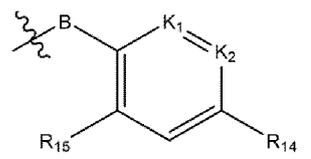
В некоторых вариантах осуществления R₉ выбран из галогена, алкила, алкокси, гидроксид, ацилокси и amino, предпочтительно алкила или галогена, наиболее предпочтительно галогена. В некоторых наиболее предпочтительных вариантах осуществления R₉ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления R₁₂ представляет собой Н или галоген.

В некоторых вариантах осуществления R₁₁ выбран из амидо,



и



; где B выбран из -O-, CH₂, СНОН, NH, N(C₁₋₆алкила) и карбонила; K₁ и K₂ независимо выбраны из N и CR₁₃; D выбран из -CH₂-C(O)-, -NH-C(O)-, N(C₁₋₆алкил)-C(O) и -CH₂S(O)₂-; R₁₃ выбран из Н, галогена, CN, алкила, алкокси, гидроксид, ацилокси, алкоксикарбонила, amino, амидо и алкоксикарбонила; R₁₄ выбран из Н, галогена, CN, алкила, алкокси, гидроксид, ацилокси, алкоксикарбонила, amino, амидо и алкоксикарбонила; R₁₅ выбран из Н, галогена, CN, алкила, алкокси, гидроксид, ацилокси, алкоксикарбонила, amino, амидо и алкоксикарбонила; и R₁₆ выбран из Н, галогена, CN, алкила, алкокси,

гидрокси, ацилокси, amino, амидо и алкоксикарбонила.

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой -O-.

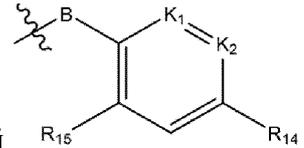
В некоторых вариантах осуществления K_1 представляет собой CR_{13} . В некоторых таких вариантах осуществления R_{13} выбран из H, галогена, CN и алкила. В некоторых таких вариантах осуществления R_{13} представляет собой H или F.

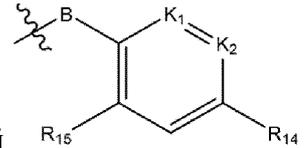
В некоторых вариантах осуществления R_{14} представляет собой H или алкил.

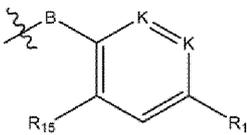
В некоторых вариантах осуществления R_{15} представляет собой H или галоген.

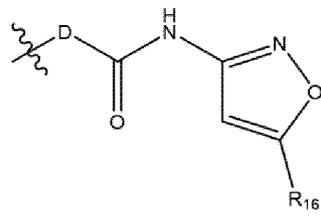
В некоторых вариантах осуществления D представляет собой -NHC(O)-.

В некоторых вариантах осуществления R_{16} представляет собой H или алкил.



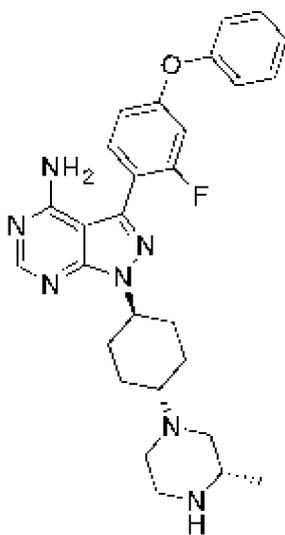
В некоторых вариантах осуществления R_{11} представляет собой  ; где В представляет собой O; K_1 и K_2 каждый представляет собой CH; R_{14} представляет собой H; и R_{15} представляет собой H. В других вариантах осуществления R_{11} представляет

собой  ; где каждый K_1 и K_2 представляет собой N; и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В других вариантах осуществления R_{11} представляет собой

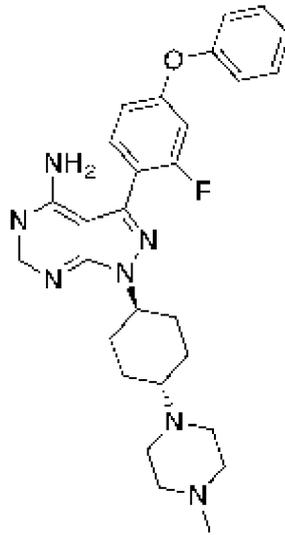


; где D представляет собой NH; и R_{16} представляет собой алкил.

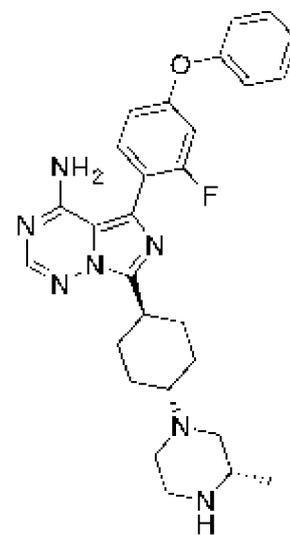
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из



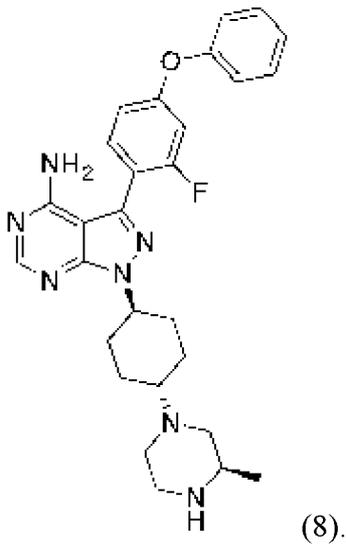
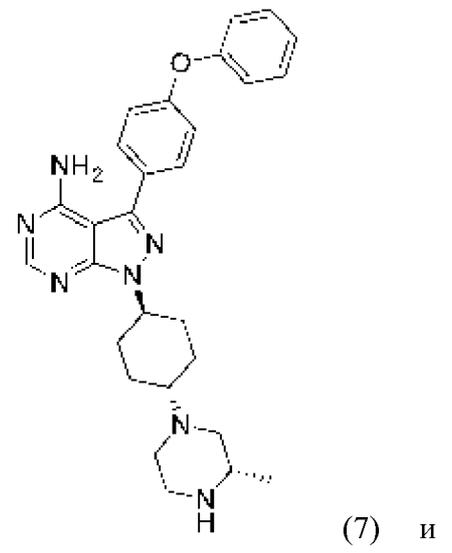
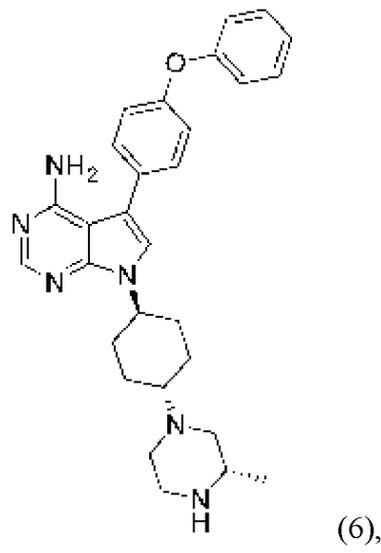
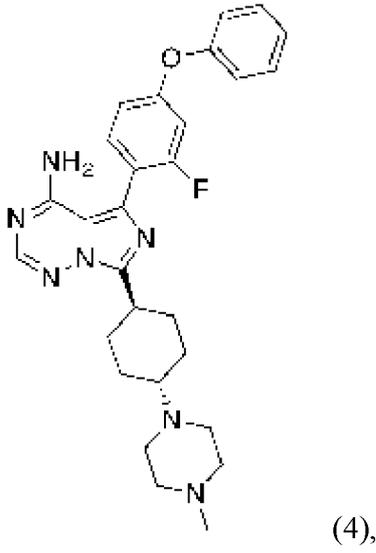
(1),



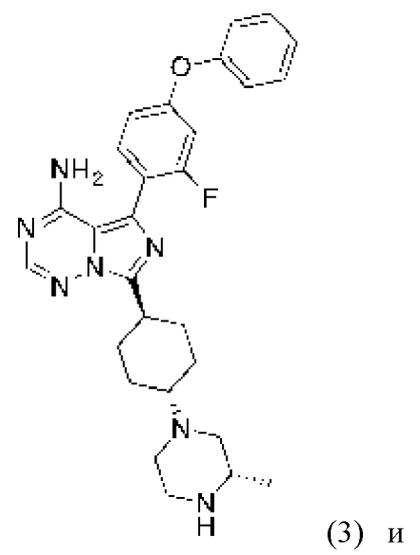
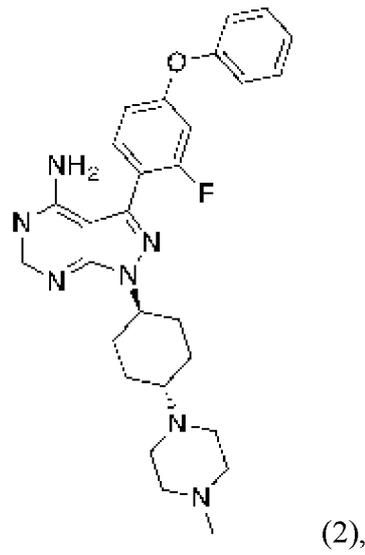
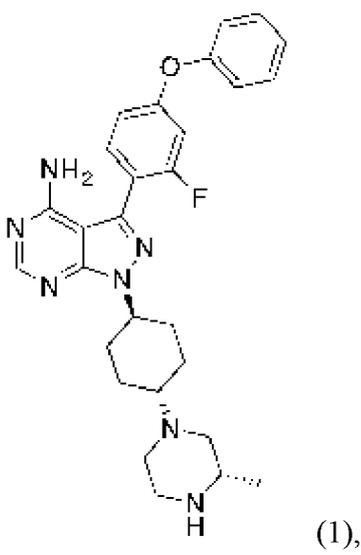
(2),

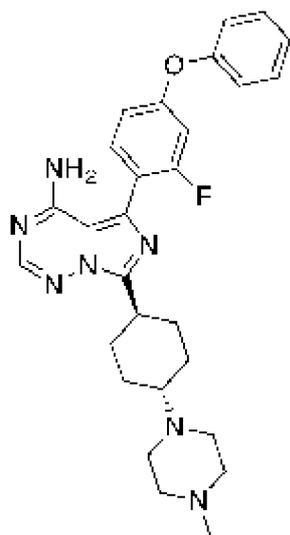


(3),



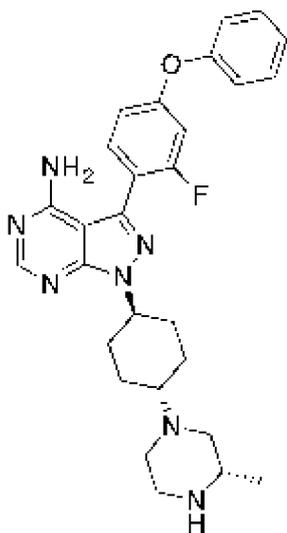
В некоторых таких предпочтительных вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из





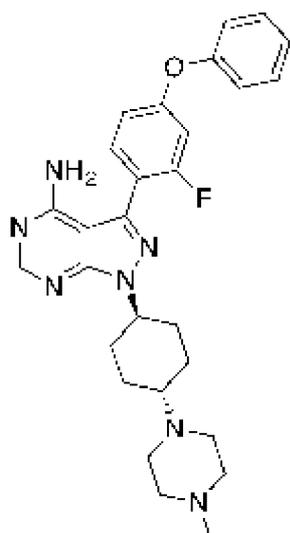
(4).

Например, соединение формулы (I) может представлять собой



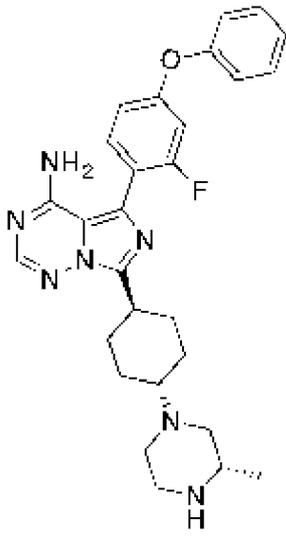
(1).

Альтернативно, соединение формулы (I) может представлять собой



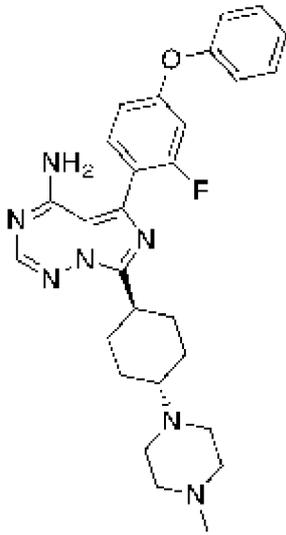
(2).

Альтернативно, соединение формулы (I) может представлять собой



(3).

Аналогично соединению формулы (I) может представлять собой



(4).

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ совместного ингибирования HCK и BCL-2 в клетке, включающий приведение в контакт клетки с соединением формулы (I) и ингибитором BCL-2. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления соединение представляет собой ингибитор HCK. В некоторых таких вариантах осуществления ингибитор HCK представляет собой двойной ингибитор HCK/FLT3-ITD. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает приведение в контакт клетки с ингибитором FLT3-ITD.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ уничтожения клетки, имеющей мутацию FLT3-ITD, включающий приведение в контакт клетки с соединением формулы (I) и ингибитором BCL-2. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления соединение представляет собой ингибитор HCK. В некоторых таких вариантах осуществления ингибитор HCK представляет собой двойной ингибитор HCK/FLT3-ITD. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает приведение в контакт клетки с ингибитором FLT3-ITD.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ

лечения острого миелоидного лейкоза, включающий совместное введение субъекту соединения формулы (I) и ингибитора BCL-2. В некоторых таких вариантах осуществления у субъекта наблюдается FLT3-ITD+ острый миелоидный лейкоз. В некоторых таких вариантах осуществления субъект имеет злокачественное кроветворение и/или доброкачественное кроветворение с несколькими линиями, характеризующееся клетками, имеющими одну или более мутаций в гене, выбранном из DNMT3A, IDH2, IDH1, NPM1, TET2, CEBPA, ASXL1, EZH2, SETBP1, SMC3, KIT, NRAS и WT1. В некоторых таких вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой ингибитор HCK. В некоторых таких вариантах осуществления способ дополнительно включает совместное введение ингибитора FLT3-ITD. В других таких вариантах осуществления ингибитор HCK представляет собой двойной ингибитор HCK/FLT3-ITD.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор HCK, ингибитор FLT3-ITD и ингибитор BCL-2 вводят одновременно или последовательно в отдельных разовых лекарственных формах. В других вариантах осуществления способ включает введение разовой лекарственной формы, содержащей ингибитор HCK, ингибитор BCL-2 и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель. В некоторых таких вариантах осуществления разовая лекарственная форма дополнительно содержит ингибитор FLT3-ITD или ингибитор HCK/FLT3-ITD, если ингибитор HCK представляет собой двойной ингибитор.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FLT3-ITD выбран из AC220, сорафениба, PKC412, CEP-701, UNC2025, MLN518, KW-2449 и AMG-925, сунитиниба, SU5614, AC2206, креноланиба и PLX3397. В некоторых таких вариантах осуществления ингибитор BCL-2 выбран из AT-101, TW-37, TM-1206, госсиполовой кислоты, госсиполоновой кислоты, апогоссипола, апогоссиполона, A385358, ABT-737, ABT-263, ABT-199, WENI-539, BXI-61, BXI-72, обатоклакса, пептидов JY-1-106 и SANB. В некоторых таких вариантах осуществления ингибитор BCL-2 выбран из госсипола, обатоклакса, ABT-737, ABT-199 и ABT-263. В некоторых таких вариантах осуществления ингибитор BCL-2 представляет собой ABT-199. В некоторых таких вариантах осуществления ингибитор HCK представляет собой (1), а ингибитор BCL-2 представляет собой ABT-199. В других таких вариантах осуществления ингибитор HCK представляет собой (2), а ингибитор BCL-2 представляет собой ABT-199. В еще других таких вариантах осуществления ингибитор HCK представляет собой (3), а ингибитор BCL-2 представляет собой ABT-199. В еще других таких вариантах осуществления ингибитор HCK представляет собой (4), а ингибитор BCL-2 представляет собой ABT-199. В еще других таких вариантах осуществления ингибитор FLT3-ITD представляет собой AC220, а ингибитор BCL-2 представляет собой ABT-199. В других вариантах осуществления ингибитор FLT3-ITD представляет собой SU5614, а ингибитор BCL-2 представляет собой ABT-737. В некоторых таких вариантах осуществления ингибитор HCK, и/или ингибитор FLT3-ITD, и/или ингибитор BCL-2, каждый, присутствует в виде фармацевтически приемлемой соли. В некоторых таких вариантах осуществления ингибитор HCK, и/или

ингибитор FLT3-ITD, и/или ингибитор BCL-2 каждый присутствует в фармацевтически приемлемой композиции.

Композиции и соли

В некоторых вариантах осуществления раскрытые соединения могут быть в форме фармацевтически приемлемой композиции. В данном документе раскрыты фармацевтические композиции, содержащие ингибитор FLT3-ITD, и/или ингибитор HСК, и/или ингибитор BCL-2, как описано в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или наполнителю, которые не нарушают фармакологическую активность соединения, с которым он составлен. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или наполнители, которые можно использовать в композициях по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воды, солей или электролитов, таких как протаминасульфат, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. Другие фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или наполнители включают воду, солевой раствор и диметилсульфоксид, а также другие гидрофобные или гидрофильные растворители.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные сложные органические эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования материалов покрытия, таких как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и за счет использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы, диспергирующие агенты, смазывающие вещества и/или антиоксиданты. Предотвращение воздействия микроорганизмов на описанные в данном документе соединения можно обеспечивать введением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.п. Также желательно включать в композиции изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и т.п.

Способы получения этих составов или композиций включают стадию объединения описанного в данном документе соединения с носителем и необязательно одним или более

вспомогательными ингредиентами. Как правило, составы готовят путем равномерного и тщательного перемешивания соединения, описанного в данном документе, с жидкими носителями, или тонкоизмельченными твердыми носителями, или теми и другими, а затем, при необходимости, придания формы продукту.

Препараты для таких фармацевтических композиций хорошо известны в данной области. См, например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); все они включены в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки. За исключением случаев, когда какая-либо обычная вспомогательная среда несовместима с соединениями, представленными в данном документе, например, за счет оказания какого-либо нежелательного биологического эффекта или иного вредоносного взаимодействия с любым другим компонентом(ами) фармацевтически приемлемой композиции, применение вспомогательного вещества находится в рамках объема данного раскрытия.

В данном документе предложены фармацевтически приемлемые соли, которые относятся к тем солям, которые в рамках здравого медицинского заключения пригодны для применения в контакте с тканями субъектов без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного и являются соразмерными с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19. Фармацевтически приемлемые соли предложенных в данном документе соединений включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминокислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других методов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, безилат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталенсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат,

персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканат, валератовые соли и т. п. В некоторых вариантах осуществления органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, шавелевую кислоту, молочную кислоту, трифторуксусную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т. п.

Соли можно получать *in situ* во время выделения и очистки описанных соединений или отдельно, например, посредством реакции свободного основания или свободной кислоты соединения с подходящим основанием или кислотой, соответственно. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и соли $N^+(C_{1-4} \text{алкил})_4$. Типовые соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и тому подобные. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, в соответствующих случаях, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, первичные, вторичные и третичные амины; замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и тому подобное, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль присоединения основания выбрана из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли также могут существовать в виде различных сольватов, например, с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и т.п. Также можно приготовить смеси таких сольватов. Источником такого сольвата может быть растворитель кристаллизации, присущий растворителю получения или кристаллизации, или посторонний к такому растворителю.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из ряда способов введения, включая, например, пероральное введение (например, капли, как в водных или неводных растворах или суспензиях, таблетки, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болусы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); подкожно; трансдермально (например, в виде пластыря, нанесенного на кожу); и местно (например, в виде крема, мази или спрея, нанесенных на кожу). Соединение также может быть приготовлено для ингаляции. В некоторых вариантах осуществления соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. Подробности

подходящих путей введения и подходящих для них композиций можно найти, например, в патентах США №№ 6,110,973, 5,763,493, 5,731,000, 5,541,231, 5,427,798, 5,358,970 и 4,172,896, а также в цитированных в них патентах.

Составы можно удобно предоставлять в единичной дозированной форме и можно получать любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, который можно комбинировать с материалом-носителем для получения единичной дозированной формы, будет варьироваться в зависимости от организма, который лечат, конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения разовой лекарственной формы, обычно будет таким количеством соединения, которое оказывает терапевтическое действие. Как правило, из ста процентов это количество составляет от около 1 до около девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от около 5 до около 70 процентов, наиболее предпочтительно от около 10 до около 30 процентов.

Способы приготовления этих составов или композиций включают стадию объединения активного соединения, такого как соединение по изобретению, с носителем и, необязательно, одним или более дополнительными ингредиентами. Как правило, составы готовят путем равномерного и тщательного перемешивания соединения по настоящему изобретению с жидкими носителями, или тонкоизмельченными твердыми носителями, или теми и другими, а затем, при необходимости, придания формы продукту.

Композиции по изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), крахмальных капсул, пилюль, таблеток, леденцов (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и гуммиарабика или трагаканта), лиофильных препаратов, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахароза и гуммиарабик) и/или в виде средств для полоскания рта и тому подобного, каждая из которых содержит заранее определенное количество соединения по настоящему изобретения в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения можно также вводить в виде болюса, электуария или пасты.

Для приготовления твердых дозированных форм для перорального введения (капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и тому подобное) активный ингредиент смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или любым из следующего: (1) наполнители или добавки, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связывающие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или

крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение агенты, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующие агенты, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красители. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и т.п.

Таблетку можно получать путем прессования или формования, необязательно, с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, крахмалгликолята натрия или сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, могут быть необязательно с насечкой или приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтики. Они также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение в нем активного ингредиента с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях, чтобы обеспечить желаемый профиль высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрации через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием. Эти композиции могут также необязательно содержать агенты, придающие непрозрачность, и могут иметь такую композицию, что они высвобождают активный ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микрокапсулированной форме, при необходимости, с одним или несколькими из вышеописанных эксципиентов.

Жидкие лекарственные формы, пригодные для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофильные препараты для разведения, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать обычно используемые в данной области инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбитана и их смеси.

Помимо инертных разбавителей, композиции для ухода за полостью рта могут также включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Лекарственные формы для местного или чрескожного введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингалянты. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать в дополнение к активному соединению эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и аэрозоли могут содержать, в дополнение к активному соединению, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамидов, или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения по настоящему изобретению в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования активного соединения в соответствующей среде. Усилители абсорбции также могут быть использованы для увеличения потока соединения через кожу. Скорость такого потока можно регулировать либо с помощью регулирующей скорости мембраны, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут использоваться в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло и инъекционные сложные органические эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования материалов покрытия, таких как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и за счет использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предотвращение воздействия микроорганизмов можно обеспечивать введением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.п. Также желательно включать в композиции изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и т.п. Кроме того, пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть вызвано включением агентов, замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для пролонгирования действия лекарственного средства, желательно замедлять всасывание лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, плохо растворимого в воде. Тогда скорость всасывания лекарства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера и формы кристаллов. Альтернативно, замедленное всасывание парентерально вводимой лекарственной формы достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Инъекционные депо-формы получают путем формирования микрокапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Депо-инъекционные составы пролонгированного действия также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Для использования в способах этого изобретения активные соединения могут быть представлены сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения могут также обеспечиваться перезаряжаемыми или биоразлагаемыми устройствами. В последние годы были разработаны и испытаны *in vivo* различные полимерные устройства с медленным высвобождением для контролируемой доставки лекарств, включая белковые биофармацевтические препараты. Разнообразие

биосовместимых полимеров (включая гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, можно использовать для формирования имплантата для замедленного высвобождения соединения в конкретном целевом участке.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно варьировать таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не оказывая при этом токсического воздействия на организм пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения или комбинации соединений или их сложного эфира, соли или амида, путь введения, время введения, скорость выведения конкретного используемого(ых) соединения(й), продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации с применяемыми конкретным(ыми) соединением(ями), возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующую историю болезни пациента, которого лечат, и подобные факторы, хорошо известные в данной области медицины.

Врач или ветеринар, имеющий обычные навыки в данной области, может легко определять и назначать терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринарный врач может начинать введение доз фармацевтической композиции или соединения с более низких уровней, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока не будет достигнут желаемый эффект. Под «терапевтически эффективным количеством» подразумевается концентрация соединения, которая является достаточной для достижения необходимого терапевтического эффекта. Обычно понятно, что эффективное количество соединения будет варьироваться в зависимости от веса, пола, возраста и истории болезни субъекта. Другие факторы, которые влияют на эффективное количество, могут включать, помимо прочего, тяжесть состояния пациента, расстройство, которое лечат, стабильность соединения и, если желательно, другой тип терапевтического средства, вводимого с соединением по настоящему изобретению. Большая общая доза может быть доставлена путем многократного введения агента. Способы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области техники (Isselbacher et al. (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13 ed., 1814-1882, включенный в настоящий документ посредством ссылки).

В общем, подходящая суточная доза активного соединения, используемого в композициях и способах изобретения, будет представлять собой такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно будет зависеть от факторов, описанных выше.

При желании эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых отдельно с

соответствующими интервалами в течение дня, необязательно, в единичных дозированных формах. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение можно вводить два или три раза в день. В предпочтительных вариантах осуществления активное соединение вводят один раз в день.

Пациентом, получающим такое лечение, является любое нуждающееся животное, включая приматов, в частности людей; и другие млекопитающие, такие как лошади, крупный рогатый скот, свиньи, овцы, кошки и собаки; птицы; и домашние животные в целом.

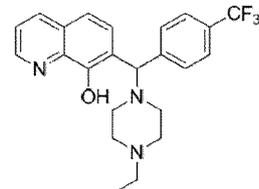
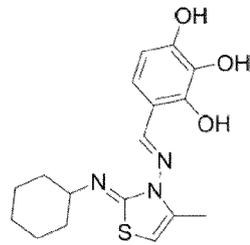
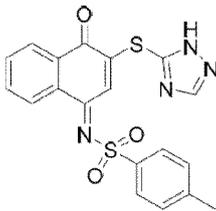
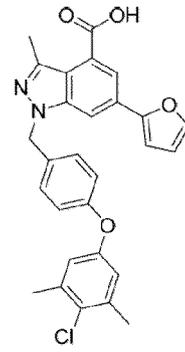
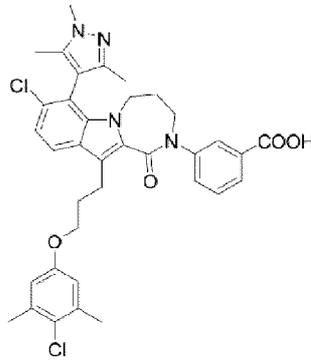
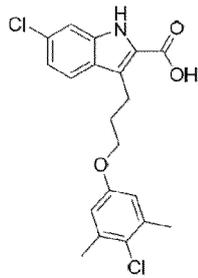
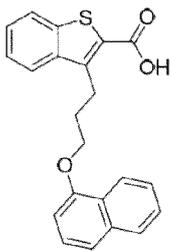
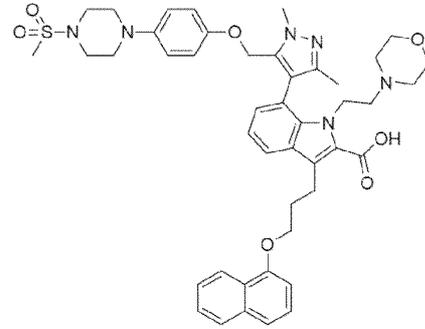
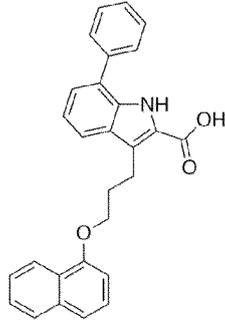
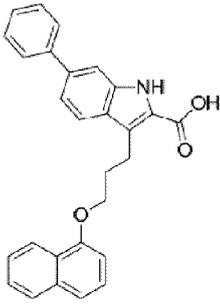
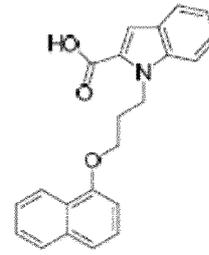
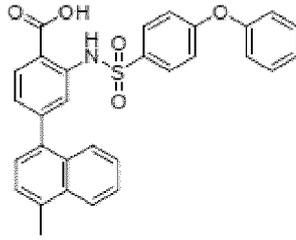
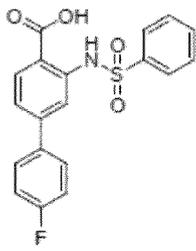
В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно вводить отдельно или совместно с терапевтическим агентом другого типа. В контексте данного документа фраза «совместное введение» относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений таким образом, что второе соединение вводят в то время как ранее введенное терапевтическое соединение все еще действует в организме (*например*, два соединения являются одновременно эффективными у пациента, что может включать синергетическое действие двух соединений). Например, различные терапевтические соединения можно вводить либо в одном и том же составе, либо в виде отдельного состава либо одновременно, либо последовательно. В некоторых вариантах осуществления различные терапевтические соединения можно вводить в течение одного часа, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или недели после введения другого. Таким образом, индивидуум, который получает такое лечение, может получить пользу от комбинированного действия различных терапевтических соединений.

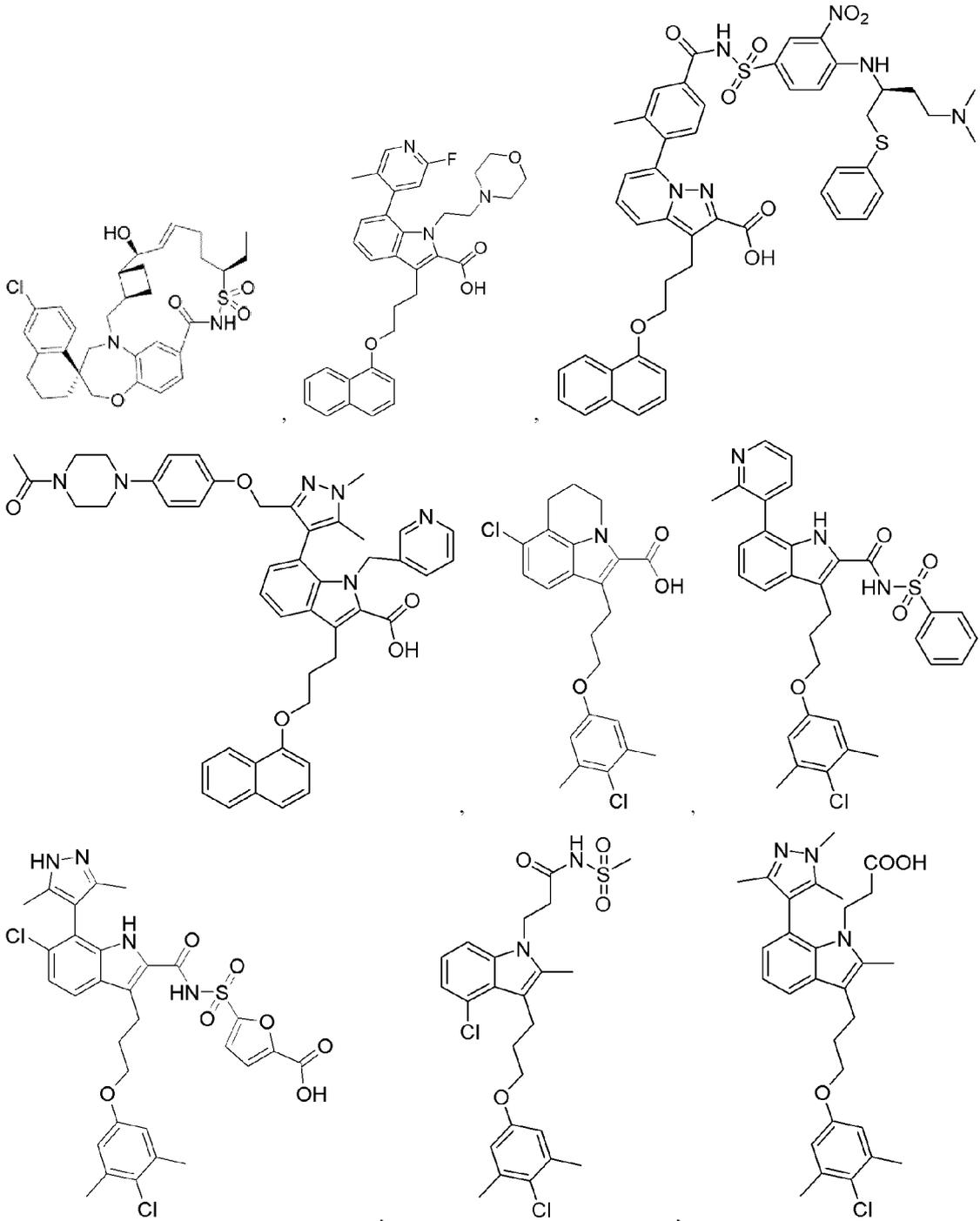
В некоторых вариантах осуществления совместное введение соединений по изобретению с одним или более дополнительных терапевтических средств (например, одним или более дополнительных химиотерапевтических средств) обеспечивает улучшенную эффективность по сравнению с каждым индивидуальным введением соединения по изобретению или одного или более дополнительных терапевтических средств. В некоторых таких вариантах осуществления совместное введение обеспечивает аддитивный эффект, причем аддитивный эффект относится к сумме каждого из эффектов отдельного введения соединения по изобретению и одного или более дополнительных терапевтических средств.

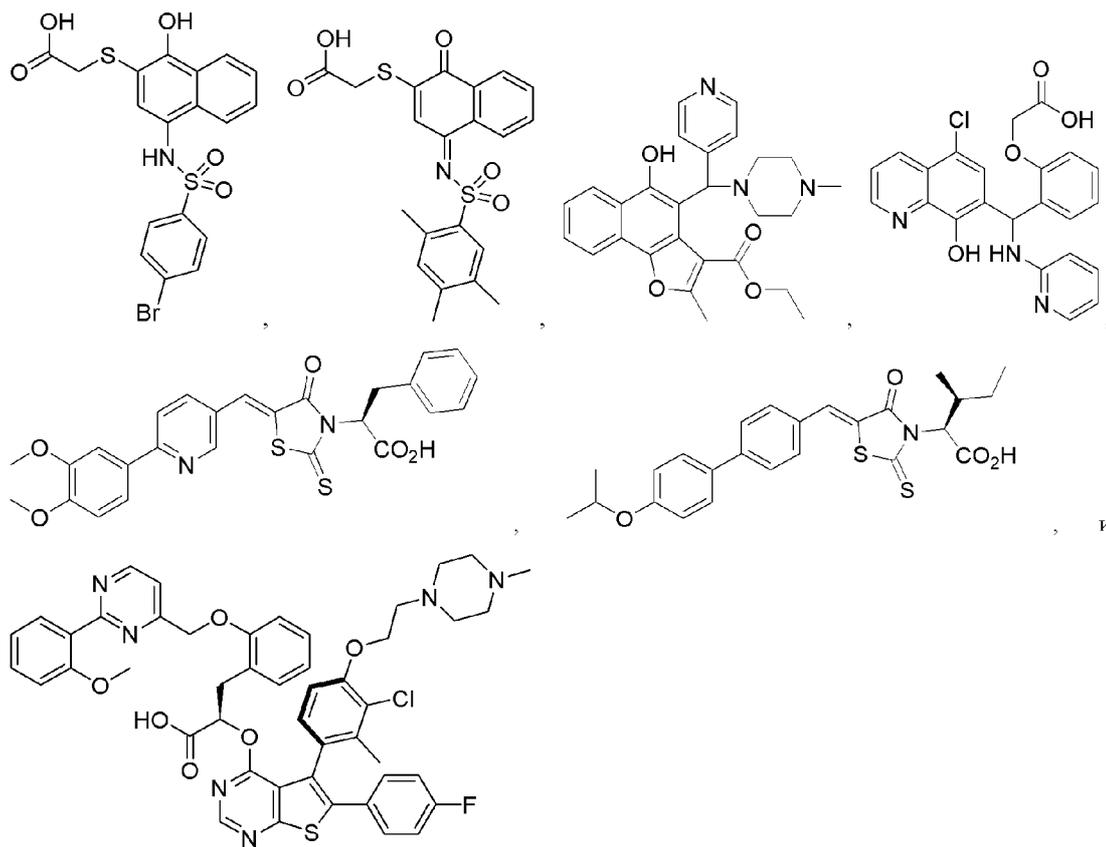
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления соединения по изобретению вводят совместно со стероидным противовоспалительным лекарственным средством, таким как преднизолон, дексаметазон, преднизон, метилпреднизолон, беклометазон, бетаметазон, флутиказон или гидрокортизон. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления соединения по изобретению вводят совместно с дексаметазоном. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, считается, что стероидное противовоспалительное лекарственное средство оказывает синергетический эффект при использовании в комбинации с соединением по изобретению, как описано в публикации заявки на патент США № 2018/0078567, которая настоящим полностью включена в данный документ посредством ссылки. Дозированные формы

соединения по изобретению и стероидного противовоспалительного лекарственного средства могут быть надлежащим образом модифицированы специалистами в данной области. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления соединение по изобретению вводят совместно с ингибитором клеточного цикла. Ингибиторы клеточного цикла, подходящие для использования с соединениями по изобретению, включают те, которые известны в данной области, включая, но не ограничиваясь ими, описанные в Mills et al., «Recent Advances of Cell-Cycle Inhibitor Therapies for Pediatric Cancer», *Cancer Research*. (2017) doi: 10.158/0008-5472.CAN-17-2066. Типичные ингибиторы клеточного цикла, подходящие для применения с соединениями по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб, флавопиридол, АТ9283, алисертиб и МК-1775. Дозированные формы соединения по изобретению и ингибитора клеточного цикла могут быть приготовлены подходящим образом специалистами в данной области.

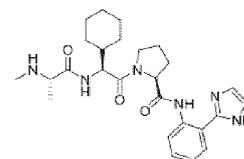
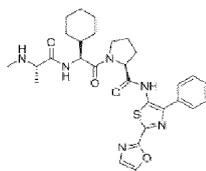
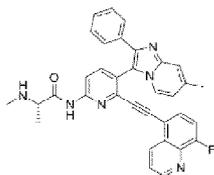
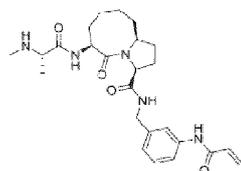
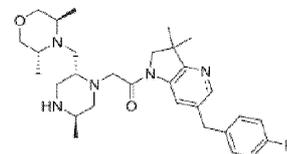
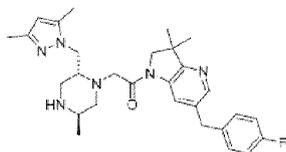
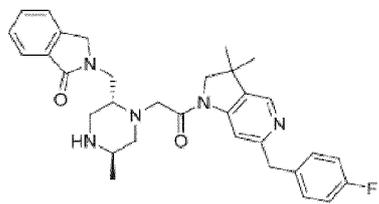
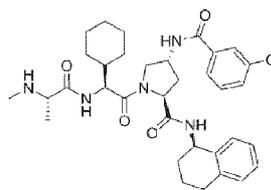
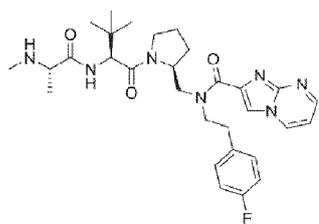
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления соединение по изобретению вводят совместно с одним или несколькими другими агентами против апоптоза, такими как ингибиторы Mcl-1 и антагонисты ингибиторов белков апоптоза (IAP). Подходящие ингибиторы Mcl-1 включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы, описанные в Chen et al., «Mcl-1 Inhibitors: A Patent Review», *Expert Opinion on Therapeutic Patents* (2016) doi: 10.1080/13543776.2017.1249848, который настоящим полностью включен в данный документ посредством ссылки. Такие соединения включают, но не ограничиваются ими

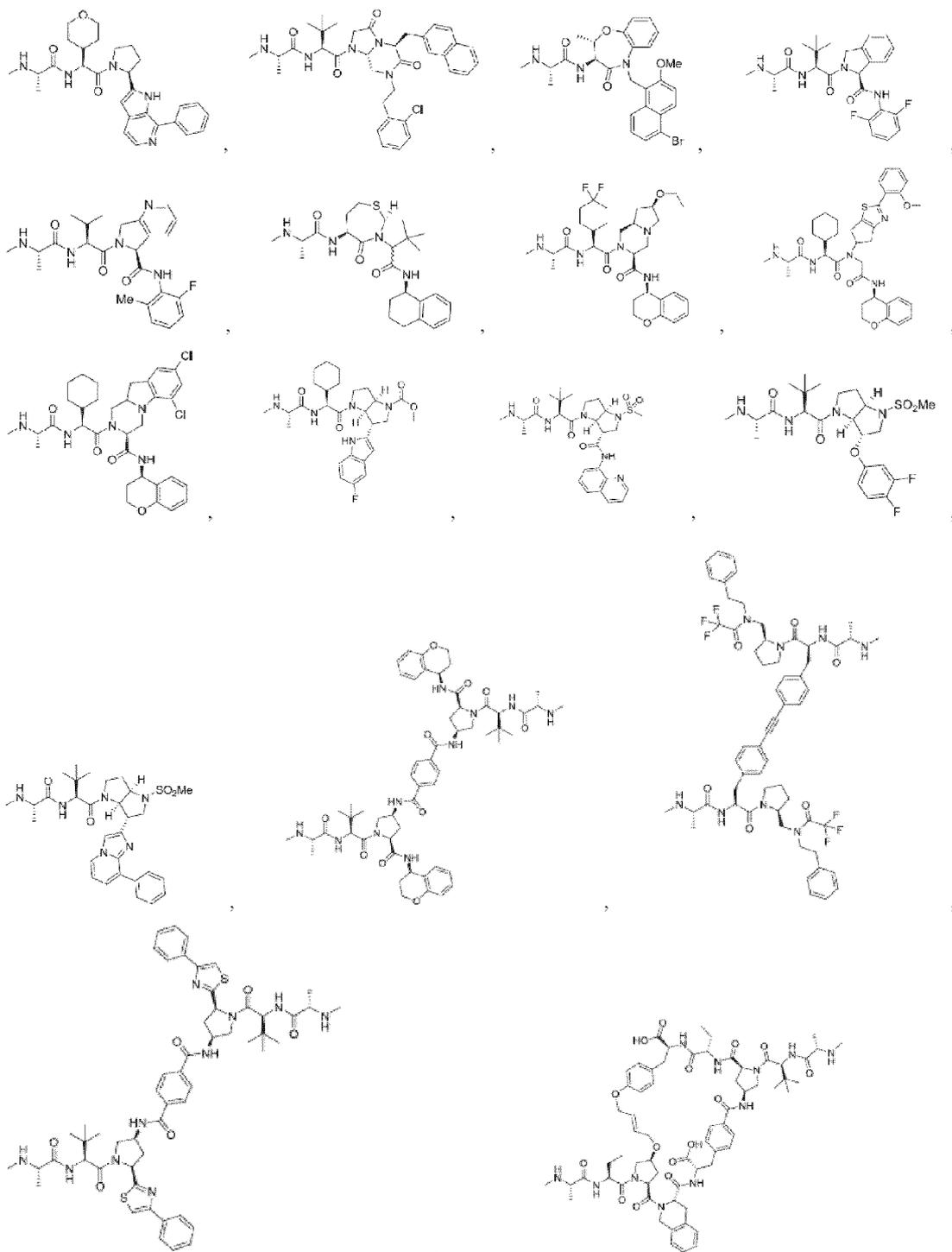


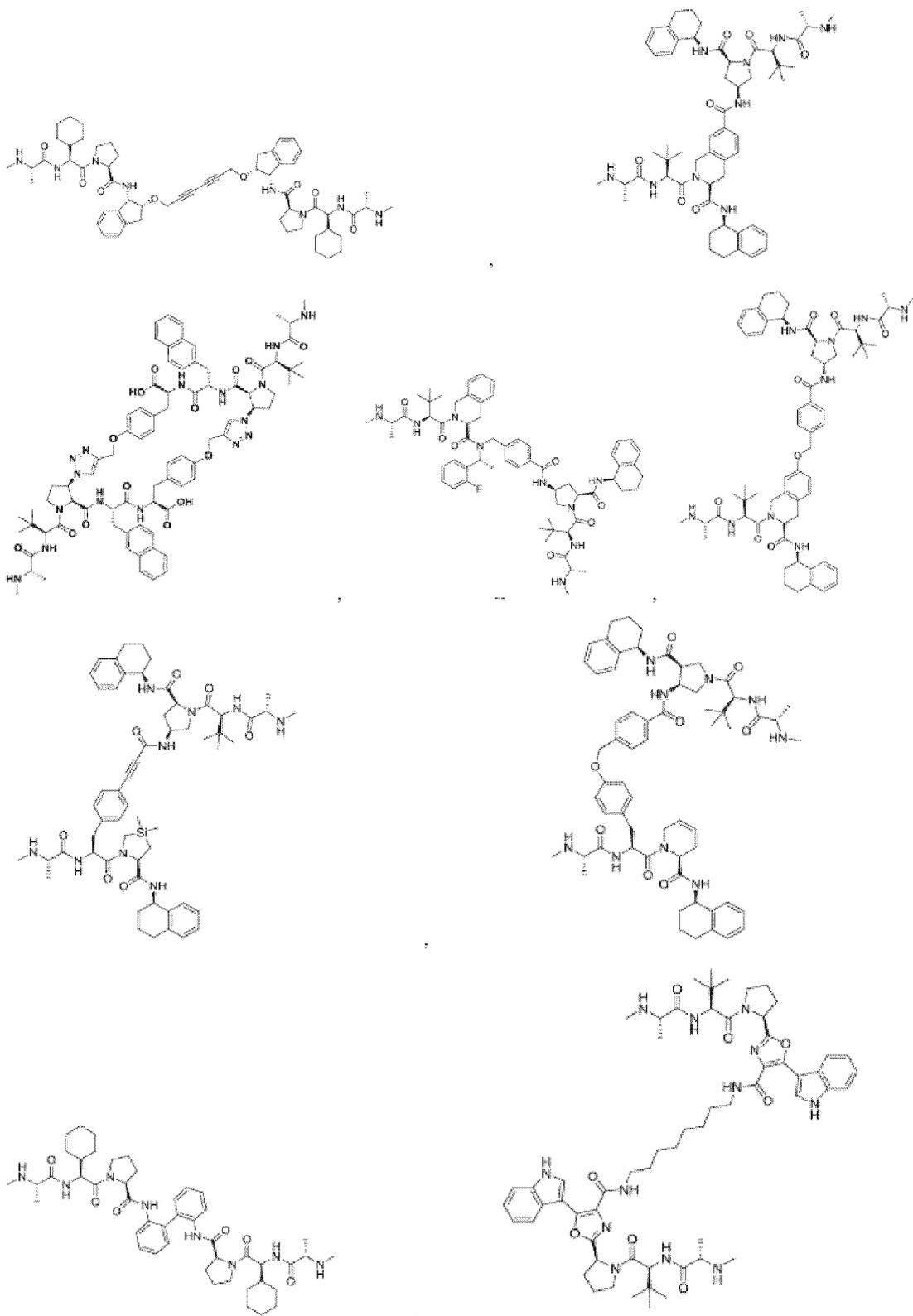


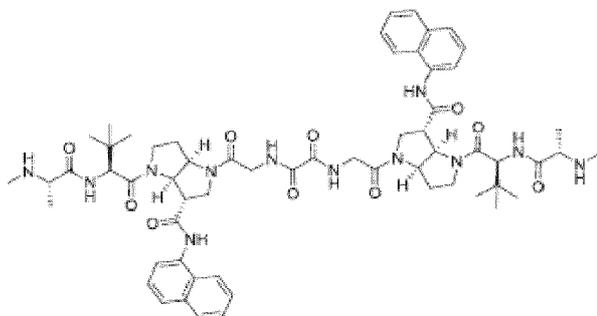
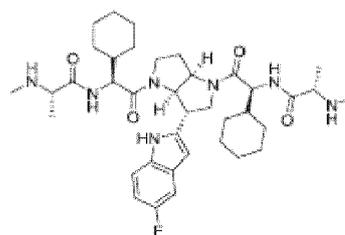
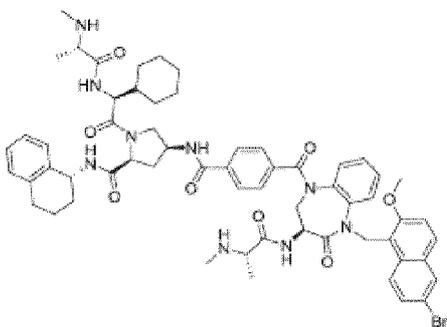
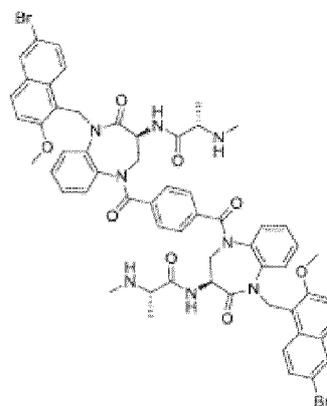
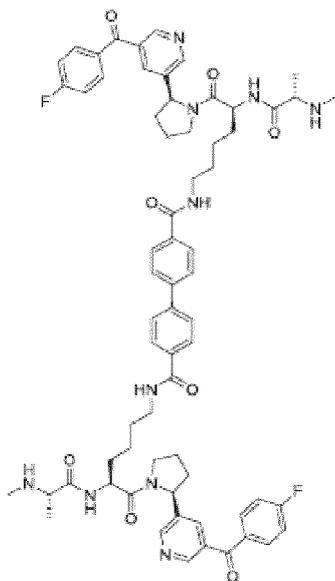
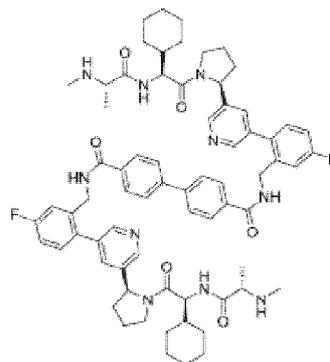
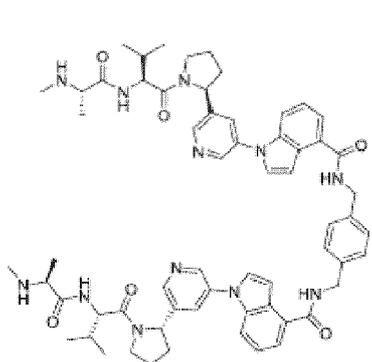


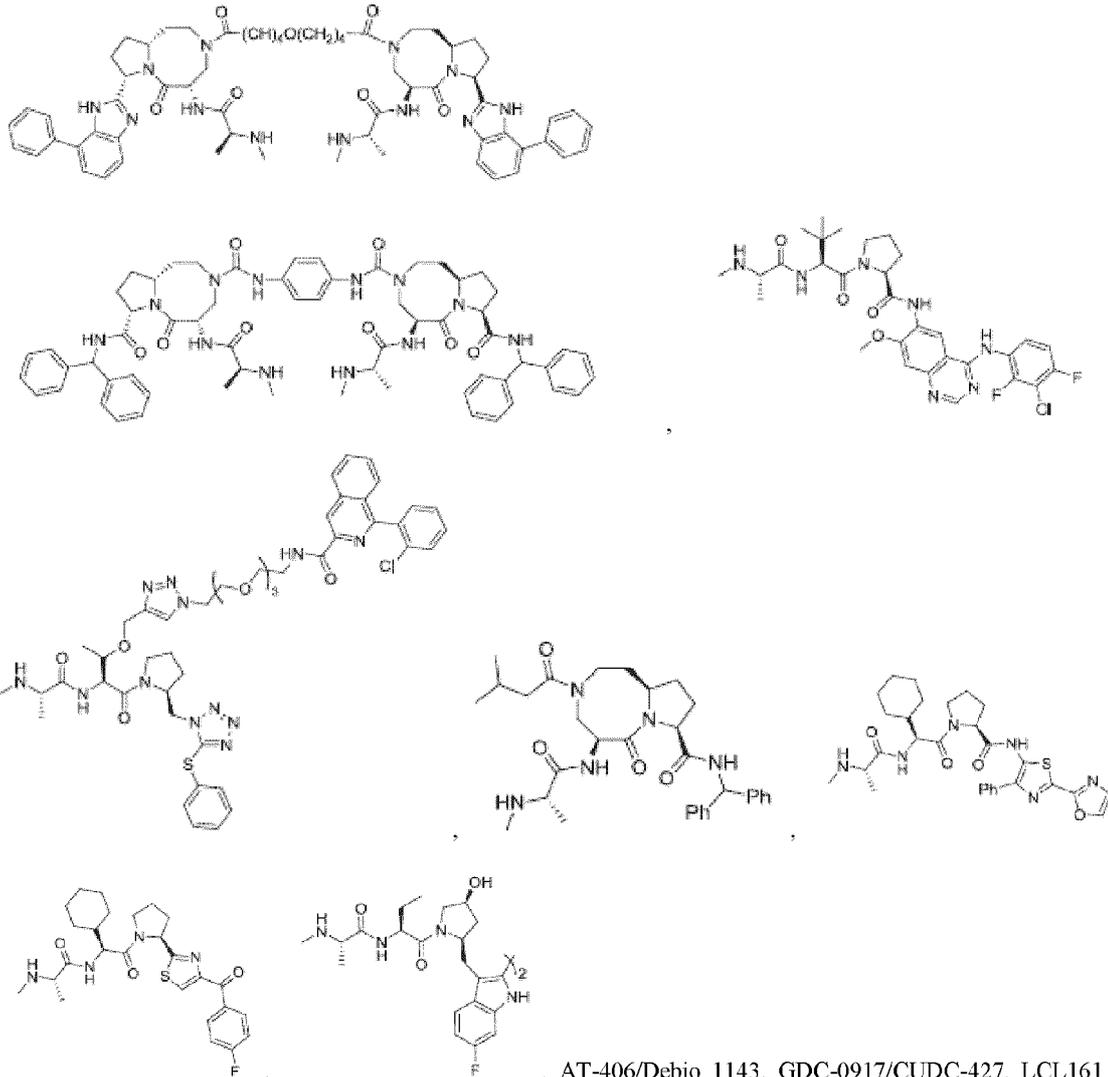
Подходящие антагонисты IAP включают, но не ограничиваются ими, описанные в Hird et al., “Small Molecule Inhibitor of Apoptosis Proteins Antagonists: a Patent Review,” *Expert Opinion on Therapeutic Patents* (2015) doi: 10.1517/13543776.2015.1041922, который настоящим полностью включен в данный документ посредством ссылки. Такие соединения включают, но не ограничиваются ими











TL-32711.

, AT-406/Debio 1143, GDC-0917/CUDC-427, LCL161 и

В композициях также могут присутствовать смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезивы, покровные агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и тому подобное; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и тому подобное; и (3) металлохелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и тому подобное.

Соединение, представленное формулой (I), его соль или его пролекарство могут ингибировать рост лейкозных стволовых клеток или уничтожить лейкозные стволовые клетки. Таким образом, такое соединение, его соль или его пролекарство можно

использовать в фармацевтической композиции для лечения острого миелоидного лейкоза или для ингибирования рецидива острого миелоидного лейкоза.

Лейкозные стволовые клетки относятся к клеткам, которые отвечают по меньшей мере одному из следующих требований:

1: это клетки, способные к избирательному и исключительному развитию лейкоза *in vivo*;

2: это клетки, способные генерировать фракцию лейкозных нестволовых клеток, в которых не может спонтанно развиться лейкоз;

3: это клетки, способные к приживлению *in vivo*; и/или

4: это клетки, способные к самовоспроизведению.

В некоторых вариантах осуществления лейкозные стволовые клетки демонстрируют характеристики клеток CD34⁺CD38⁻ в качестве поверхностных антигенов. В этом описании лейкозные стволовые клетки, полученные от пациента с острым миелоидным лейкозом, также называются «человеческими AML CD34⁺CD38⁻ клетками».

Когда клетка способна к самовоспроизведению, такая клетка способна делиться на две клетки; то есть стволовую клетку и более дифференцированную клетку-предшественницу. Концепция лейкозных стволовых клеток уже создана и общепризнана в данной области (D. Bonnet, J.E. Dick, Nat. Med., 3, 730 (1997); T. Lapidot et al., Nature, 367, 645 (1994)).

В данном описании все типы лейкозных стволовых клеток входят в понятие «лейкозные стволовые клетки». Термин «лейкозные стволовые клетки» предпочтительно относится к стволовым клеткам, в которых уровень экспрессии гена HСК высок, и более предпочтительно он относится к стволовым клеткам клеток острого миелоидного лейкоза.

Лейкозные стволовые клетки-мишени по настоящему изобретению обычно получают от млекопитающих. Примеры млекопитающих включают: лабораторных животных, таких как мыши, крысы, хомяки, морские свинки и другие грызуны, а также кроликов; домашних животных, таких как свиньи, крупный рогатый скот, козы, лошади, овцы и норки; животных-компаньонов, таких как собаки и кошки; и приматов, таких как люди, обезьяны, яванские макаки, макаки-резусы, мартышки, орангутаны и шимпанзе. Лейкозные стволовые клетки-мишени по настоящему изобретению предпочтительно получают от приматов, таких как люди, или грызунов, таких как мыши.

Фармацевтическая композиция для уничтожения лейкозных стволовых клеток и фармацевтическая композиция для лечения или ингибирования рецидива острого миелоидного лейкоза по настоящему изобретению (далее «фармацевтическая композиция(и) по настоящему изобретению») обладают эффектом уничтожения лейкозных стволовых клеток. . Эффекты уничтожения лейкозных стволовых клеток могут быть подтверждены как эффекты ингибирования роста лейкозных стволовых клеток во всей клеточной популяции.

Поскольку считается, что лейкозные стволовые клетки вызывают рецидив лейкоза, рецидив лейкоза можно ингибировать и/или предотвращать с помощью фармацевтической

композиции по настоящему изобретению В частности, фармацевтические композиции по настоящему изобретению также применимы для подавления лейкоза (предпочтительно в качестве средства для ингибирования рецидива лейкоза). Рецидив лейкоза представляет собой состояние, при котором лейкозные клетки снова растут после того, как пациент достиг частичной или полной ремиссии лейкозных симптомов посредством лечения, и лейкозные симптомы появляются снова или ухудшаются. Пособием введения фармацевтических композиций по настоящему изобретению млекопитающему с риском развития (или испытывающему рецидив) лейкоза, развитие (или рецидив) лейкоза может быть подавлен и/или предотвращен.

Острый миелоидный лейкоз может быть доведен до полной ремиссии с помощью известных химиотерапевтических средств против рака, таких как алкилирующие агенты (например, циклофосфамид и ифосфамид), антиметаболиты (например, цитарабин, 5-фторурацил и метотрексат), противоопухолевые антибиотики (например, адриамицин и митомицин), противораковые агенты растительного происхождения (например, винбластин, винкристин, виндезин и таксол), цисплатин, карбоплатин или этопозид Однако ОМЛ часто рецидивирует после достижения полной ремиссии, и для многих пациентов рецидив ОМЛ приводит к смерти.

Путем введения фармацевтических композиций по настоящему изобретению пациенту в стадии ремиссии острого миелоидного лейкоза можно предотвратить рецидив острого миелоидного лейкоза.

Соединение, представленное формулой (I), ингибирует HCK и/или FLT3 и может сохранять ингибиторную активность в клетках, имеющих мутации FLT3/ITD. Соответственно, фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению, его соль или его пролекарство, могут быть полезны для уничтожения лейкозных стволовых клеток. Фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению, его соль или его пролекарство, могут также уничтожать лейкозные стволовые клетки с мутациями FLT3/ITD. Соответственно, такие фармацевтические композиции могут лечить острый миелоидный лейкоз, включая острый миелоидный лейкоз, вызванный лейкозными стволовыми клетками, имеющими одну или несколько мутаций FLT3/ITD.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут дополнительно содержать агент, оказывающий ингибирующее действие на FLT3, в дополнение к соединению, представленному формулой (I), его соли или его пролекарству, например, для усиления эффективности против лейкозных стволовых клеток, включая лейкозные стволовые клетки с мутациями Flt3/ITD.

Примеры агентов, обладающих ингибирующим действием на FLT3, используемых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, креноланиб, лестаутириниб (CER-701/KT5555), РКС412 (CGP41251), тандутиниб (MLN518/CT53518), сунитиниб (SU11248), сорафениб. (BA43-9006), линифаниб (ABT-869), довитиниб (CHIR-258/TKI-258), KW-2449, квизартиниб (AC220), довитиниб димолочная кислота,

кабозанитиб (XL-184), R406, TG101209, амуватиниб, и ЭНМД-2076.

Мутации ITD в FLT3 могут быть обнаружены и оценены путем выявления отличий от нормальных типов в месте мутации с помощью ПЦР, электрофореза, секвенирования, обнаружения с помощью антител (например, Вестерн-блоттинг или ИФА) или другими способами, в зависимости от необходимости. Можно оценить, что фармакологическая эффективность выше у лиц, у которых мутации ITD в FLT3 обнаружены в лейкозных стволовых клетках, по сравнению с лицами, у которых нормальный FLT3 обнаружен в лейкозных стволовых клетках. Когда фармакологическая эффективность оценивается как повышенная, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят индивидууму. Таким образом, можно достичь лечения, ингибирования и/или предотвращения рецидива острого миелоидного лейкоза.

Введение

Композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально (включая подкожно, внутримышечно, внутривенно и внутривожно), путем ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. В некоторых вариантах осуществления предлагаемые соединения или композиции можно вводить внутривенно и/или внутривентально. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления раскрытые способы включают пероральное или парентеральное введение любых двух или всех трех ингибиторов: ингибитора FLT3-ITD, ингибитора HCK и ингибитора BCL-2.

Термин «парентеральный», используемый в данном документе, включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутриглазную, интравитреальную, внутрисуставную, интрасиновиальную, интрастернальную, подоболочечную, внутривисцеральную, внутривентральную, внутриочаговую и внутричерепную инъекции или способы инфузии. Предпочтительно композиции вводят перорально, подкожно, внутривентально или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций по данному изобретению могут представлять собой водную или маслянистую суспензию. Эти суспензии могут быть составлены согласно методикам, известным в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих веществ и суспендирующих веществ. Стерильный препарат для инъекций также может находиться в виде стерильного раствора для инъекций или суспензии в нетоксичном парентерально-приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К приемлемым несущим средам и растворителям, которые можно использовать, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды.

Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению можно вводить перорально в любой приемлемой для перорального применения лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители

включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие вещества, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы полезные разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Когда водные суспензии необходимы для перорального применения, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими веществами. При желании можно добавить определенные подсластители, ароматизаторы или красящие вещества. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая пероральная композиция формулируется для немедленного высвобождения или длительного/замедленного высвобождения. В некоторых вариантах осуществления композиция подходит для буккального или подъязычного введения, включая таблетки, таблетки для рассасывания и пастилки. Соединение, раскрытое в данном документе, также может быть в микрокапсулированной форме.

Количество соединения, по настоящему изобретению которое можно комбинировать с материалами-носителями для получения композиции в разовой лекарственной форме, будет варьироваться в зависимости от субъекта, подвергаемого лечению и конкретного способа введения. В некоторых вариантах осуществления предлагаемые композиции составлены таким образом, что субъекту, получающему эти композиции, может вводиться доза соединения от около 0,01 до около 100 мг/кг массы тела/сутки. В других вариантах осуществления доза составляет от около 0,5 до около 100 мг/кг массы тела или от около 1 мг до около 1000 мг/дозу, примерно каждые 4-120 часов или в соответствии с требованиями конкретного лекарственного средства. Как правило, фармацевтические композиции по данному изобретению вводят от около 1 до около 6 раз в день.

В некоторых вариантах осуществления соединения составлено для перорального введения в дозе от около 5 мг/кг до около 10 мг/кг, предпочтительно в дозе около 7,5 мг/кг.

Следует также понимать, что конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного субъекта будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретно применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выделения, комбинацию лекарственных средств и мнение лечащего врача и степень тяжести конкретного заболевания, которое подвергается лечению. Количество соединения по настоящему изобретению в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

При улучшении состояния субъекта при необходимости может быть введена поддерживающая доза соединения, композиции или комбинации по настоящему изобретению. Впоследствии доза или частота введения, или и то, и другое, могут быть уменьшены в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное состояние, когда симптомы облегчаются до желаемого уровня. Субъектам, однако, может потребоваться периодическое лечение на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов заболевания.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и отдельно указаны для включения посредством ссылки. В случае конфликта данная заявка, включая любые определения в данном документе, будет иметь преимущественную силу.

ПРИМЕРЫ

Специалисты в данной области техники узнают или смогут установить, используя не более чем обычные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных процедур, вариантов осуществления, пунктов формулы изобретения и примеров, описанных в данном документе. Считалось, что такие эквиваленты входят в объем данного изобретения и охватываются прилагаемой формулой изобретения. Например, следует понимать, что модификации условий реакции с использованием признанных в данной области техники альтернатив и с использованием не более чем рутинных экспериментов входят в объем настоящей заявки.

Следующие примеры представлены для того, чтобы предоставить специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание того, как реализовать и использовать способы по изобретению, и не предназначены для ограничения объема того, что изобретатель(и) рассматривает(ют) как изобретение.

Если не указано иное, исходные материалы для описанных в данном документе экспериментов были получены из коммерческих источников или по известным методикам и использовались без дополнительной модификации.

Общие способы

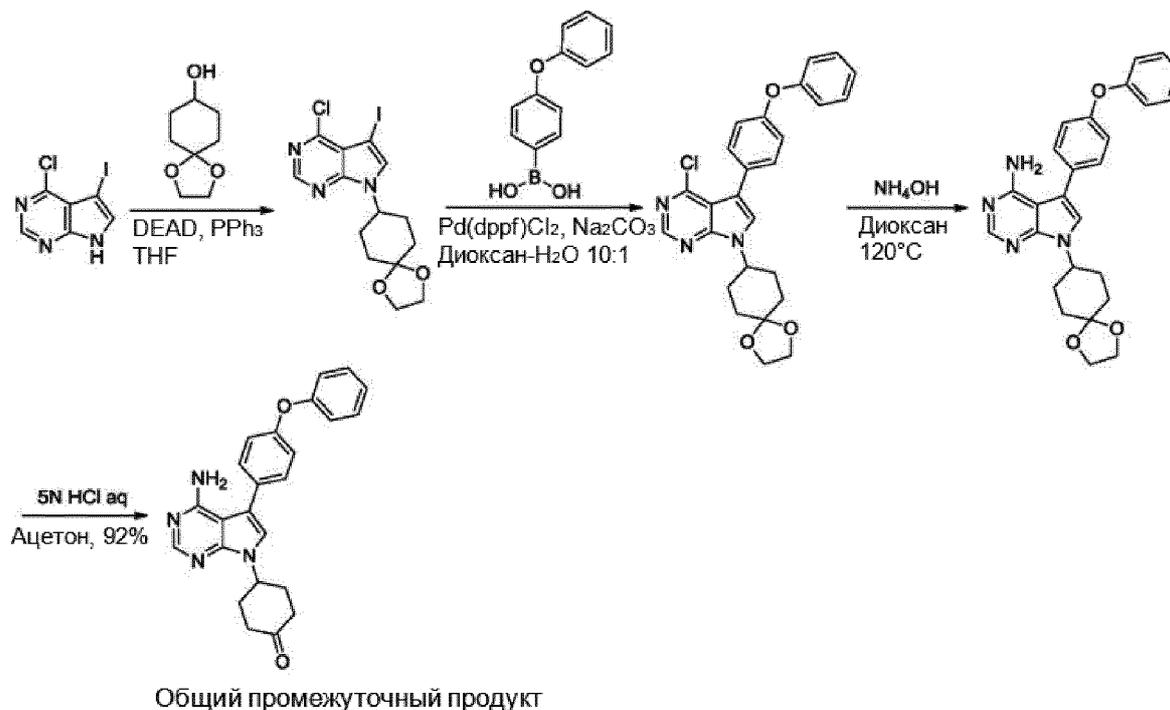
Соединения

Общие способы

Все растворители и реагенты получали из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки, если не указано иное. Спектры ЯМР получали на спектрометре Bruker Neo 400M, работающем на частоте 400 МГц. Химические сдвиги представлены в частях на миллион (δ) от резонанса тетраметилсилана в указанном растворителе. ЖХ-Масс спектры снимали на одноквадрупольном масс-спектрометре Agilent 1260-6125B с использованием колонки Welch Biomate (C18, 2,7 мкм, 4,6*50 мм), элюируя смесью растворителей А (АЦН с 0,05% FA) и В (вода с 0,05% FA) с использованием градиентного элюирования. Детекцию проводили с помощью DAD (254 нм и 210 нм). Ионизацию проводили ИЭР. Спектры анализировали с использованием программного обеспечения Chemstation. Аналитическую ВЭЖХ проводили на системе Waters ARC либо в кислотосодержащих условиях на колонке YMC Pack Pro (C18 S-3 мкм, 12 нм, 150*2,0 мм), элюируя смесью растворителей А (АЦН с 0,05% FA) и В. (вода с 0,05% FA); или в условиях содержания основания на колонке Agilent Poroshell HPL C18 (2,7 мкм, 2,1*150 мм), элюируя смесью растворителей С (вода с 0,1% NH₄OH) и D (АЦН с 0,1% NH₄OH) с использованием градиентного элюирования. Детекцию проводили с помощью DAD (254 нм и 210 нм). Препаративную ВЭЖХ проводили на системе Waters AutoP,

соединенной с одноквадропольным масс-спектрометром, с использованием колонки Welch C18 (5 мкм, 25*150 мм), элюируя смесью растворителей А и В. Флэш-хроматографию проводили на системе Biotage Isolera Prime с использованием флэш-колонок Welch WelFlash (40-63 мкм) элюируя смесью растворителей, как указано в экспериментальных методиках.

4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексанон



4-хлор-5-йод-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин

DEAD (170 мл, 1,07 моль) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси Ph_3P (285,1 г, 1,07 моль) и ТГФ (3,12 л) при охлаждении на ледяной бане. После реакцию смесь нагревали до комнатной температуры. Раствор 4-дихлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (100 г, 0,36 моль) и 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ола (170 г, 1,07 моль) в ТГФ (1,2 л) добавляли по каплям в течение 60 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. ТСХ (ЭА:ПЭ=1:4) показала полное израсходование исходного материала. Растворитель выпаривали в вакууме. К остатку добавляли ЭА (1,78 л), и твердое вещество собирали фильтрованием. Твердое вещество промывали ЭА (300 мл) и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (139,8 г, выход 92,7%). ЖХМС: расчетная точная масса=419,0, найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=420,0; ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ м.д.: 8,64 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 4,70-4,80 (м, 1H), 3,88-3,95 (м, 4H), 2,08-2,17 (м, 2H), 1,88-1,96 (м, 2H), 1,70-1,84 (м, 4H).

4-дихлор-5-(4-феноксифенил)-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин

Реакционную смесь 4-дихлор-5-йод-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-7Н-

пирроло[2,3-d]пиримидина (60 г, 143 ммоль), (4-феноксифенил)бороновой кислоты (60 г, 286 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (10 г, 14,3 ммоль) и Na₂CO₃ (45 г, 429 ммоль) в (2,5 л) смеси диоксан-Н₂O (10:1) нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 часов. ТСХ (ПЭ:ЭА=4:1) показала полное израсходование исходного материала. Растворитель выпаривали в вакууме. Остаток экстрагировали ДХМ (500 мл × 2). Объединенный органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (ЭА:ПЭ=1:4) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (42,0 г, выход 66%). ЖХМС: расчетная точная масса=461,1, найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=462,2; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д: 8,66 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,54-7,56 (м, 2H), 7,41-7,45 (м, 2H), 7,03-7,21 (м, 5H), 4,78-4,87 (м, 1H), 3,89-3,96 (м, 4H), 2,12-2,26 (м, 2H), 1,94-2,02 (м, 2H), 1,74-1,88 (м, 4H).

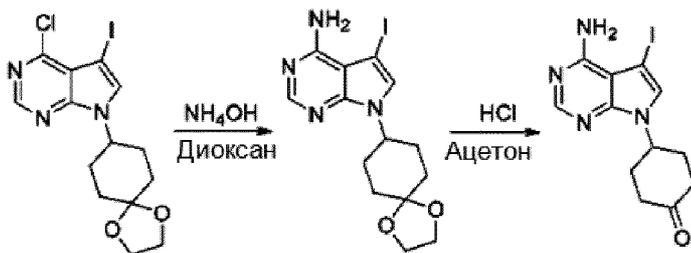
5-(4-феноксифенил)-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

Реакционную смесь 4-дихлор-5-(4-феноксифенил)-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (20,3 г, 43,9 ммоль), NH₄OH (200 мл) и диоксана (200 мл) перемешивали при 120 °С в реакторе высокого давления в течение 48 часов. Твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (10 г, выход 51,5%). ЖХМС: расчетная точная масса=442,2, найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=443,2.

4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексанон

Реакционную смесь 5-(4-феноксифенил)-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (10 г, 22,6 ммоль), HCl (6 Н, 160 мл), ацетона (160 мл) и ТГФ (36 мл) перемешивали при 40°C в течение 2 часов. При охлаждении на ледяной бане к смеси добавляли NaOH (1M, 980 мл) до pH 8. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (7,6 г, выход 84,4%). ЖХМС: расчетная точная масса=398,2, найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=399,2; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д: 8,17 (с, 1H), 7,40-7,47 (м, 5H), 7,08-7,17 (м, 5H), 6,12 (уш.с, 2H), 5,18 (с, 1H), 2,73-2,78 (м, 2H), 2,28-2,40 (м, 4H), 2,15-2,25 (м, 2H).

5-йод-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



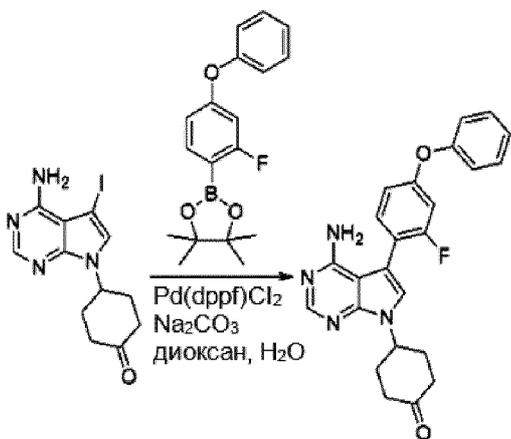
5-йод-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

Смесь 4-хлор-5-йод-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидина (13 г, 31 ммоль), NH₄OH (200 мл) и диоксана (200 мл) перемешивали в течение 48 часов при 120 °С в автоклаве высокого давления. ТСХ (MeOH:ДХМ=1:20) показала полное израсходование исходного материала. Указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества собирали фильтрованием с последующей сушкой при пониженном давлении (11,6 г, выход 93%). ЖХМС: расчетная точная масса=400,0, найденная [M+H]⁺ (ИЭР+)=401,0.

5-йод-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

Смесь 5-йод-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (11,6 г, 29 ммоль), 6М HCl (160 мл), ацетона (160 мл) и ТГФ (38 мл) перемешивали в течение 2 часов при 40°С. ТСХ (ЭА:ПЭ=1:3) показала полное израсходование исходного материала. К смеси добавляли раствор NaOH (980 мл, 1 моль/л) до pH 8,0 (при охлаждении льдом). Указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества собирали фильтрованием с последующей сушкой при пониженном давлении (7,6 г, выход 73%). ЖХМС: расчетная точная масса=356,0, найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=357,0; ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д: 8,12 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,65 (уш.с, 2H), 5,10 (с, 1H), 2,68-2,74 (м, 2H), 2,23-2,30 (м, 4H), 2,09-2,14 (м, 2H).

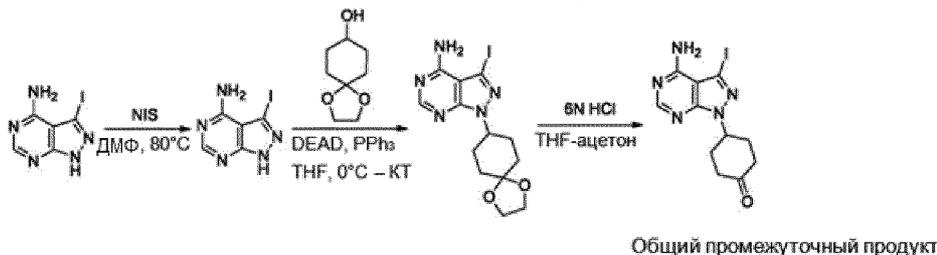
4-(4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексанон



4-(4-Амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексанон

Раствор 4-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексанона (300 мг, 0,84 ммоль), 2-(2-фтор-4-феноксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (344,0 мг, 1,10 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (123,3 мг, 0,17 ммоль) и карбоната натрия (178,6 мг, 1,65 ммоль) в смеси диоксан-вода (11 мл, 10:1) перемешивали при 90°С в атмосфере азота в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и концентрировали для очистки флэш-хроматографией (ДХМ:MeOH=20:1) с получением коричневого масла (400 мг, выход 114,6%, чистота ~80%). ЖХМС: расчетная точная масса=416,2; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=417,0.

4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанон



3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

NIS (1,99 кг, 8,88 моль) добавляли тремя порциями к смеси 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (1,0 кг, 7,4 моль) в ДМФ (6 л). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную охлаждали до комнатной температуры и осаждали. Твердое вещество отфильтровывали и промывали EtOAc (12 л). Твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (1,58 кг). ЖХМС: расчетная точная масса=260,9; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=262,2; 1H NMR (ДМСО- d_6) δ ppm: 8,18 (с, 1H).

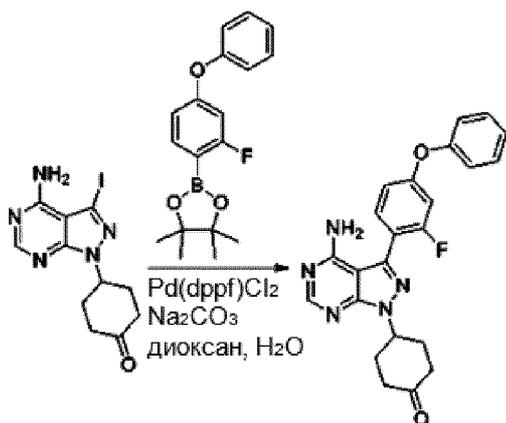
3-йод-1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

К охлажденной на ледяной бане суспензии 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (400 г, 1,53 моль) в ТГФ (5,5 л) добавляли 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ол (480 г, 3,06 моль), PPh_3 (600 г, 2,3 моль) с последующим добавлением по каплям DEAD (400 г, 3 моль) в течение 4 часов. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и контролировали с помощью ЖХМС до полного превращения исходного материала. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт промывали ТГФ (400 мл), а затем EtOAc (4 л), с получением продукта (380 г, выход 62%). ЖХ-МС: расчетная точная масса=401,0; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=401,9; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д: 8,19 (с, 1H) 4,64-4,79 (м, 1H) 3,85-3,96 (м, 4H) 2,09-2,23 (м, 2H) 1,66-1,90 (м, 6H).

4-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанон

К суспензии 3-йод-1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (660 г, 1,64 моль) в ТГФ (1,2 л) и ацетоне (6 л) добавляли 6 N HCl (6 л, 36 моль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 часа. Нейтрализовали 7,5 N водным раствором NaOH. После фильтрации собирали твердый продукт (350 г) и использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: расчетная точная масса=357,0; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=357,8; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д: 8,23 (с, 1H) 5,10-5,23 (м, 1H) 2,61-2,76 (м, 2H) 2,25-2,40 (м, 5H) 2,14-2,23 (м, 2H).

4-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексан-1-он



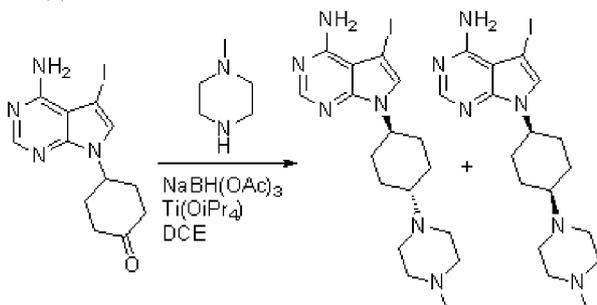
4-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексан-1-он

В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 4-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанон (3 г, 8,4 ммоль), 2-(2-фтор-4-феноксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (3,16 г, 10,08 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (614 мг, 0,84 ммоль), Na₂CO₃ (3,6 г, 33,5 ммоль), 30 мл диоксана-воды (9-1, 20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85 °С в атмосфере N₂ в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (MeOH в ДХМ, 0-5%) с получением продукта в виде твердого красного вещества (2,5 г, выход 71,3%), который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: расчетная точная масса=417,16; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=418,15.

5-йод-7-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

и

5-йод-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



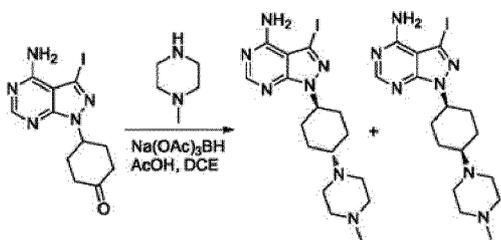
Смесь 5-йод-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (6,3 г, 17,7 ммоль), 1-метилпиперазина (11,71 г, 106,2 ммоль), AcOH (0,63 мл, 10,62 ммоль), молекулярных сит в (50 мл) ДХМ перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. К смеси добавляли NaCNBH₃ (2,21 г, 35,4 ммоль). Затем смесь перемешивали при 50 °С в течение 4 часов. ТСХ (MeOH:ДХМ=1:15) показала полное израсходование исходного материала. Растворитель выпаривали в вакууме. Остаток экстрагировали ДХМ

(250 мл × 2). Объединенный органический слой промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (ДХМ:MeOH=10:1) с получением 5-йод-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (4,3 г, выход 55,3%) вместе с цис-изомером. Аналитические данные для транс-изомера: ЖХМС: расчетная точная масса=440,1, найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=441,1; ¹H NMR (ДМСО-d₆) δ мд: 8,08 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,58 (уш.с., 2H), 4,47 (с, 1H), 2,35 (уш.с, 4H), 2,16 (с, 3H), 1,81-1,90 (м, 6H), 1,38-1,44 (м, 2H).

5-йод-7-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

и

5-йод-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



Промежуточный продукт

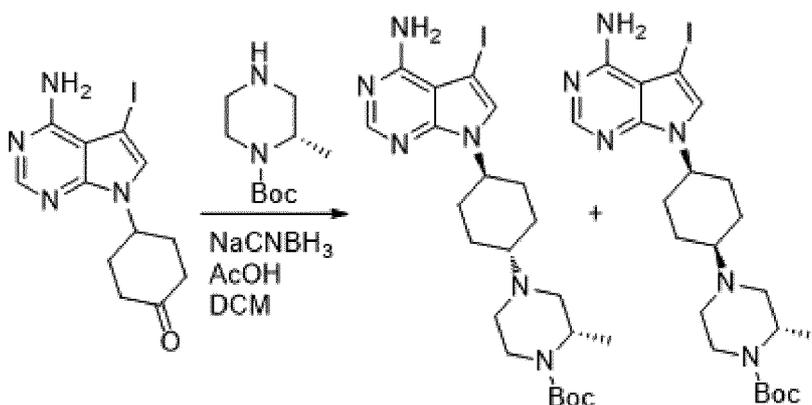
5-йод-7-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

Раствор 4-(4-амино-3-йод-1H-пирроло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанона (700 мг, 1,96 ммоль), 1-метилпиперазина (0,65 мл, 11,76 ммоль), уксусной кислоты (0,1 мл, 1,96 ммоль) и молекулярных сит (2,0 г) в 1,2-дихлорэтаноле (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,2 г, 11,76 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 16 часов при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (150 мл) и дихлорметан (150 мл), затем к ней добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (120 мл) и смесь разделяли. Органический слой промывали соляным раствором (120 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали для очистки флэш-хроматографией (ДХМ:MeOH=10:1) с получением 5-йод-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина в виде белого твердого вещества (530 мг, выход 61,6%) вместе с соответствующим цис-изомером. Аналитические данные для транс-изомера: ЖХМС: расчетная точная масса=440,1; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=442,1.

(S)-трет-бутил-4-((транс)-4-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

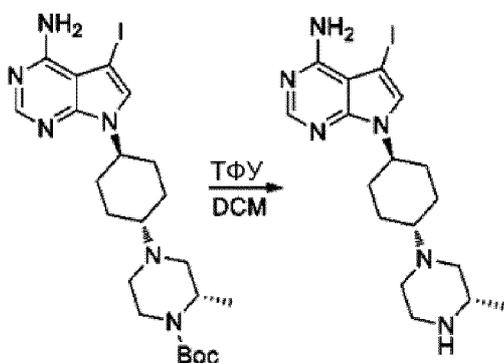
и

(S)-трет-бутил-4-((цис)-4-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору соединения 4-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)циклогексанола (1 г, 2,8 ммоль), (*S*)-трет-бутил 2-метилпиперазин-1-карбоксилата (3,36 г, 16,8 ммоль) и AcOH (0,1 мл) в ДХМ (70 мл) добавляли NaBH₃CN (1 г, 16,8 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (150 мл) и водой. Объединенный органический слой промывали водным раствором NH₄Cl (150 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (ДХМ:MeOH=20:1) с получением смеси двух указанных в заголовке соединений (2 г), которую использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: расчетная точная масса=540,17, найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=541,1.

5-йод-7-((транс)-4-((*S*)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин

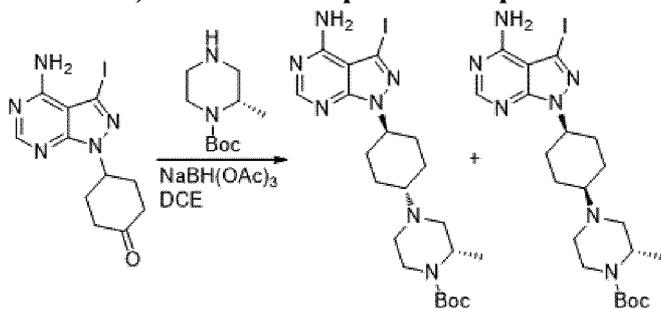


К раствору (*S*)-трет-бутил 4-((транс)-4-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)циклогексил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (1,0 г, 1,85 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли ТФУ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часов. Смесь упаривали и очищали колоночной флэш-хроматографией (MeOH в ДХМ, градиент от 1 до 10%) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-белого твердого вещества (690 мг, выход 85%).

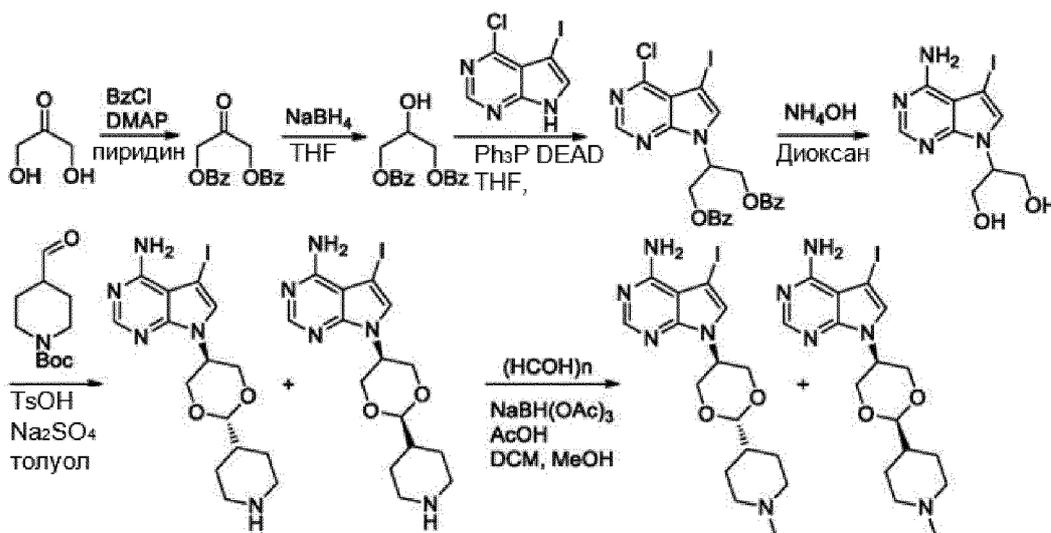
(*S*)-трет-бутил-4-((транс)-4-(4-амино-3-йод-1Н-пироло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)циклогексил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

и

(*S*)-трет-бутил-4-((цис)-4-(4-амино-3-йод-1Н-пироло[3,4-*d*]пиримидин-1-

ил)циклогексил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

Смесь 4-(4-амино-3-йод-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанона (2,5 г, 7 ммоль) и трет-бутил(S)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (4,2 г, 21 ммоль) в ДХЭ (50 мл) перемешивали при 55 °С в атмосфере N₂ в течение 90 мин. После охлаждения до комнатной температуры порциями добавляли NaBH(OAc)₃ (2076 мг, 9,8 ммоль), смесь перемешивали при 55 °С в атмосфере N₂ в течение 90 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС до полного израсходования исходного материала. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (0-30% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,4 г, выход 36%). ЖХМС: Расчетная точная масса=541,17; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=541,82.

5-йод-7-((транс)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-диоксан-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин**и 5-йод-7-((цис)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-диоксан-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин**

Общий промежуточный продукт

2-оксопропан-1,3-диилдобензоат

К охлажденному на ледяной бане перемешиваемому раствору 1,3-дигидроксипропан-2-она (30 г, 333 ммоль), ДМАП (2,1 г, 16,65 ммоль) в пиридине (133 мл)

добавляли по каплям бензоилхлорид (85 мл, 732 ммоль), а затем пиридин (120 мл). После добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в HCl (6M, 580 мл) при 0 °С. Смесь фильтровали, промывали водой (150 мл x 2). Остаток суспендировали в MeOH (400 мл), фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (64,6 г, выход 65%).

2-гидроксипропан-1,3-диилдибензоат

К охлажденному на ледяной бане перемешиваемому раствору 2-оксопропан-1,3-диилдибензоата (15 г, 50 ммоль) в ТГФ (150 мл) порциями добавляли NaBH₄ (2,3 г, 60 ммоль). После добавления смесь перемешивали при 0°С в течение 30 минут. Реакцию гасили раствором NH₄Cl и упаривали. Остаток разбавляли ЭА (200 мл), промывали водой (80 мл) и соляным раствором (80 мл), сушили и концентрировали в вакууме и очищали колоночной флэш-хроматографией (ЭА в ПЭ, градиент от 0 до 20%) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (9,02 г, выход 60%).

2-(4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пропан-1,3-диилдибензоат

К охлажденному на ледяной бане раствору PPh₃ (15,5 г, 59,04 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли DEAD (10,3 г, 59,04 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре. К смеси добавляли раствор 2-гидроксипропан-1,3-диилдибензоата (7,7 г, 25,6 ммоль), 4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (5,5 г, 19,68 ммоль) в ТГФ (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь упаривали. Остаток разбавляли ЭА (30 мл), фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме и очищали колоночной флэш-хроматографией (ЭА в ПЭ, градиент от 0 до 40%) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (7,1 г, выход 64%). ЖХМС: расчетная точная масса: 561,0, найденная: [M+H]⁺ (ИЭР)=561,9; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д.: 8,61 (с, 1H), 7,90 (м, 4H), 7,52-7,66 (м, 3H), 7,37-7,48 (м, 4H), 5,66 (м, 1H), 4,77-4,99 (м, 4H).

2-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пропан-1,3-диол

Раствор 2-(4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пропан-1,3-диилдибензоата (4,0 г, 7,12 ммоль) в диоксане (50 мл) и концентрированный водный раствор аммиака (50 мл) нагревали в сосуде под давлением при 120°С в течение 18 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель отгоняли в вакууме с получением твердого желтого вещества. Твердое желтое вещество суспендировали в воде (15 мл), фильтровали и промывали водой (5 мл) с получением белого твердого вещества. Твердое белое вещество суспендировали в MeOH (15 мл), фильтровали и промывали MeOH (5 мл) с получением белого твердого вещества (2,0 г, выход 80%). ЖХМС: расчетная точная масса: 334,0, найденная: [M+H]⁺ (ИЭР)=334,5.

5-йод-7-((транс)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-диоксан-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

и

5-йод-7-((цис)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-диоксан-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

Раствор 2-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пропан-1,3-диола (1,9 г, 5,69 ммоль), трет-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилата (15,8 г, 73,93 ммоль), TsOH-H₂O (14,1 г, 73,93 ммоль) и Na₂SO₄ (40,4 г, 284,34 ммоль) в толуоле (250 мл) перемешивали при 110°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли раствор Na₂CO₃ и перемешивали в течение 15 минут. Смесь концентрировали. Твердое вещество суспендировали в ДХМ/MeOH (об/об= 1:10, 400 мл), фильтровали, упаривали и очищали колоночной флэш-хроматографией (MeOH в ДХМ, градиент от 0 до 10%) с получением желтого твердого вещества (880 мг, выход 36%). ЖХ-МС: расчетная точная масса: 429,1, найденная: [M+H]⁺ (ИЭР)=429,6.

5-йод-7-((транс)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-диоксан-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

и

5-йод-7-((цис)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-диоксан-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

Раствор 5-йод-7-((2г,5г)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-диоксан-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (880 мг, 2,05 ммоль), формальдегида (369 мг, 12,3 ммоль) и уксусной кислоты (0,5 мл) в ДХМ/MeOH (об/об=1:2, 45 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли NaBH(OAc)₃ (3,9 г, 18,45 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов к смеси добавляли воду (100 мл) и ДХМ (400 мл), а затем насыщенный раствор NaHCO₃ (200 мл). Органический слой промывали соляным раствором (80 мл), сушили над Na₂SO₄, упаривали и очищали колоночной флэш-хроматографией (MeOH в ДХМ, градиент от 0 до 10%) с получением смеси указанных в заголовке соединений в виде желтого твердого вещества (460 мг, выход 51%). ЖХМС: расчетная точная масса: 443,1, найденная: [M+H]⁺ (ИЭР)=443,6; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д.: 8,22 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 5,70 (уш. с, 2H), 4,72-4,81 (м, 1H), 4,51 (м, 1H), 4,15-4,27 (м, 4H), 3,11 (д, J=10,4 Гц, 2H), 2,40-2,52 (м, 4H), 2,10-2,25 (м, 2H), 1,86-1,96 (м, 2H), 1,55-1,81 (м, 2H).

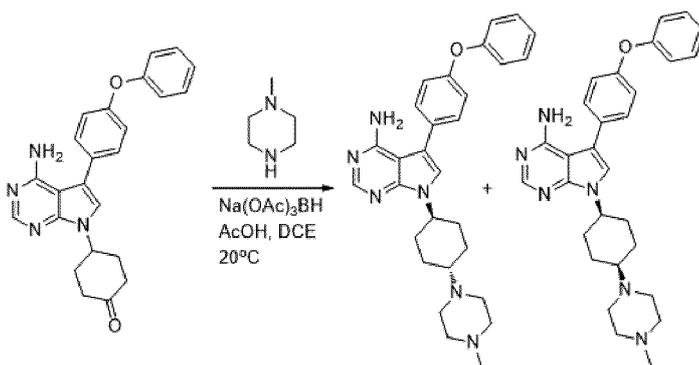
ПРИМЕР 1

7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

и

ПРИМЕР 2

7-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

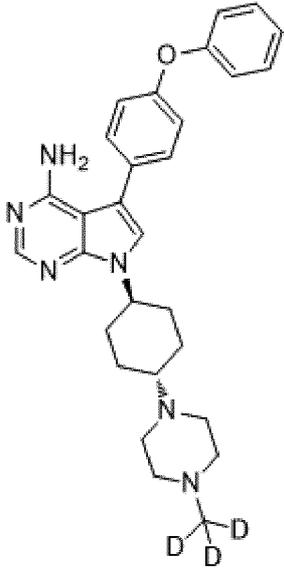
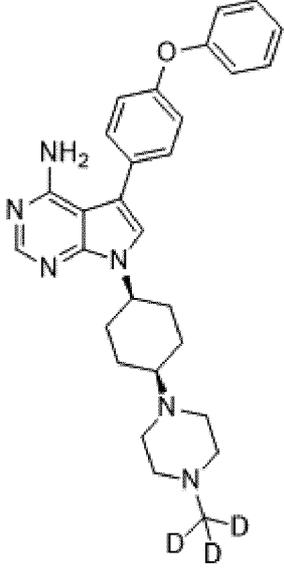
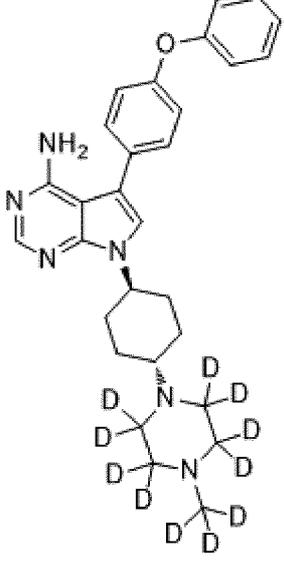


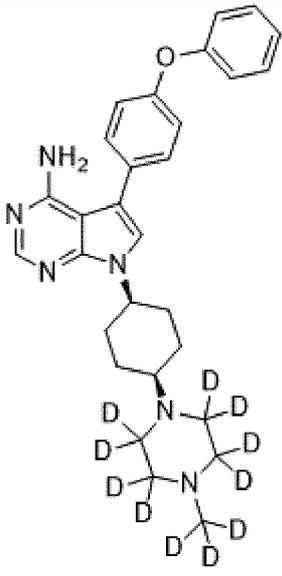
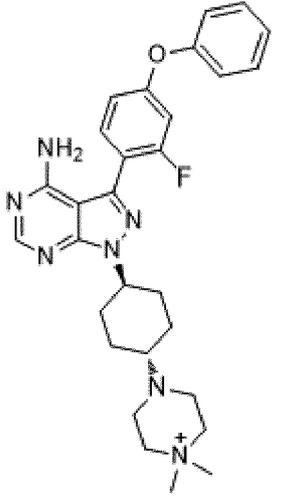
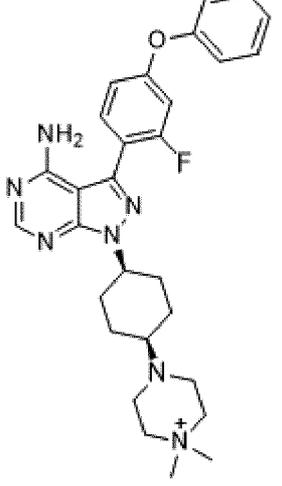
Раствор 4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексанона (500 мг, 1,25 ммоль), 1-метилпиперазина (0,4 мл, 3,76 ммоль), уксусной кислоты (0,2 мл, 1,88 ммоль) и молекулярных сит (1,0 г) в 1,2-дихлорэтано (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (398 мг, 1,88 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 16 часов при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (100 мл) и дихлорметан (100 мл), затем к ней добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл), и смесь разделяли. Органический слой промывали соляным раствором (60 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали для очистки флэш-хроматографией (ДХМ:МеОН=10:1) с получением 7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (100 мг, выход 16,5%). ЖХМС: расчетная точная масса=482,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=483,3; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д.: 8,34 (с, 1H), 7,36-7,48 (м, 4H), 7,15-7,20 (м, 1H), 7,07-7,13 (м, 4H), 7,02 (с, 1H), 5,18 (уш. с., 2H), 4,70 (тт, J=12,1, 3,8 Гц, 1H), 2,76 (уш. с, 4H), 2,63 (уш. с, 2H), 2,49-2,60 (м, 2H), 2,36-2,45 (м, 3H), 2,21-2,33 (м, 2H), 2,13 (д, J=12,6 Гц, 2H), 1,76-1,92 (м, 2H), 1,57-1,69 (м, 2H).

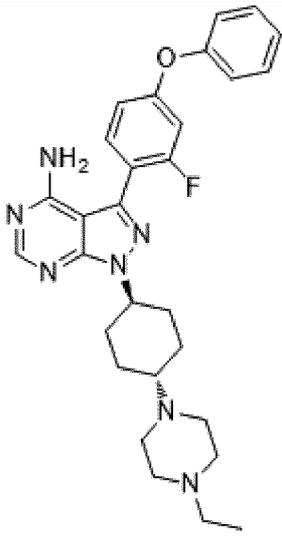
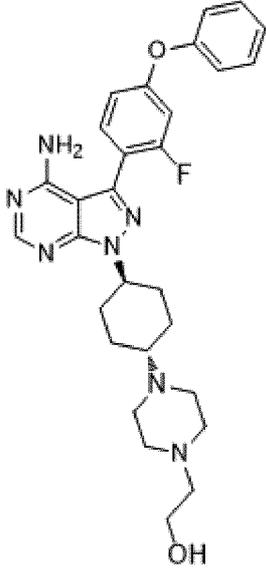
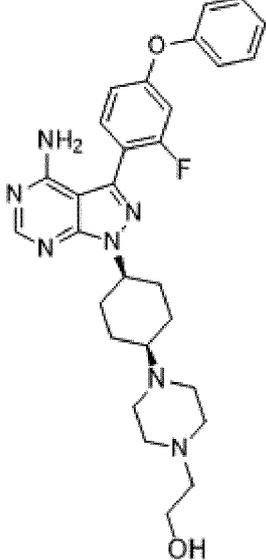
Данные для 7-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (80 мг, 13,2%) ЖХМС: расчетная точная масса=482,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=483,3; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д.: 8,29-8,40 (м, 1H), 7,45-7,54 (м, 2H), 7,36 -7,45 (м, 2H), 7,17 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,07-7,15 (м, 5H), 5,13 (с, 2H), 4,80-4,90 (м, 1H), 2,58-2,73 (м, 7H), 2,30-2,41 (м, 4H), 2,16-2,28 (м, 5H), 1,86 (дд, J=8,6, 3,8 Гц, 2H), 1,68 (т, J=13,7 Гц, 2H).

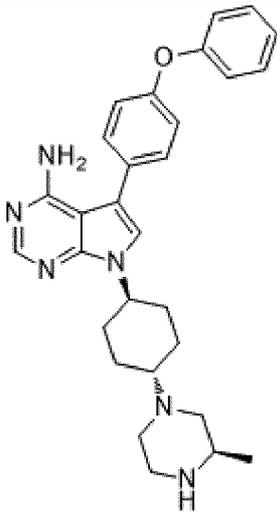
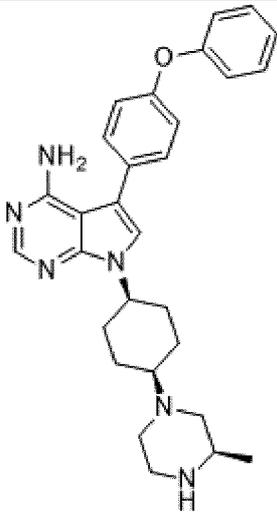
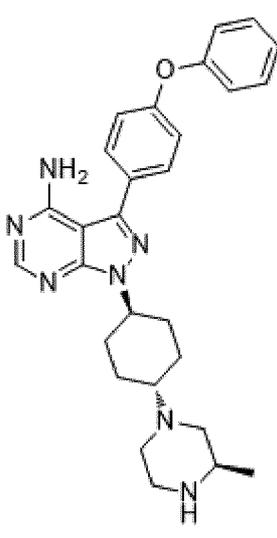
Используя аналогичные методики, можно получить следующие соединения:

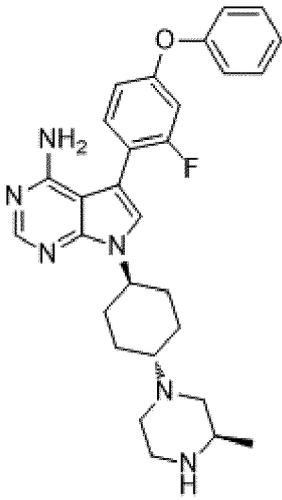
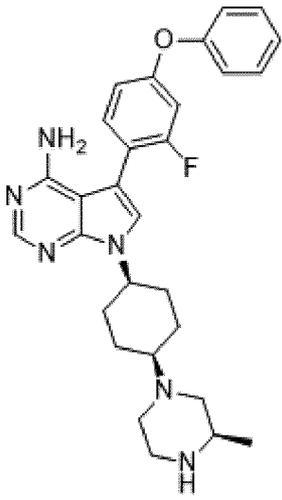
Структура	Название	ЖХМС и ЯМР
-----------	----------	------------

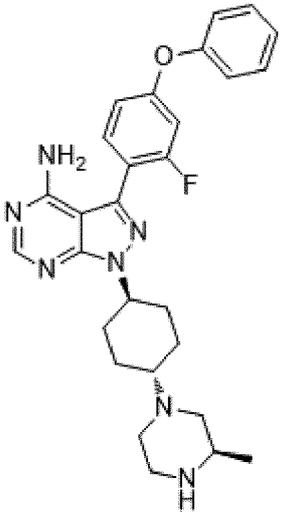
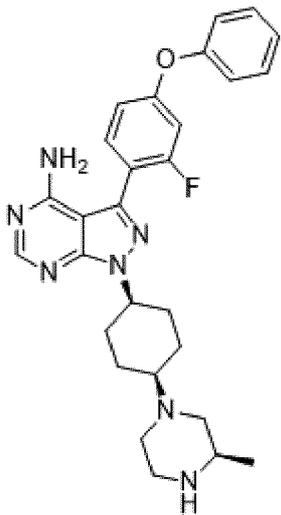
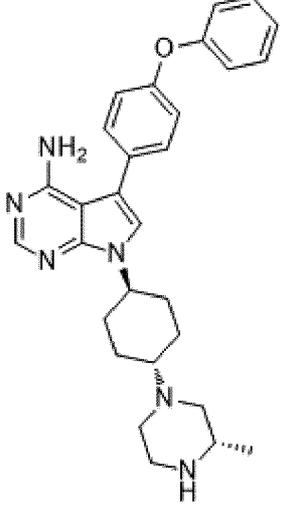
	<p>ПРИМЕР 3 7-((транс)-4-(4-(тридейтериометил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=485,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=486,3; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д.: 8,32 (с, 1H), 7,34-7,50 (м, 4H), 7,15 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,1, 5,6 Гц, 4H), 6,98 (с, 1H), 5,13 (уш. с, 2H), 4,68 (т, J=11,9 Гц, 1H), 2,91 (уш. с, 7H), 2,62 (уш. с, 1H), 2,19-2,29 (м, 2H), 2,15 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,99-2,07 (м, 1H), 1,79-1,93 (м, 2H), 1,63 (к, J=11,3 Гц, 2H).</p>
	<p>ПРИМЕР 4 7-((цис)-4-(4-(тридейтериометил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=485,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=486,3; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д.: 10,88 (уш. с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,34-7,44 (м, 4H), 7,15-7,21 (м, 1H), 7,04-7,14 (м, 4H), 5,85 (уш. с, 1H), 4,96 (уш. с, 1H), 3,52-4,05 (м, 8H), 3,33 (уш. с, 1H), 2,28-2,52 (м, 4H), 1,94-2,16 (м, 4H).</p>
	<p>ПРИМЕР 5 7-((транс)-4-(4-d³-метил-d⁸-пиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=493,4; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=494,4; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,14 (с, 1H), 7,30-7,54 (м, 5H), 6,97-7,24 (м, 5H), 5,98 (уш. с, 1H), 4,57 (уш. с., 1H), 3,18 (уш. с., 1H), 1,89-2,17 (м, 6H), 1,57 (уш. с., 2H).</p>

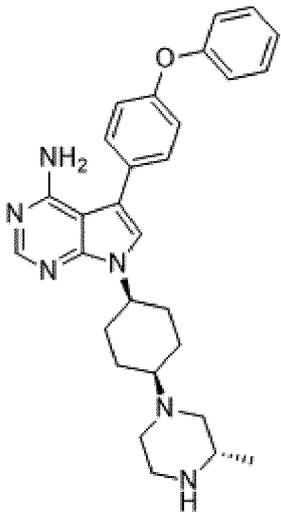
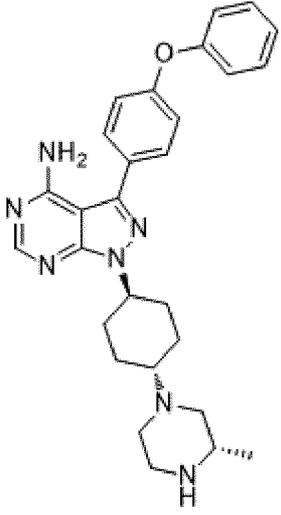
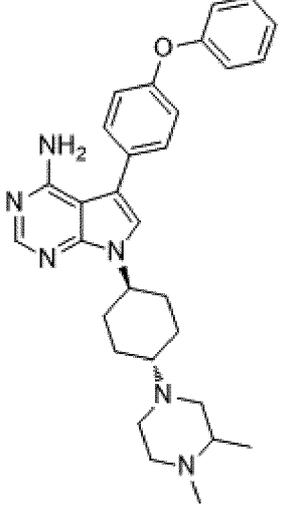
	<p>ПРИМЕР 6 7-((цис)-4-(4-d3-метил-d8-пиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=493,4; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=494,4; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 7,48 (д, J=7,8 Гц, 3H), 7,40 (д, J=7,8 Гц, 2H), 6,96-7,22 (м, 5H), 5,93 (уш. с., 2H), 4,71 (уш. с., 1H), 2,03-2,20 (м, 4H), 1,59-1,75 (м, 4H).</p>
	<p>ПРИМЕР 7 4-((транс)-4-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-1,1-диметилпиперазин-1-ий</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=516,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=517,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,32 (с, 1H) 7,44-7,56 (м, 3H) 7,24 (т, J=7,38 Гц, 1H) 7,15-7,21 (м, 2H) 6,99-7,06 (м, 1H) 6,95 (д, J=8,88 Гц, 1H) 4,73 (уш. с, 1H) 3,49-3,61 (м, 3H) 3,17 (с, 6H) 2,06 (уш. с., 6 H) 1,60 (уш. с., 2 H).</p>
	<p>ПРИМЕР 8 4-((цис)-4-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-1,1-диметилпиперазин-1-ий</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,32 (уш. с, 1H), 7,40-7,61 (м, 3H), 7,25 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,04 (дд, J=11,2, 2,3 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 4,87 (уш. с, 1H), 3,50 (уш. с, 5H), 3,14 (уш.с., 6H), 2,33 (уш.с., 1H), 2,25 (уш.с., 2H), 2,05 (уш.с., 2H), 1,80 (уш.с., 4H).</p>

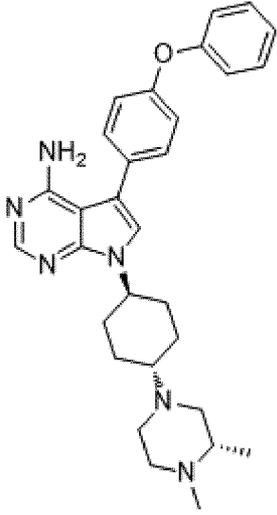
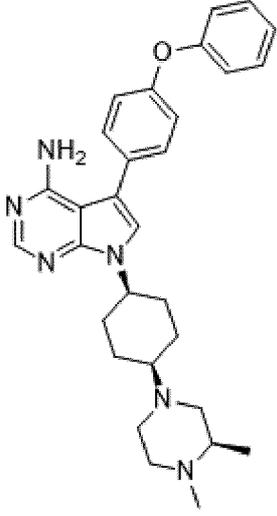
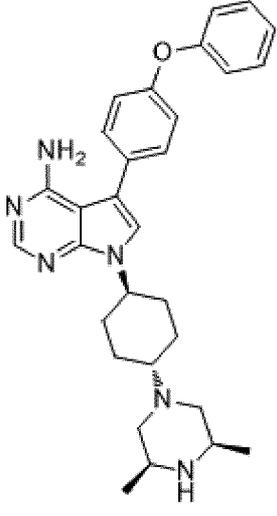
	<p>ПРИМЕР 9</p> <p>1-((транс)-4-(4-этилпиперазин-1-ил)циклогексил)-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=515,28; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=516,29; 1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ 8,27 (с, 1H), 7,45-7,54 (м, 3H), 7,24 (т, 7,41 Гц, 1H), 7,18 (д, 7,6 Гц, 2H), 7,03 (дд, $J=11,2, 2,3$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=8,5, 2,3$ Гц, 1H), 4,74 (с, 1H), 3,14 (м, 6H), 2,09 (м, 7H), 1,59-1,72 (м, 5H), 0,97 (т, 7,5 Гц, 3H).</p>
	<p>ПРИМЕР 10</p> <p>2-(4-((транс)-4-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)пиперазин-1-ил)этанол</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=531,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=532,1; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д.: 8,31 (с, 1H) 7,56 (т, $J=8,51$ Гц, 1H) 7,43-7,51 (м, 2H) 7,22-7,29 (м, 1H) 7,16-7,22 (м, 2H) 7,04 (дд, $J=11,26, 2,38$ Гц, 1H) 6,96 (дд, $J=8,51, 2,25$ Гц, 1H) 4,92 (уш. с., 1H) 3,72 (т, $J=5,13$ Гц, 2H) 3,57 (уш. с., 2H) 3,17 (уш. с., 3H) 2,33 (уш. с., 2H) 1,98-2,11 (м, 2H) 1,88 (уш. с., 4H).</p>
	<p>ПРИМЕР 11</p> <p>2-(4-((цис)-4-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)пиперазин-1-ил)этанол</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=531,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=532,1; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д.: 8,25-8,31 (м, 1H) 7,44-7,56 (м, 3H) 7,21-7,27 (м, 1H) 7,19 (дд, $J=8,57, 1,06$ Гц, 2H) 7,03 (дд, $J=11,19, 2,44$ Гц, 1H) 6,95 (дд, $J=8,50, 2,25$ Гц, 1H) 4,75 (уш. с., 1H) 3,72 (т, $J=4,88$ Гц, 2H) 3,58 (уш. с, 2H) 3,51 (уш. с, 1H) 3,15 (уш. с, 4H) 2,10 (д, $J=7,00$ Гц, 6H) 1,69 (уш. с., 2H).</p>

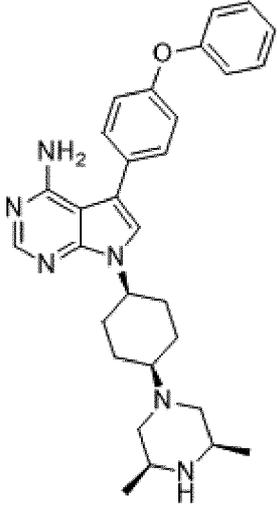
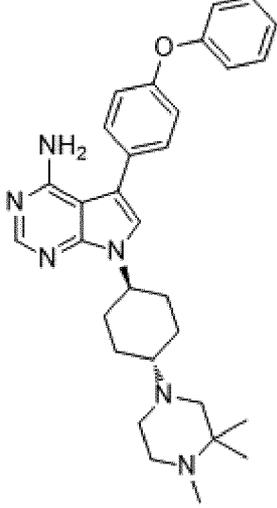
	<p>ПРИМЕР 12</p> <p>7-((транс)-4-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=482,28, найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=483,2; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,44 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,41-7,50 (м, 4H), 7,08-7,19 (м, 5H), 4,82 (с, 1H), 3,30-3,60 (м, 2H), 2,05-2,25 (м, 4H), 1,70 (уш.с., 3H), 1,24 (с, 4H).</p>
	<p>ПРИМЕР 13</p> <p>7-((цис)-4-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=482,28, найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=483,2; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,49 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,41-7,50 (м, 4H), 7,10-7,20 (м, 5H), 4,71 (с, 1H), 3,58-3,66 (м, 4H), 2,01-2,18 (м, 5H), 1,80 (уш.с., 3H), 1,28 (с, 3H).</p>
	<p>ПРИМЕР 14</p> <p>1-((транс)-4-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса: 477; найденная [M+H]⁺(ИЭР)=478; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,30 (д, J=107,8 Гц, 2H), 8,36 (с, 1H), 7,70-7,61 (м, 2H), 7,49-7,41 (м, 2H), 7,20 (дд, J=11,7, 4,2 Гц, 1H), 7,15 (ддд, J=9,4, 7,6, 1,3 Гц, 4H), 4,83-4,72 (м, 1H), 3,42-2,91 (м, 8H), 2,27-2,03 (м, 6H), 1,79 (с, 2H), 1,29 (д, J=6,5 Гц, 3H).</p>

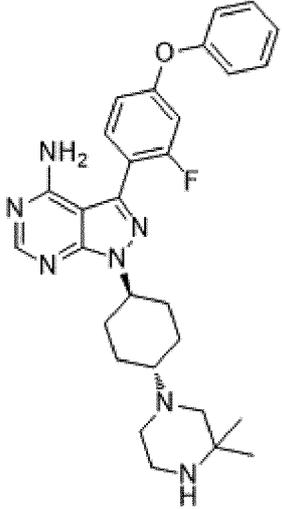
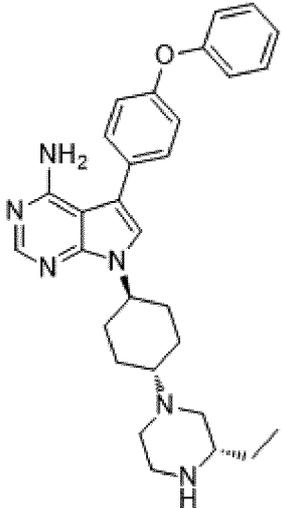
	<p>ПРИМЕР 15</p> <p>5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7-((транс)-4-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=500,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=501,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,38 (с, 1Н) 7,70 (с, 1Н) 7,39-7,52 (м, 4Н) 7,23 (т, J=7,38 Гц, 1Н) 7,16 (д, J=7,75 Гц, 2Н) 7,03 (дд, J=11,26, 2,38 Гц, 1Н) 6,93 (дд, J=8,44, 2,19 Гц, 1Н) 4,61-4,68 (м, 1Н) 3,79 (м, 1Н) 3,42-3,49 (м, 3Н) 3,10-3,16 (м, 2Н) 2,09 (с, 3Н) 1,90-2,07 (м, 2Н) 1,68 (уш. с., 2Н) 1,24 (д, J=6,13 Гц, 4Н).</p>
	<p>ПРИМЕР 16</p> <p>5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7-((цис)-4-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=500,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=501,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,43 (уш. с, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,39-7,51 (м, 3Н), 7,23 (т, J=7,4 Гц, 1Н), 7,15 (дд, J=8,6, 0,9 Гц, 2Н), 7,04 (дд, J=11,1, 2,3 Гц, 1Н), 6,93 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1Н), 4,82 (уш. с., 1Н), 3,41 (уш.с., 2Н), 2,04-2,17 (м, 7Н), 1,76 (уш.с, 4Н), 1,23 (д, J=6,1 Гц, 3Н).</p>

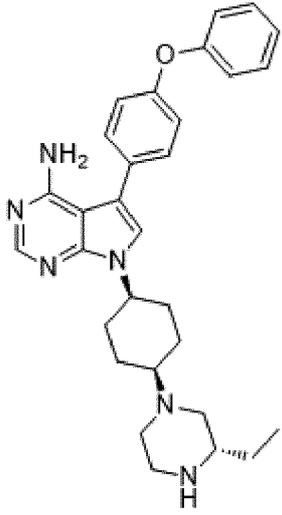
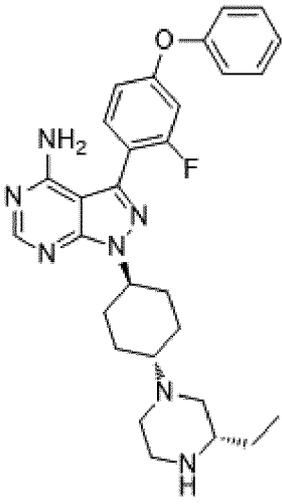
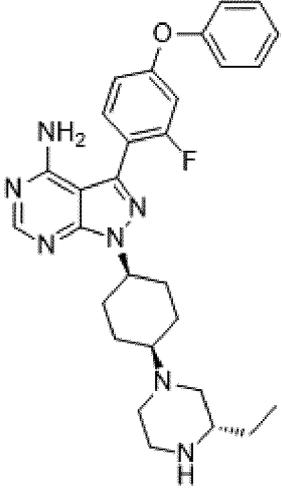
	<p>ПРИМЕР 17</p> <p>3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1-((транс)-4-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса: 501,61; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=501,91; 1H ЯМР(400 МГц, ДМСО - d_6) δ м.д.: 9,23 (уш. с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,43-7,58 (м, 3H), 7,25 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,19 (дд, $J=8,6, 0,9$ Гц, 2H), 7,04 (дд, $J=11,3, 2,3$ Гц, 1H), 6,96 (дд, $J=8,5, 2,1$ Гц, 1H), 4,78 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,50-3,60 (м, 5H), 3,24 (уш. с., 2H), 3,01 (уш. с., 1H), 2,09-2,23 (м, 5H), 2,02-2,09 (м, 1H), 1,72-1,85 (м, 2H), 1,28 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).</p>
	<p>ПРИМЕР 18</p> <p>3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1-((цис)-4-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,04 (с, 2H), 8,25 (с, 1H), 7,55 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,51-7,44 (м, 2H), 7,28-7,21 (м, 1H), 7,21-7,16 (м, 2H), 7,04 (дд, $J=11,2, 2,4$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=8,5, 2,3$ Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,15 (д, $J=18,4$ Гц, 2H), 2,31 (д, $J=16,2$ Гц, 3H), 2,08 (д, $J=8,8$ Гц, 3H), 1,87 (д, $J=33,4$ Гц, 4H), 1,22 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).</p>
	<p>ПРИМЕР 19</p> <p>7-((транс)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=482,28, найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=483,2; 1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ м.д.: 8,47 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,42-7,50 (м, 4H), 7,10-7,20 (м, 5H), 4,70 (с, 1H), 3,51-3,63 (м, 4H), 3,14-3,25 (м, 3H), 1,98-2,16 (м, 3H), 1,79 (уш. с., 2H), 1,23-1,28 (м, 5H).</p>

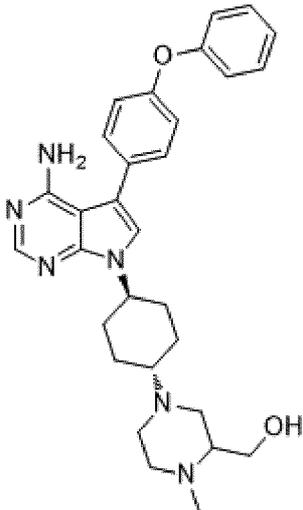
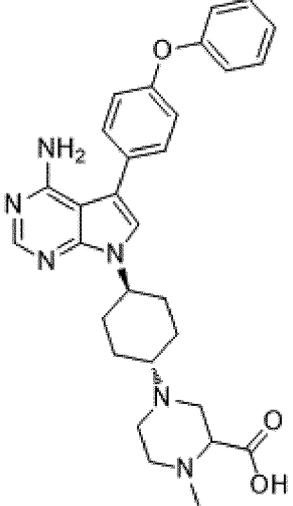
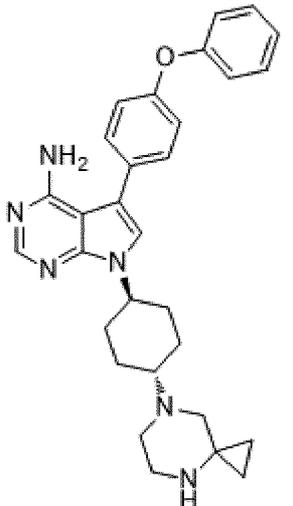
	<p>ПРИМЕР 20</p> <p>7-((цис)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=482,28; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=482,79; 1H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,14 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,38-7,44 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,16 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,06-7,12 (м, 4H), 6,12 (уш. с., 1H), 4,62-4,73 (м, 1H), 2,80-2,92 (м, 3H), 2,68-2,77 (м, 2H), 2,02-2,14 (м, 5H), 1,65-1,79 (м, 3H), 1,54 (т, J=13,0 Гц, 2H), 1,43 (т, J=10,2 Гц, 1H), 0,94 (д, J=6,1 Гц, 3H).</p>
	<p>Пример 21</p> <p>1-((транс)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса: 483,27; найденная: $[M+H]^+$ (ИЭР)=484,3.</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО - d₆) δ м.д.: 8,24 (с, 1H), 7,62-7,69 (м, 2H), 7,41-7,49 (м, 2H), 7,11-7,23 (м, 5H), 4,60-4,70 (м, 1H), 2,87 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,64-2,77 (м, 4H), 2,38 (уш. с., 1H), 2,16-2,24 (м, 1H), 1,96-2,07 (м, 4H), 1,85-1,96 (м, 3H), 1,49 (дд, J=12,2, 4,2 Гц, 2H), 0,97 (д, J=6,2 Гц, 3H)</p>
	<p>ПРИМЕР 22</p> <p>7-((транс)-4-(3,4-диметилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=496,3, найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=497,3; 1H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,14 (с, 1H), 7,32-7,47 (м, 6H), 7,07-7,17 (м, 6H), 7,10-7,20 (м, 5H), 6,14 (уш.с, 1H), 4,57 (уш.с., 1H), 2,810-2,99 (уш.с., 4H), 2,60-2,80 (м, 5H), 1,91-2,03 (м, 8H), 1,47-1,60 (м, 2H).</p>

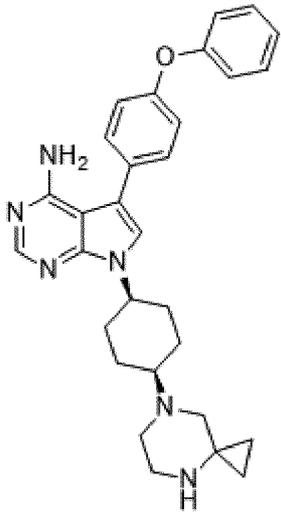
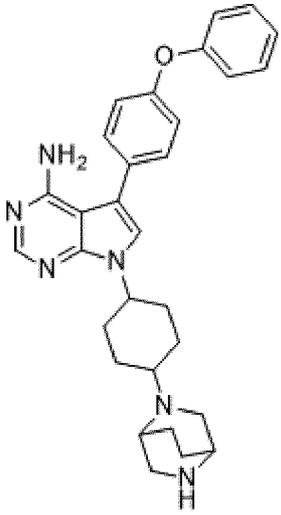
	<p>ПРИМЕР 23</p> <p>7-((транс)-4-((S)-3,4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=496,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=496,83; 1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ м.д.: 8,13 (с, 1H), 7,38-7,49 (м, 5H), 7,13-7,19 (м, 1H), 7,05-7,13 (м, 4H), 6,11 (уш. с. , 1H), 4,55 (с, 2H), 2,73 (уш. с, 3H), 2,33 (уш. с, 2H), 2,16 (уш. с, 4H), 1,85-2,03 (м, 8H), 1,45 (д, $J=12,2$ Гц, 2H), 0,93-1,00 (м, 3H).</p>
	<p>ПРИМЕР 24</p> <p>7-((цис)-4-((R)-3,4-диметилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=496,65; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=496,8; 1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ м.д.: 8,14 (с, 1H), 7,39-7,51 (м, 5H), 7,14-7,19 (м, 1H), 7,05-7,13 (м, 4H), 6,11 (уш. с. , 2H), 4,56 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 2,79 (уш. с, 3H), 2,40 (уш. с, 2H), 2,25 (уш. с, 3H), 2,09 (уш. с., 1H), 1,85-2,02 (м, 7H), 1,47 (д, $J=9,4$ Гц, 2H), 1,02 (уш. с, 3H).</p>
	<p>ПРИМЕР 25</p> <p>7-((транс)-4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=496,3, найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=496,8; 1H ЯМР (МЕТАНОЛ-d_4) δ м.д.: 8,35 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,48-7,55 (м, 2H), 7,38-7,46 (м, 2H), 7,07-7,21 (м, 5H), 3,67 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,58 (д, $J=9,8$ Гц, 2H), 3,37-3,48 (м, 2H), 2,23-2,36 (м, 5H), 1,81-1,98 (м, 3H), 1,43 (д, $J=6,1$ Гц, 3H), 1,36-1,40 (м, 3H).</p>

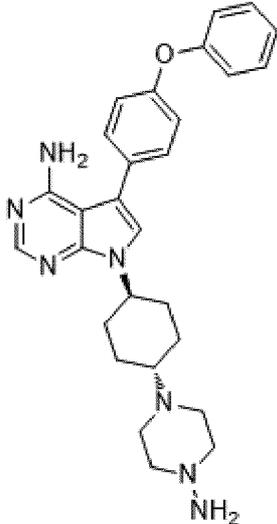
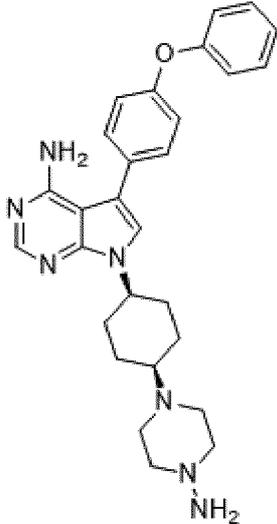
	<p>ПРИМЕР 26</p> <p>7-((цис)-4-((3S,5R)-3,5- диметилпиперазин-1- ил)циклогексил)-5-(4- феноксифенил)-7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=496,3, найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=496,8; ¹H ЯМР (МЕТАНОЛ-d₄) δ м.д.: 8,23 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,37-7,42 (м, 2H), 7,30 (т, J=7,9 Гц, 2H), 6,96- 7,10 (м, 5H), 3,39 (д, J=8,2 Гц, 2H), 3,32 (д, J=11,3 Гц, 2H), 2,90 (уш. с, 1H), 2,57 (т, J=12,1 Гц, 2H), 2,10 (д, J=3,4 Гц, 4H), 1,92- 2,06 (м, 2H), 1,65 (д, J=8,5 Гц, 2H), 1,24-1,29 (м, 6H).</p>
	<p>ПРИМЕР 27</p> <p>5-(4-феноксифенил)-7- ((транс)-4-(3,3,4- триметилпиперазин-1- ил)циклогексил)-7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=510,3, найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=511,1; ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,21 (с, 1H), 7,41 (т, J=7,9 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,09 (д, J=8,0 Гц, 3H), 7,11 (д, J=8,2 Гц, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,33 (д, J=11,4 Гц, 3H), 2,28 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,99-2,04 (м, 5H), 1,59-1,64 (м, 6H), 1,26 (уш.с., 3H), 1,25 (уш.с., 3H).</p>

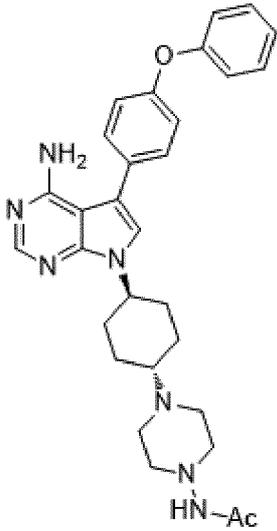
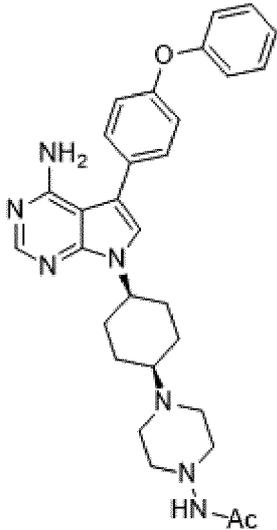
	<p>ПРИМЕР 28 1-((транс)-4-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)циклогексил)-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=515,28; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=516,25; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,87 (уш. с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,43-7,59 (м, 3H), 7,16-7,30 (м, 3H), 7,03 (дд, J=11,3, 2,3 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 4,71 (уш. с, 1H), 3,24 (уш. с, 2H), 2,89 (уш. с, 3H), 2,67 (уш.с., 2H), 1,90-2,20 (м, 6H), 1,62 (уш.с, 2H), 1,36 (уш.с, 6H).</p>
	<p>ПРИМЕР 29 7-((транс)-4-((S)-3-этилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса: 496,3; найденная [M+H]⁺(ИЭР)=497,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,28 (с, 2H), 8,48 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,52-7,47 (м, 2H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,17-7,08 (м, 4H), 4,72 (т, J=11,7 Гц, 1H), 3,62 (д, J=12,5 Гц, 5H), 3,39 (с, 2H), 3,28 (с, 4H), 3,03 (с, 1H), 2,22-1,94 (м, 7H), 1,82 (с, 3H), 1,74-1,58 (м, 3H), 0,99 (т, J=7,5 Гц, 3H).</p>

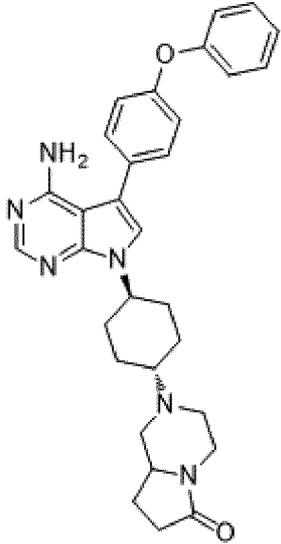
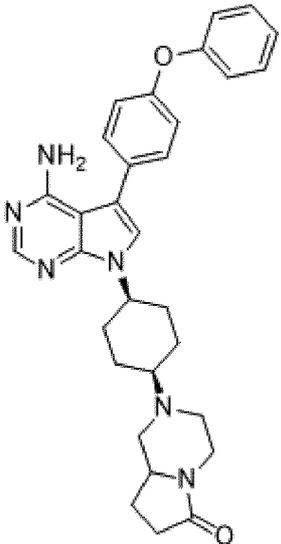
	<p>ПРИМЕР 30</p> <p>7-((цис)-4-((S)-3-этилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса: 496,3; найденная [M+H]⁺(ИЭР)=497,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,11 (с, 2Н), 8,47 (с, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,50 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 7,47-7,39 (м, 2Н), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1Н), 7,16-7,07 (м, 4Н), 4,85 (с, 1Н), 3,40 (д, J=54,1 Гц, 7Н), 2,28-1,96 (м, 6Н), 1,83 (с, 4Н), 1,63 (дд, J=14,5, 7,3 Гц, 2Н), 0,98 (т, J=7,5 Гц, 3Н).</p>
	<p>ПРИМЕР 31</p> <p>1-((транс)-4-((S)-3-этилпиперазин-1-ил)циклогексил)-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=515,28; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=516,27; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,29 (с, 1Н), 7,56 (т, 8,5 Гц, 1Н), 7,48 (м, 2Н), 7,25 (т, 7,4 Гц, 1Н), 7,17-7,20 (м, 2Н), 7,03 (дд, J=11,2, 2,3 Гц, 1Н), 6,95 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1Н), 4,94 (с, 1Н), 3,17 (м, 6Н), 2,09 (м, 7Н), 2,33 (м, 3Н), 2,09 (м, 3Н), 1,89 (м, 4Н), 1,56-1,65 (м, 2Н), 0,94 (т, 7,5 Гц, 3Н)</p>
	<p>ПРИМЕР 32</p> <p>1-((цис)-4-((S)-3-этилпиперазин-1-ил)циклогексил)-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: Расчетная точная масса=515,28; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=516,26; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,27 (с, 1Н), 7,45-7,54 (м, 3Н), 7,24 (т, 7,41 Гц, 1Н), 7,18 (д, 7,6 Гц, 2Н), 7,03 (дд, J=11,2, 2,3 Гц, 1Н), 6,95 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1Н), 4,74 (с, 1Н), 3,14 (м, 6Н), 2,09 (м, 7Н), 1,59-1,72 (м, 5Н), 0,97 (т, 7,5 Гц 3Н)</p>

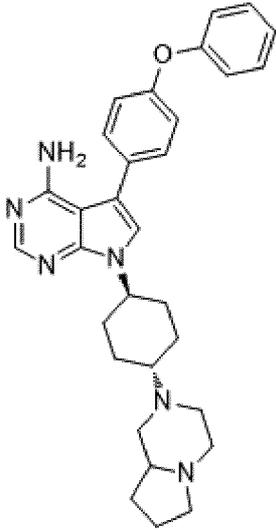
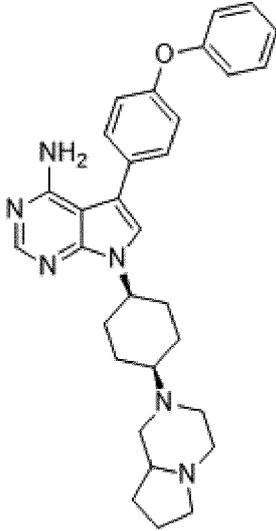
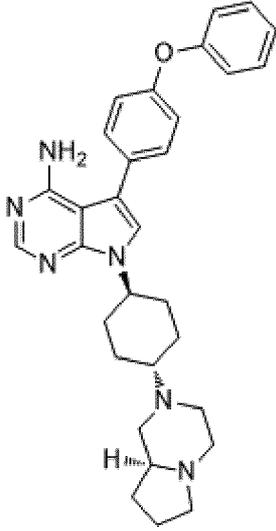
	<p>ПРИМЕР 33 4-((транс)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)циклогексил)-1-метилпиперазин-2-ил)метанол</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=512,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=513,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.д.: 8,14 (с, 1H), 7,33-7,51 (м, 5H), 7,03-7,21 (м, 5H), 6,11 (уш. с, 2H), 4,71 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,46-4,65 (м, 1H), 3,54-3,67 (м, 1H), 3,10-3,21 (м, 1H), 2,82-2,97 (м, 3H), 2,15-2,44 (м, 5H), 2,09-2,13 (м, 2H), 1,85-2,03 (м, 6H), 1,32-1,61 (м, 2H).</p>
	<p>ПРИМЕР 34 4-((транс)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)циклогексил)-1-метилпиперазин-2-карбоновая кислота</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=526,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭС)=527,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.д.: 8,13 (с, 1H), 7,38-7,52 (м, 5H), 7,09 (дд, J=8,4, 3,8 Гц, 5H), 4,72 (уш. с, 1H), 4,11 (уш. с., 1H), 1,93-2,01 (м, 4H), 1,45-1,63 (м, 14H).</p>
	<p>ПРИМЕР 35 7-((транс)-4-(4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=494,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭРІ)=495,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.д.: 8,46 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,38-7,54 (м, 4H), 7,02-7,25 (м, 5H), 4,63-4,78 (м, 1H), 3,27-3,75 (м, 8H), 2,16-2,29 (м, 2H), 1,95-2,15 (м, 4H), 1,75 (д, J=10,9 Гц, 2H), 1,14 (с, 2H), 0,99 (с, 2H).</p>

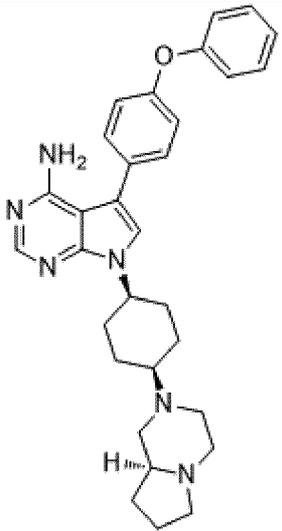
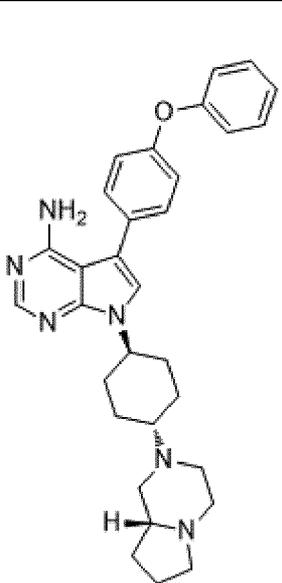
	<p>ПРИМЕР 36 7-((цис)-4-(4,7- дiazospиро[2.5]октан-7- ил)циклогексил)-5-(4- феноксифенил)-7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=494,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=495,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,44 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,43 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,18 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=11,1, 8,8 Гц, 4H), 4,80 (с, 1H), 3,71 (с, 6H), 2,22 (с, 2H), 2,04 (с, 2H), 1,79 (с, 4H), 0,97 (д, J=45,7 Гц, 4H)</p>
	<p>ПРИМЕР 37 7-(4-(2,5- дiazабифидро[2.2.2]октан- 2-ил)циклогексил)-5-(4- феноксифенил)-7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=494,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=494,9; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 9,52 (уш. с, 1H) 8,50 (с, 1H) 7,64 (с, 1H) 7,49 (д, J=8,55 Гц, 2H) 7,37-7,46 (м, 2H) 7,18 (т, J=7,32 Гц, 1H) 7,11 (т, J=9,31 Гц, 4H) 4,89-4,93 (м, 1H) 4,00-4,05 (м, 1H) 3,81-3,89 (м, 2H) 3,61-3,66 (м, 2H) 3,50-3,56 (м, 2H) 2,20-2,26 (м, 3H) 2,01- 2,06 (м, 8H)</p>

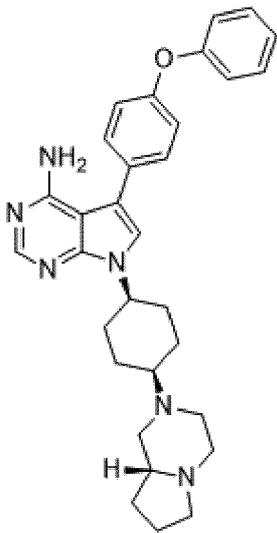
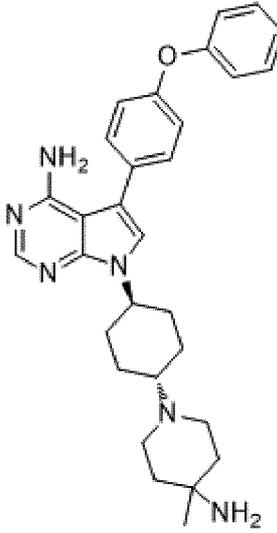
	<p>ПРИМЕР 38 7-((транс)-4-(4-аминопиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=483,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=484,3; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 10,31 (с, 1H) 9,76 (с, 2H) 8,48 (с, 1H) 7,76 (с, 1H) 7,49 (д, J=8,24 Гц, 2H) 7,44 (т, J=7,93 Гц, 2H) 7,18 (т, J=7,32 Гц, 1H) 7,07-7,16 (м, 4H) 4,62-4,75 (м, 1H) 3,64 (д, J =10,68 Гц, 2H) 3,39 (д, J=10,07 Гц, 2H) 3,19-3,35 (м, 3H) 3,01 (д, J=10,99 Гц, 2H) 2,23 (д, J=10,38 Гц, 2H) 2,08-2,17 (м, 2H) 1,96-2,08 (м, 2H) 1,66-1,84 (м, 2H)</p>
	<p>ПРИМЕР 39 7-((цис)-4-(4-аминопиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=483,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=484,3; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 9,71 (с, 3H), 8,46 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,43 (т, J=7,9 Гц, 2H), 7,18 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=13,2, 8,2 Гц, 4H), 4,88 (с, 1H), 3,65-3,74 (м, 8H), 3,29-3,34 (м, 4H), 3,19-3,21 (м, 3H), 3,00-3,02 (м, 2H), 2,31 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,02 (т, J=23,6 Гц, 6H).</p>

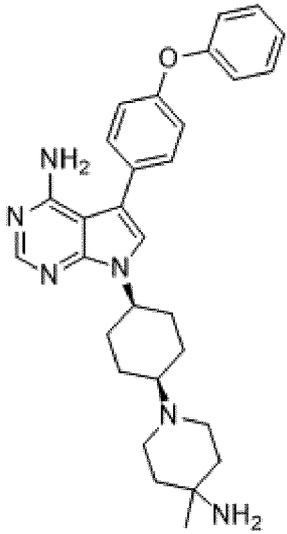
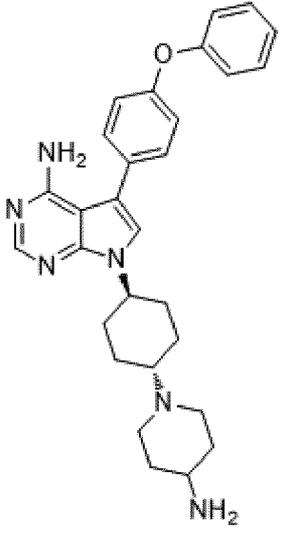
	<p>ПРИМЕР 40</p> <p>N-(4-((транс)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)пиперазин-1-ил)ацетамид</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=525,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=526,2; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д.: 9,85 (уш. с, 1H) 9,27 (с, 1H) 8,48 (с, 1H) 7,77 (с, 1H) 7,49 (д, $J=8,55$ Гц, 2H) 7,44 (т, $J=7,93$ Гц, 2H) 7,18 (т, $J=7,32$ Гц, 1H) 7,12 (т, $J=9,00$ Гц, 4H) 4,63-4,76 (м, 1H) 3,52 (д, $J=10,68$ Гц, 3H) 3,30 (д, $J=12,82$ Гц, 2H) 3,22 (уш. с., 1H) 3,04-3,19 (м, 4H) 2,24 (д, $J=11,29$ Гц, 2H) 2,01-2,17 (м, 4H) 1,98 (с, 1H) 1,75 (с, 3H).</p>
	<p>ПРИМЕР 41</p> <p>N-(4-((цис)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)пиперазин-1-ил)ацетамид</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=525,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=526,2; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д.: 8,46 (с, 1H) 7,66 (с, 1H) 7,51 (д, $J=8,24$ Гц, 2H) 7,39-7,46 (м, 3H) 7,07-7,23 (м, 6H) 6,99 (дд, $J=13,28, 8,09$ Гц, 1H) 4,88 (уш. с., 1H) 3,65 (уш. с., 5H) 3,43 (уш. с., 3H) 3,17 (уш.с., 4H) 3,01-3,15 (м, 4H) 2,39 (с, 1H) 2,29 (уш.с, 2H) 2,03 (с, 2H) 2,07 (с, 3H) 1,87-2,00 (м, 4H) 1,75 (с, 3H).</p>

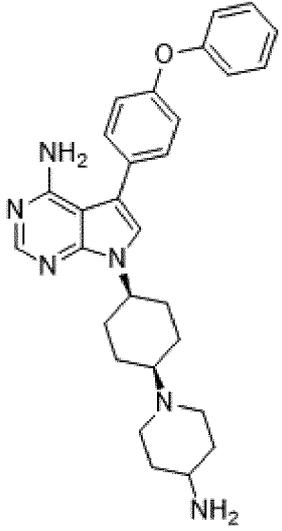
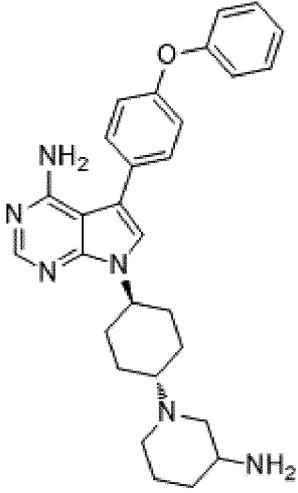
	<p>ПРИМЕР 42</p> <p>2-((транс)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)циклогексил)гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2Н)-он</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=522,27; найденная [М+Н]⁺(ИЭР)=523,07; ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,14 (с, 1Н), 7,39-7,49 (м, 5Н), 7,17 (т, J=7,4 Гц, 1Н), 7,06-7,14 (м, 4Н), 4,56 (уш. с., 1Н), 3,76-3,82 (м, 1Н), 3,71 (дд, J=12,5, 2,8 Гц, 1Н), 3,52 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 3,40 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 3,00 (дд, J=11,6, 3,5 Гц, 2Н), 2,80-2,89 (м, 2Н), 2,60-2,79 (м, 2Н), 2,22-2,24 (м, 1Н), 2,18-2,21 (м, 1Н), 2,14-2,17 (м, 1Н), 2,11-2,14 (м, 1Н), 2,07-2,11 (м, 1Н), 1,98 (уш. с., 1Н), 1,91-1,95 (м, 2Н), 1,88 (уш. с., 1Н), 1,49-1,56 (м, 2Н).</p>
	<p>ПРИМЕР 43</p> <p>2-((цис)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)циклогексил)гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2Н)-он</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=522,64; найденная [М+Н]⁺(ИЭР)=523,07; ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 9,81 (уш. с., 1Н), 8,48 (с, 1Н), 7,69 (с, 1Н), 7,51 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 7,41-7,47 (м, 2Н), 7,08-7,22 (м, 5Н), 4,90 (уш. с., 1Н), 4,05 (д, J=12,4 Гц, 1Н), 3,91 (уш. с., 1Н), 3,80 (д, J=10,5 Гц, 1Н), 3,67 (д, J=11,6 Гц, 1Н), 3,41 (уш. с., 1Н), 3,13 (д, J=12,9 Гц, 1Н), 2,94 (уш. с., 1Н), 2,85 (уш. с., 1Н), 2,25-2,41 (м, 4Н), 2,18-2,25 (м, 1Н), 1,92-2,13 (м, 6Н), 1,57-1,69 (м, 1Н).</p>

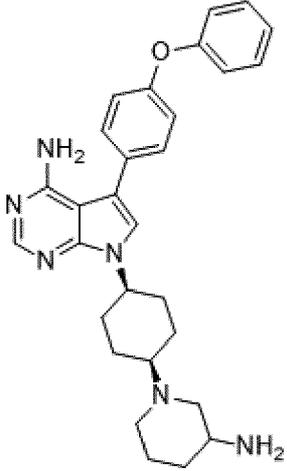
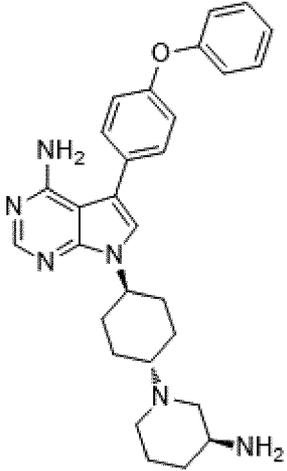
	<p>ПРИМЕР 44</p> <p>7-((транс)-4- (гексагидропирроло[1,2- а]пиразин-2(1Н)- ил)циклогексил)-5-(4- феноксифенил)-7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=508,3, найденная [М+Н]⁺ (ИЭР)=509,3; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,51 (с, 1Н), 7,79 (с, 1Н), 7,35-7,57 (м, 5Н), 7,05-7,26 (м, 6Н), 4,66-4,77 (м, 1Н), 3,72 (уш.с., 3Н), 3,57 (уш.с., 4Н), 2,94- 3,24 (м, 2Н), 2,19 (уш.с, 3Н), 1,93-2,16 (м, 7Н) , 1,79 (д, J=11,6 Гц, 3Н).</p>
	<p>ПРИМЕР 45</p> <p>7-((цис)-4- (гексагидропирроло[1,2- а]пиразин-2(1Н)- ил)циклогексил)-5-(4- феноксифенил)-7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХ-МС: расчетная точная масса=508,3, найденная [М+Н]⁺ (ИЭР)=509,3; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,49 (с, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,36-7,56 (м, 4Н), 7,04-7,22 (м, 5Н), 4,84 (уш. с. , 1Н), 4,16 (уш. с, 5Н), 3,47 (уш. с, 4Н), 2,23 (д, J=11,8 Гц, 2Н), 2,12 (уш. с, 3Н), 2,01 (уш. с., 3Н), 1,81 (уш. с., 5Н).</p>
	<p>ПРИМЕР 46</p> <p>7-((транс)-4-((S)- гексагидропирроло[1,2- а]пиразин-2(1Н)- ил)циклогексил)-5-(4- феноксифенил)-7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=508,3; найденная [М+Н]⁺ (ИЭР)=509,3; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д: 10,41 (уш. с, 1Н) 8,14 (с, 1Н) 7,36-7,56 (м, 6Н) 7,16 (т, J=7,48 Гц, 1Н) 7,05-7,13 (м, 5 Н) 6,10-6,14 (м, 2 Н) 4,50- 4,59 (м, 1 Н) 3,17 (м, 2 Н) 1,78- 2,08 (м, 11 Н) 1,54 (м, 3Н).</p>

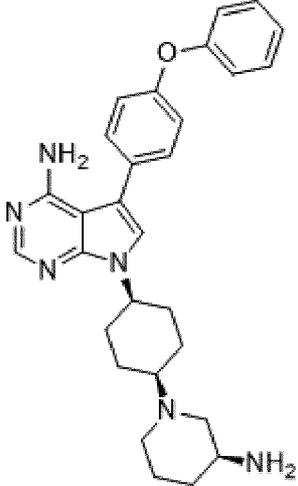
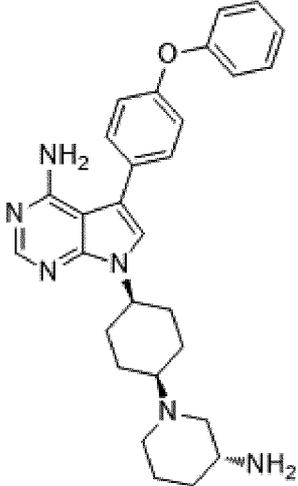
	<p>ПРИМЕР 47</p> <p>7-((цис)-4-((S)-гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиазидин-4-амин</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,39-7,52 (м, 4H), 7,07-7,22 (м, 5H), 4,87 (уш. с, 1H), 3,51 (уш.с., 2H), 2,18-2,27 (м, 2H), 2,14 (уш.с, 2H), 2,02 (уш.с, 2H), 1,89 (уш.с, 3H).</p>
	<p>ПРИМЕР 48</p> <p>7-((транс)-4-((R)-гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиазидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=508,3; найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=509,3; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д.: 8,46 (с, 1H) 7,77 (с, 1H) 7,49 (д, $J=8,54$ Гц, 2H) 7,44 (т, $J=7,78$ Гц, 2H) 7,18 (т, $J=7,48$ Гц, 1H) 7,11 (д, $J=8,85$ Гц, 2H) 7,13 (д, $J=8,54$ Гц, 2H) 4,66-4,69 (м, 1H) 3,58-3,62 (м, 2H) 3,45-3,49 (м, 3H) 3,10-3,14 (м, 4H) 1,92-2,21 (м, 10H) 1,71-1,74 (м, 3H).</p>

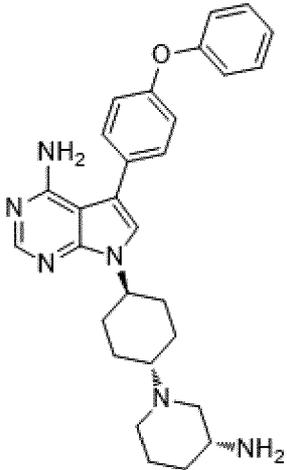
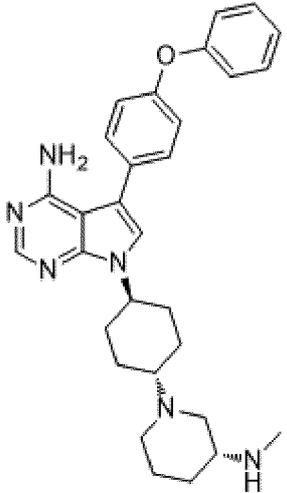
	<p>ПРИМЕР 49</p> <p>7-((цис)-4-((R)-гексагидропирроло[1,2-а]пирозин-2(1H)-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=508,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=509,3; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д.: 8,15 (с, 1H) 7,47 (д, $J=8,24$ Гц, 2H) 7,42 (т, $J=7,93$ Гц, 2H) 7,16 (т, $J=7,48$ Гц, 1 H) 7,03-7,13 (м, 4 H) 4,65-4,71 (м, 1 H) 3,70-3,75 (м, 1 H) 3,50-3,56 (м, 1 H) 3,22-3,26 (м, 2 H) 3,17 (д, $J=4,88$ Гц, 1 H) 3,02-3,08 (м, 2 H) 2,70-2,73 (м, 1 H) 2,65 (д, $J=16,78$ Гц, 1 H) 2,03-2,07 (м, 6 H) 1,95-1,99 (м, 2H) 1,89-1,91 (м, 1H) 1,68-1,70 (м, 2H) 1,60-1,62 (м, 2H).</p>
	<p>ПРИМЕР 50</p> <p>7-((транс)-4-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: вычисленная точная масса=496,3, найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=497,08; 1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ м.д.: 8,35 (с, 1H), 8,24 (уш. с, 2H), 7,54-7,63 (м, 1H), 7,39-7,54 (м, 3H), 7,07-7,21 (м, 4H), 3,30 (уш. с, 4H), 3,16 (уш. с, 2H), 2,33 (уш. с, 2H), 2,09 (уш. с, 1H), 1,90-2,05 (м, 7H), 1,29-1,42 (м, 3H), 1,23 (уш. с., 2H).</p>

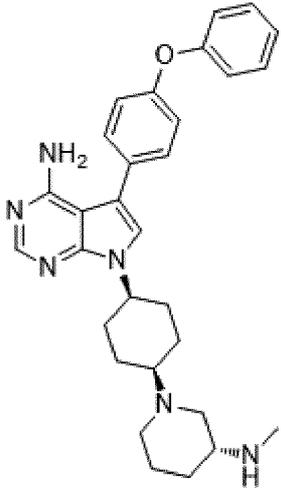
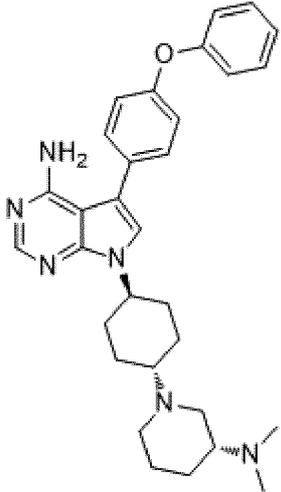
	<p>ПРИМЕР 51</p> <p>7-((цис)-4-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: вычисленная точная масса=496,3, найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=497,08; 1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ м.д.: 9,78 (уш. с, 1H), 8,37 (уш. с, 2H), 8,29 (уш. с, 1H), 7,65 (уш. с, 1H), 7,38-7,52 (м, 3H), 7,06-7,22 (м, 4H), 3,52 (уш. с., 1H), 3,45 (уш. с., 1H), 3,34 (уш. с., 2H), 3,17 (д, $J=10,7$ Гц, 2H), 2,14-2,31 (м, 2H), 1,87-2,14 (м, 7H), 1,76 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 1,41 (с, 2H), 1,33 (уш. с., 1H), 1,23 (уш.с., 2H).</p>
	<p>ПРИМЕР 52</p> <p>7-((транс)-4-(4-аминопиперидин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=482,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=483,3; 1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ м.д.: 8,13 (с, 1H), 7,37- 7,48 (м, 5H), 7,12-7,20 (м, 1H), 7,09 (дд, $J=8,2, 3,4$ Гц, 4H), 6,09 (уш. с., 1H), 4,54 (т, $J=11,3$ Гц, 1H), 2,81 (д, $J=11,3$ Гц, 2H), 2,63 (т, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,43 (т, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,22 (т, $J=10,8$ Гц, 2H), 1,93-2,05 (м, 3H), 1,88 (т, $J=10,5$ Гц, 4H), 1,74 (д, $J=10,1$ Гц, 2H), 1,43-1,55 (м, 2H), 1,26-1,34 (м, 2H).</p>

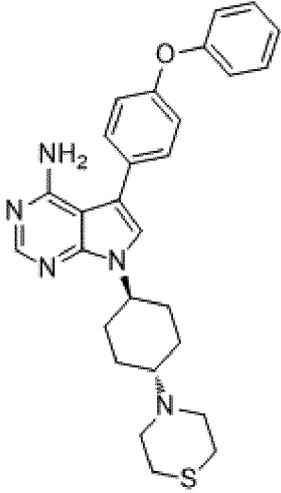
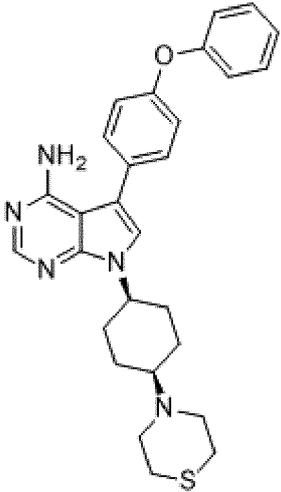
	<p>ПРИМЕР 53</p> <p>7-((цис)-4-(4-аминопиперидин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=482,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=483,3; 1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 9,48 (уш. с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,16 (уш. с, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,43 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,17-7,21 (м, 1H), 7,08-7,16 (м, 4H), 4,88 (уш. с., 1H), 3,68 (д, $J=11,6$ Гц, 2H), 3,49 (д, $J=17,7$ Гц, 1H), 3,36 (уш. с, 1H), 3,30 (уш. с, 1H), 3,07 (д, $J=9,5$ Гц, 2H), 2,33 (уш.с, 2H), 2,12 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,99 (уш.с, 5H), 1,74-1,90 (м, 2H).</p>
	<p>ПРИМЕР 54</p> <p>7-((транс)-4-(3-аминопиперидин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=482,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=483,3; 1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ м.д.: 8,45 (с, 1H), 8,36 (уш. с, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,38-7,53 (м, 4H), 7,06-7,24 (м, 4H), 4,74 (уш. с, 1H), 3,61 (уш. с, 2H), 3,49 (уш. с, 2H), 3,40 (уш. с, 2H), 2,98 (уш.с., 1H), 1,93-2,23 (м, 7H), 1,81 (уш.с, 3H), 1,53 (д, $J=11,0$ Гц, 1H).</p>

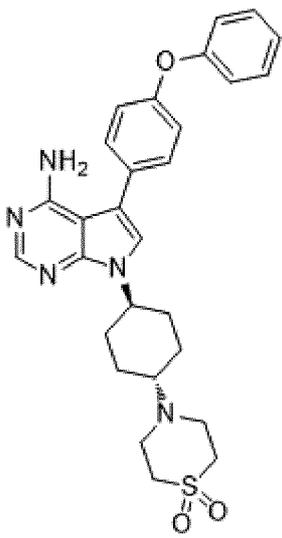
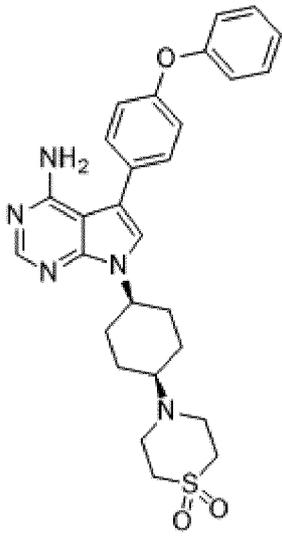
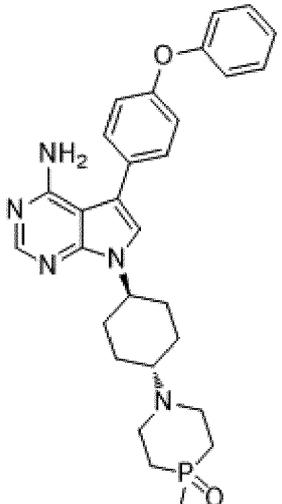
	<p>ПРИМЕР 55</p> <p>7-((цис)-4-(3-аминопиперидин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=482,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=483,3; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,43 (с, 1H), 8,31 (уш.с, 2H), 7,63 (уш.с, 1H), 7,49 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,43 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,18 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,11 (т, J=8,7 Гц, 4H), 4,89 (уш. с, 1H), 3,67 (уш. с., 9H), 2,87 (уш.с., 2H), 2,33 (уш.с., 2H), 1,90-2,13 (м, 7H), 1,50 (д, J=12,5 Гц, 1H).</p>
	<p>ПРИМЕР 56</p> <p>7-((транс)-4-((S)-3-аминопиперидин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=482,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=483,3; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,41 (уш. с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,32 (уш. с, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,43 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,18 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,08-7,15 (м, 4H), 4,73 (уш. с., 1H), 3,59 (уш. с., 1H), 3,34-3,55 (м, 3H), 2,97 (уш.с., 1H), 2,00-2,25 (м, 7H), 1,78-1,93 (м, 2H), 1,75 (уш.с., 1H), 1,52 (д, J=13,1 Гц, 1H).</p>

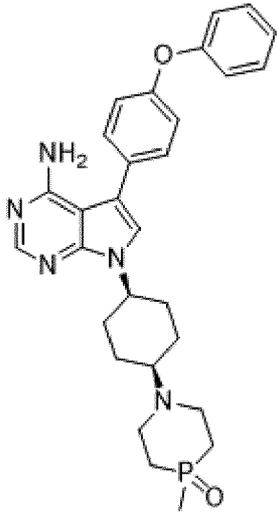
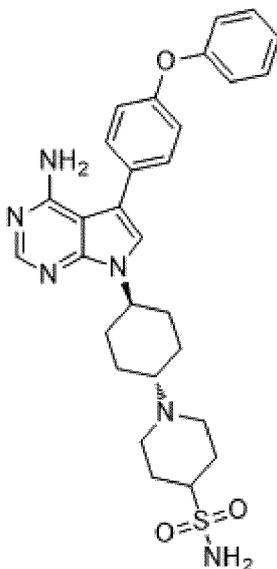
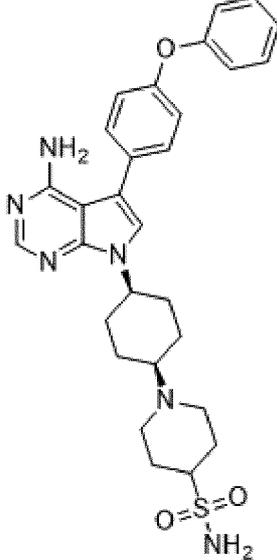
	<p>ПРИМЕР 57 7-((цис)-4-((S)-3-аминопиперидин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=482,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=483,3; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,13 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,37-7,45 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,14-7,19 (м, 1H), 7,04-7,13 (м, 4H), 6,10 (уш. с., 1H), 4,62-4,73 (м, 1H), 2,81 (д, J=8,9 Гц, 1H), 2,73 (д, J=3,7 Гц, 1H), 2,67 (уш. с, 1H), 2,09-2,20 (м, 3H), 2,05 (д, J=14,6 Гц, 2H), 1,97 (уш. с, 1H), 1,76 (уш. с., 1H), 1,65-1,73 (м, 4H), 1,46-1,60 (м, 3H), 0,99-1,09 (м, 1H).</p>
	<p>ПРИМЕР 58 7-((цис)-4-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=482,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=483,3; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,14 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,36-7,45 (м, 3H), 7,16 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,10 (т, J=9,0 Гц, 4H), 6,11 (уш. с., 2H), 4,69 (т, J=11,0 Гц, 1H), 3,09 (уш. с, 1H), 2,69 (уш. с, 1H), 2,25 (уш. с., 2H), 2,18 (уш. с., 1H), 2,09-2,18 (м, 2H), 2,05 (д, J=15,9 Гц, 2H), 1,65-1,76 (м, 4H), 1,51-1,61 (м, 3H), 1,35 (уш. с., 1H).</p>

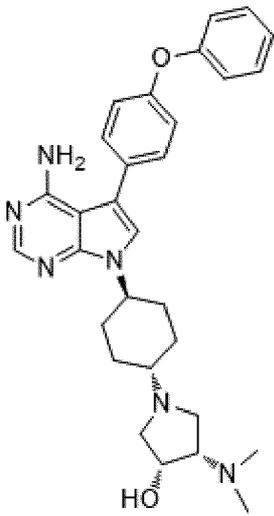
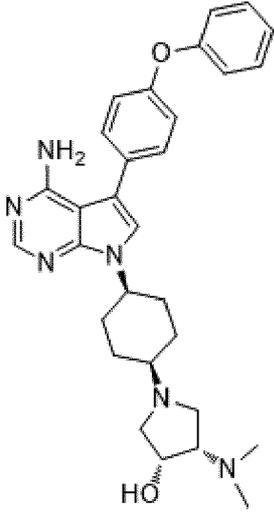
	<p>ПРИМЕР 59</p> <p>7-((транс)-4-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=482,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=483,3; 1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ 8,13 (с, 1H), 7,39-7,48 (м, 5H), 7,16 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=7,9, 5,2$ Гц, 4H), 6,11 (уш. с, 2H), 4,55 (т, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,04 (уш. с, 1H), 2,83 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 2,58-2,68 (м, 1H), 2,33 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 1,92-2,01 (м, 3H), 1,84-1,92 (м, 3H), 1,76 (уш. с, 1H), 1,68 (уш. с, 1H), 1,43-1,54 (м, 3H), 1,33 (д, $J=9,2$ Гц, 1H).</p>
	<p>ПРИМЕР 60</p> <p>7-((транс)-4-((R)-3-(метиламино)пиперидин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХ-МС: расчетная точная масса=496,3; найденная $[M+H]^+$(ИЭР)=497,16; 1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ м.д.: 8,14 (с, 1H), 7,39-7,50 (м, 5H), 7,17 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,07-7,13 (м, 4H), 6,11 (уш. с, 2H), 4,51-4,60 (м, 1H), 4,11 (уш.с., 1H), 2,88 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 2,66-2,70 (м, 1H), 2,41-2,47 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,24 (т, $J=9,3$ Гц, 1H), 1,94-2,09 (м, 4H), 1,89 (т, $J=13,3$ Гц, 3H), 1,76-1,81 (м, 1H), 1,63 (дд, $J=8,6, 4,3$ Гц, 1H), 1,51 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,37-1,48 (м, 2H).</p>

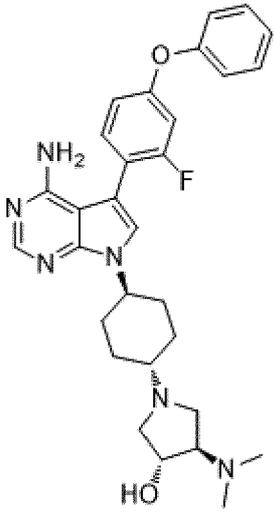
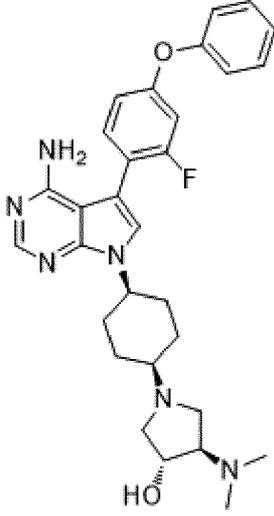
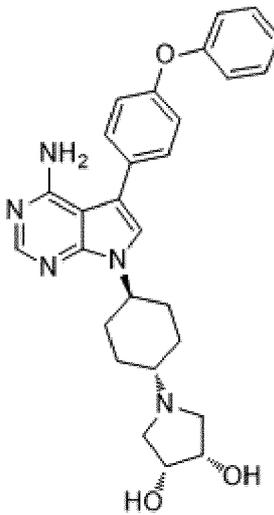
	<p>ПРИМЕР 61</p> <p>7-((цис)-4-((R)-3-(метиламино)пиперидин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=496,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=497,09; 1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ м.д.: 8,13 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,42 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,16 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,09 (т, $J=7,6$ Гц, 4H), 6,10 (уш. с, 1H), 4,69 (т, $J=10,7$ Гц, 1H), 2,81 (уш. с, 1H), 2,63 (уш. с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,23 (уш. с, 1H), 1,97-2,17 (м, 6H), 1,65-1,78 (м, 4H), 1,45-1,61 (м, 3H), 1,17 (д, $J=7,0$ Гц, 1H).</p>
	<p>ПРИМЕР 62</p> <p>7-((транс)-4-((R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=510,31; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=511,3; 1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ м.д.: 8,13 (с, 1H), 7,38-7,48 (м, 5H), 7,14-7,20 (м, 1H), 7,09 (дд, $J=7,9, 4,9$ Гц, 4H), 6,10 (уш.с., 1H), 4,57 (уш. с., 1H), 3,01 (уш. с., 1H), 2,77 (уш. с., 1H), 2,44 (уш. с., 6H), 2,33 (уш. с., 2H), 1,98 (уш. с., 3H), 1,92 (д, $J=9,2$ Гц, 5H), 1,70-1,78 (м, 1H), 1,57 (уш. с, 2H), 1,46 (уш. с, 1H), 1,32 (д, $J=10,4$ Гц, 1H).</p>

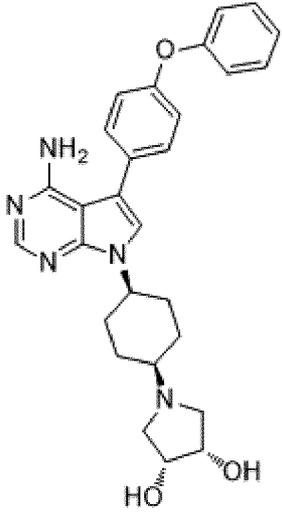
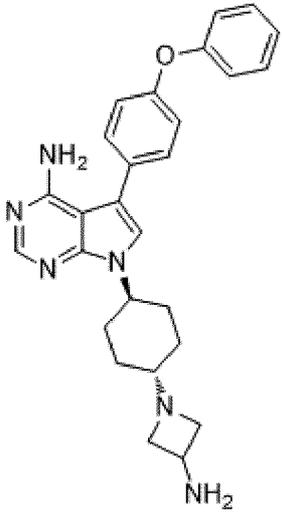
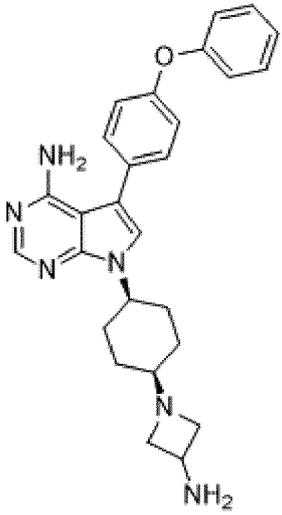
	<p>ПРИМЕР 63</p> <p>5-(4-феноксифенил)-7- ((транс)-4- тиоморфолиноциклогекси л)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=485,2; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=486,7; 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 9,63 (с, 1Н) 8,38 (с, 1Н) 7,66 (с, 1Н) 7,39-7,52 (м, 4Н) 7,19 (т, J=7,39 Гц, 1 Н) 7,11 (д, J=7,79 Гц, 2 Н) 7,14 (д, J=8,60 Гц, 2 Н) 4,69 (т, J=11,82 Гц, 1 Н) 3,75 (д, J=11,28 Гц, 2Н) 3,22-3,40 (м, 2Н) 3,10 (т, J=13,03 Гц, 3Н) 2,91 (д, J=13,43 Гц, 2Н) 2,18 (д, J=10,75 Гц, 2Н) 1,97-2,13 (м, 4Н) 1,79-1,91 (м, 2Н).</p>
	<p>ПРИМЕР 64</p> <p>5-(4-феноксифенил)-7- ((цис)-4- тиоморфолиноциклогекси л)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=485,2; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=486,7; 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 9,54 (с, 1Н) 8,42 (с, 1Н) 7,67 (с, 1Н) 7,48-7,56 (м, 2Н) 7,41-7,48 (м, 2Н) 7,19 (т, J=7,39 Гц, 1 Н) 7,11 (д, J=7,79 Гц, 2 Н) 7,14 (д, J=8,60 Гц, 2 Н) 4,90 (уш. с., 1 Н) 3,77-3,85 (м, 3Н) 3,54 (уш. с., 2Н) 3,27 (с, 2Н) 3,00- 3,11 (м, 2Н) 2,88-2,98 (м, 2Н) 2,33 (д, J=7,79 Гц, 2Н) 1,89-2,08 (м, 6Н).</p>

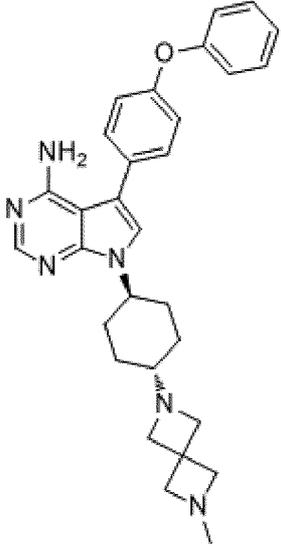
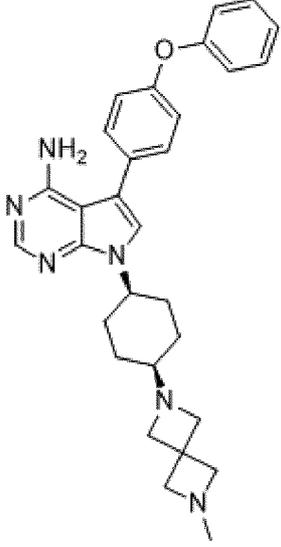
	<p>ПРИМЕР 65</p> <p>4-((транс)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)тиоморфолин 1,1-диоксид</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=517,2; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=518,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,34-8,44 (м, 1H), 7,67-7,75 (м, 1H), 7,39-7,53 (м, 5H), 7,06-7,22 (м, 5H), 4,74 (уш. с., 1H), 4,17-4,26 (м, 2H), 3,91 (уш. с., 1H), 3,84 (д, J=13,0 Гц, 3H), 3,40-3,51 (м, 3H), 3,19 (д, J=14,0 Гц, 2H), 2,13-2,26 (м, 2H), 1,96-2,13 (м, 8H).</p>
	<p>ПРИМЕР 66</p> <p>4-((цис)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)тиоморфолин 1,1-диоксид</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=517,2; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=518,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,40 (с, 1H) 7,74 (с, 1H) 7,54 (д, J=8,33 Гц, 2H) 7,43 (т, J=7,72 Гц, 2H) 7,18 (т, J=7,52 Гц, 1H) 7,09 (д, J=8,33 Гц, 2H) 7,13 (д, J=8,33 Гц, 2H) 4,94 (с, 1H) 4,21 (т, J= 12,89 Гц, 3H) 4,01-4,03 (м, 2H) 3,83 (д, J=13,16 Гц, 4H) 3,42 (т, J=13,50 Гц, 3H) 3,16 (д, J=14,24 Гц, 2H) 2,21-2,29 (м, 2H) 2,00-2,14 (м, 6H).</p>
	<p>ПРИМЕР 67</p> <p>1-((транс)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-4-метил-1,4-азафосфинан 4-оксид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,47 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,36-7,59 (м, 4H), 7,07-7,26 (м, 5H), 4,66-4,82 (м, 1H), 3,32-3,82 (м, 5H), 2,00-2,37 (м, 10H), 1,72-1,93 (м, 2H), 1,56-1,70 (м, 3H).</p>

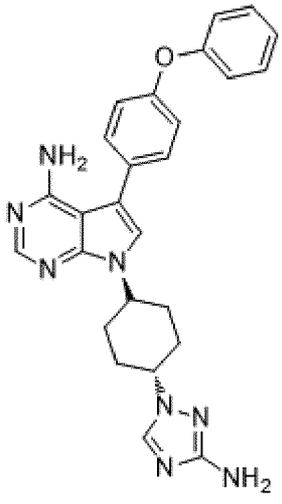
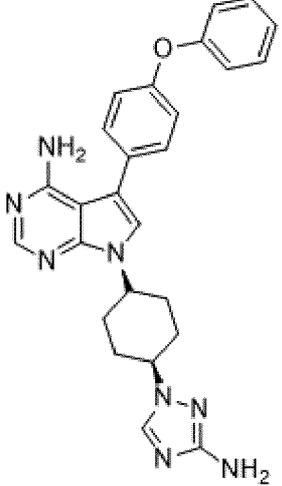
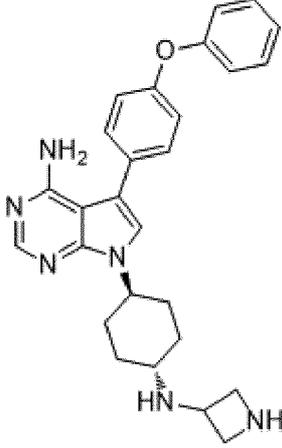
	<p>ПРИМЕР 68</p> <p>1-((цис)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-4-метил-1,4-азафосфинан 4-оксид</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=515,2; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=515,9; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,46 (с, 1H), 7,71 (уш. с, 1H), 7,51 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,39-7,47 (м, 2H), 7,03-7,27 (м, 5H), 4,93 (уш. с., 1H), 3,49-3,68 (м, 5H), 2,25-2,35 (м, 6H), 1,81-2,23 (м, 6H), 1,52-1,54 (м, 3H).</p>
	<p>ПРИМЕР 69</p> <p>1-((транс)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)пиперидин-4-сульфонамид</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=546,2; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=547,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 9,18 (уш. с., 1H) 8,77 (уш. с., 1H) 8,31 (уш. с., 1H) 7,47-7,58 (м, 2H) 7,38-7,47 (м, 2H) 7,02-7,23 (м, 5H) 4,84 (уш. с., 1H) 3,76 (д, J=11,82 Гц, 2H) 3,06 (уш. с., 3H) 2,89 (д, J =4,57 Гц, 2H) 2,34 (уш. с., 1H) 2,24 (д, J=12,09 Гц, 2H) 2,12 (уш. с., 2H) 1,86-2,07 (м, 6H).</p>
	<p>ПРИМЕР 70</p> <p>1-((цис)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)пиперидин-4-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,27-9,08 (м, 1H), 8,87-8,70 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,57-7,48 (м, 3H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,13 (ддд, J=24,0, 16,9, 7,0 Гц, 5H), 4,85 (с, 1H), 3,74 (с, 1H), 3,10-3,00 (м, 2H), 2,89 (д, J=4,6 Гц, 2H), 2,17 (дд, J=88,5, 47,8 Гц, 12H).</p>

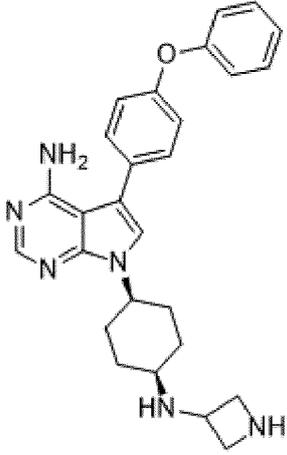
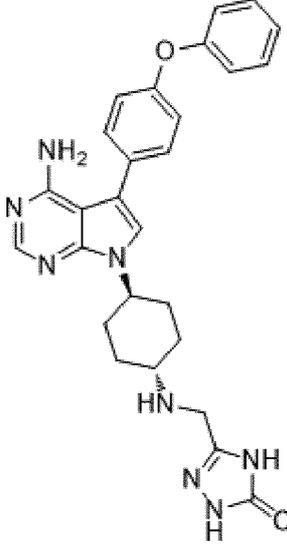
	<p>ПРИМЕР 71 (3R,4S)-1-((транс)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-4-(диметиламино)пирролидин-3-ол</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=512,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=513,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,38 (с, 1H) 7,66 (с, 1H) 7,48 (д, J=8,33 Гц, 2H) 7,43 (т, J=7,79 Гц, 3H) 7,18 (т, J=7,32 Гц, 1H) 7,10 (д, J=8,33 Гц, 2H) 7,13 (д, J=8,60 Гц, 2H) 4,61-4,63 (м, 1H) 3,92-3,96 (м, 3H) 3,28-3,31 (м, 2H) 2,87 (с, 6H) 2,21-2,24 (м, 2H) 2,06-2,09 (м, 2H) 2,01-2,03 (м, 2H) 1,61-1,83 (м, 2H).</p>
	<p>ПРИМЕР 72 (3R,4S)-1-((цис)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-4-(диметиламино)пирролидин-3-ол</p>	<p>ЖХМС: Расчетная точная масса=512,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=513,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,38 (с, 1H) 7,58 (уш. с, 1H) 7,48 (д, J=7,92 Гц, 2H) 7,43 (т, J=7,72 Гц, 3H) 7,18 (т, J=7,45 Гц, 1H) 7,09 (д, J=8,19 Гц, 2H) 7,13 (д, J=8,33 Гц, 2H) 4,81-4,86 (м, 1H) 4,56-4,59 (м, 1H) 2,86 (с, 6H) 2,21-2,23 (м, 2H) 2,00-2,06 (м, 3H) 1,85-1,89 (м, 3H).</p>

	<p>ПРИМЕР 73 (3R,4R)-1-((транс)-4-(4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-4-(диметиламино)пирролидин-3-ол</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=530,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=531,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,44 (уш. с, 1H), 7,73 (уш. с, 1H), 7,36-7,53 (м, 3H), 7,23 (т, J=6,8 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,03 (д, J=10,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,3 Гц, 1H), 3,12-3,96 (м, 5H), 2,89 (с, 6H), 2,18-2,32 (м, 2H), 1,93-2,14 (м, 5H), 1,69 (уш. с, 2H).</p>
	<p>ПРИМЕР 74 (3R,4R)-1-((цис)-4-(4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-4-(диметиламино)пирролидин-3-ол</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,36-9,49 (м, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,51-7,38 (м, 3H), 7,23 (с, 1H), 7,15 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,03 (д, J=11,4 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,55 (с, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,43-3,15 (м, 2H), 2,87 (с, 6H), 2,04 (дд, J=75,7, 52,3 Гц, 8H).</p>
	<p>ПРИМЕР 75 (3R,4S)-1-((транс)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)пирролидин-3,4-диол</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=485,2; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=486,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 10,16 (с, 1H) 8,37 (с, 1H) 7,64 (с, 1H) 7,40-7,52 (м, 4H) 7,19 (т, J=7,39 Гц, 1H) 7,06-7,16 (м, 4H) 5,59 (уш. с., 2H) 4,56-4,76 (м, 1H) 4,25 (уш. с., 2H) 4,09 (уш. с., 1H) 3,57 (д, J=5,37 Гц, 2H) 3,39-3,48 (м, 2H) 3,13-3,29 (м, 3H) 2,28 (уш. с., 1H) 2,21 (д, J=10,48 Гц, 2H) 1,90-2,12 (м, 4H) 1,59-1,78 (м, 2H).</p>

	<p>ПРИМЕР 76 (3R,4S)-1-((цис)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)пирролидин-3,4-диол</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,84 (уш. с, 1H), 8,37 (уш. с, 1H), 7,62 (уш. с, 1H), 7,40-7,57 (м, 4H), 7,09-7,20 (м, 4H), 5,59 (уш. с, 1H), 4,90 (уш. с, 1H), 4,85 (уш. с, 1H), 4,27 (уш. с, 1H), 4,16 (уш.с., 1H), 3,69 (уш.с., 2H), 3,42 (д, J=5,4 Гц, 2H), 3,08-3,26 (м, 2H), 2,10-2,23 (м, 2H), 1,99 (д, J=4,3 Гц, 3H), 1,90 (д, J=7,5 Гц, 2H).
	<p>ПРИМЕР 77 7-((транс)-4-(3-аминоазетидин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	ЖХ-МС: расчетная точная масса=454,3, найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=454,8; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 8,51 (уш. с, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,43 (т, J=8,1 Гц, 2H), 7,17 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,13 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,58-4,68 (м, 1H), 4,29-4,46 (м, 2H), 4,11-4,28 (м, 3H), 3,19-3,36 (м, 1H), 2,14-2,22 (м, 2H), 1,91-2,12 (м, 4H), 1,37-1,51 (м, 2H).
	<p>ПРИМЕР 78 7-((цис)-4-(3-аминоазетидин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	ЖХМС: расчетная точная масса=454,3, найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=454,8; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 8,50 (уш. с, 2H), 8,46 (с, 1H), 7,66 (уш. с, 1H), 7,38-7,47 (м, 4H), 7,17 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,10 (т, J=7,6 Гц, 4H), 4,78-4,91 (м, 1H), 4,41-4,55 (м, 2H), 4,06-4,36 (м, 3H), 3,51-3,74 (м, 1H), 1,87-2,14 (м, 6H), 1,73-1,86 (м, 2H).

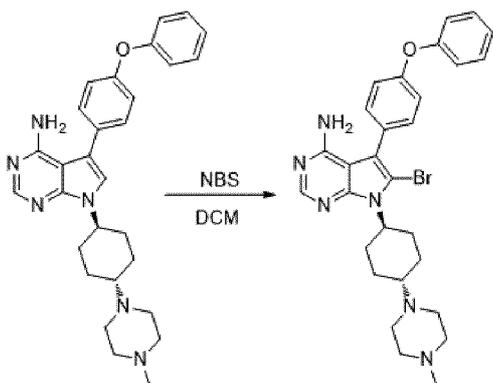
	<p>ПРИМЕР 79 7-((транс)-4-(6-метил-2,6- дiazаспиро[3.3]гептан-2- ил)циклогексил)-5-(4- феноксифенил)-7H- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХ-МС: расчетная точная масса=494,3, найденное $[M+H]^+$ (ИЭР)=494,8; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д.: 10,87 (уш. с, 1H), 10,04 (уш. с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,43 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,17 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,58-4,69 (м, 1H), 4,26-4,49 (м, 6H), 4,17-4,26 (м, 1H), 4,06- 4,17 (м, 1H), 3,18-3,29 (м, 1H), 2,02-2,16 (м, 4H), 1,87-2,03 (м, 2H), 1,33-1,48 (м, 2H).</p>
	<p>ПРИМЕР 80 7-((цис)-4-(6-метил-2,6- дiazаспиро[3.3]гептан-2- ил)циклогексил)-5-(4- феноксифенил)-7H- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=494,3, найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=494,8; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д.: 10,95 (уш. с, 1H), 9,87 (уш. с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,39-7,46 (м, 4H), 7,17 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,06-7,12 (м, 4H), 4,74-4,86 (м, 1H), 4,26- 4,53 (м, 6H), 4,16-4,24 (м, 1H), 4,05-4,15 (м, 1H), 3,50-3,63 (м, 1H), 2,80 (уш. с., 3H), 1,95-2,10 (м, 3H), 1,86-1,95 (м, 3H), 1,76- 1,86 (м, 2H).</p>

	<p>ПРИМЕР 81 7-((транс)-4-(3-амино-1H-1,2,4-триазол-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пириимидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=466,2, найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=466,8; ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д.: 10,47 (уш. с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,96 (уш. с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,37-7,43 (м, 4H), 7,18-7,25 (м, 2H), 7,08 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,12 (д, J=8,2 Гц, 2H), 2,48 (д, J=11,0 Гц, 2H), 2,15-2,40 (м, 7H), 2,11 (уш. с, 1H).</p>
	<p>ПРИМЕР 82 7-((цис)-4-(3-амино-1H-1,2,4-триазол-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пириимидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=466,2, найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=466,8; ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д.: 10,72 (уш. с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,36-7,42 (м, 4H), 7,16-7,22 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,2 Гц, 3H), 7,11 (д, J=8,2 Гц, 1H), 2,53 (уш. с., 2H), 2,15-2,28 (м, 6H), 2,12 (уш. с., 2H).</p>
	<p>ПРИМЕР 83 7-((транс)-4-(азетидин-3-иламино)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пириимидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=454,3, найденная: [M+H]⁺ (ИЭР)=454,9; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 9,76 (уш. с, 1H), 9,37 (уш. с, 1H), 9,16 (уш. с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,18 (уш.с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,43 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,18 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,13 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,61-4,71 (м, 1H), 4,37-4,47 (м, 1H), 4,22 (уш. с., 4H), 3,13-3,25 (м, 1H), 2,01-2,15 (м, 5H), 1,92-2,01 (м, 1H), 1,53-1,70 (м, 2H).</p>

	<p>ПРИМЕР 84 7-((цис)-4-(азетидин-3-иламино)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: Расчетная точная масса=454,3, найденная: [M+H]⁺ (ИЭС)=454,9; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 9,82 (уш. с, 1H), 9,34 (уш. с, 1H), 9,15 (уш. с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,19 (уш. с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,43 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,18 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,12 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,77-4,93 (м, 1H), 4,37-4,51 (м, 1H), 4,25-4,36 (м, 2H), 4,14-4,25 (м, 2H), 3,46 (уш. с., 1H), 2,11-2,36 (м, 2H), 1,77-2,07 (м, 6H).</p>
	<p>ПРИМЕР 85 3-(((транс)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)амино)метил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-он</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=496,2; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=497,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,78 (с, 1H), 11,73 (уш. с, 1H), 9,40 (уш. с, 1H), 8,44 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,34-7,52 (м, 4H), 7,04-7,26 (м, 5H), 4,65 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,17 (уш. с., 2H), 3,25 (уш. с., 1H), 2,27 (д, J=11,0 Гц, 2H), 1,89-2,15 (м, 4H), 1,65 (д, J=8,6 Гц, 2H).</p>

ПРИМЕР 86

6-Бром-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



К раствору 7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (500 мг, 10,4 ммоль) в дихлорметане (15 мл) порциями добавляли NBS (368,8 мг, 2,07 ммоль) при комнатной температуре. Затем смесь продолжали перемешивать в течение 16 часов. Смесь концентрировали для очистки флэш-хроматографией (ДХМ:МеОН=15:1) с получением желтого твердого вещества (280 мг, выход 48,3%). ЖХМС: расчетная точная масса=560,2; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=561,8; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д.: 8,23 (уш. с., 1H), 7,33-7,45 (м, 4H), 7,16-7,23 (м, 1H), 7,11 (дд, J=7,8, 5,3 Гц, 4H), 5,48 (уш. с, 2H), 4,61 (уш. с, 1H), 3,12-3,35 (м, 6H), 2,81-3,08 (м, 2H), 2,75-2,80 (м, 2H), 2,66 (уш. с., 3H), 2,24 (уш. с., 2H), 2,03 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,69-1,77 (м, 2H).

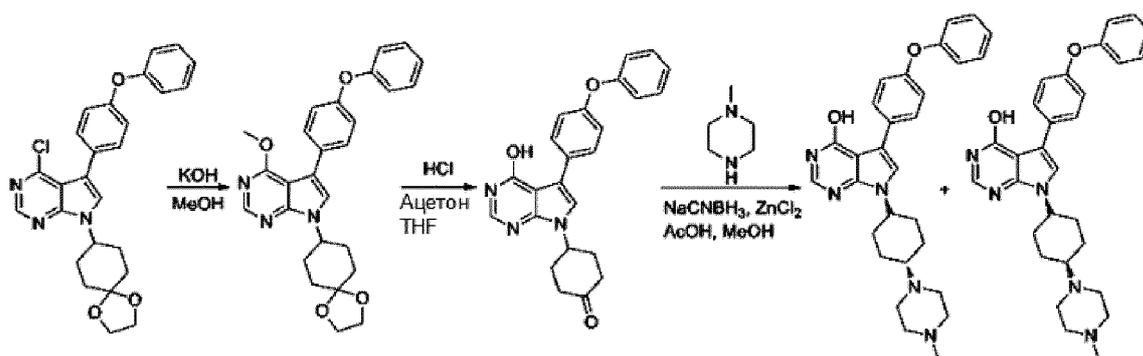
ПРИМЕР 87

7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ол

и

ПРИМЕР 88

7-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ол



К раствору 4-хлор-5-(4-феноксифенил)-7-(1,4-диоксапиридо[4,5]декан-8-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (885 мг, 1,92 ммоль) в МеОН (20 мл) при комнатной температуре, добавляли КОН (215 мг, 3,83 ммоль) в атмосфере N₂ и перемешивали при 80°C в течение 4 часов. ТСХ (ПЭ:ЭА=4:1) показала полное израсходование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду со льдом (50 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл x 2). Органический слой промывали соляным раствором,

сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (623 мг, выход 71%).

ЖХМС: расчетная точная масса=457,20, найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=458,2.

4-(4-Гидрокси-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексанон

Раствор 4-метокси-5-(4-феноксифенил)-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-7Н-пирроло[2,3-d] (623 мг, 1,36 ммоль) в ТГФ (3 мл), ацетоне (15 мл) и 6М HCl (11 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 часов. ТСХ (ЭА:ПЭЕ=1:2) показала полное израсходование исходного материала. Смесь охлаждали на ледяной бане. Добавляли 1М раствор NaOH (80 мл, водн.) до pH 8. Светло-коричневый твердый продукт собирали фильтрованием (465 мг, выход 85,5%) и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: рассчитанная точная масса=399,16, найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=400,1.

7-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ол

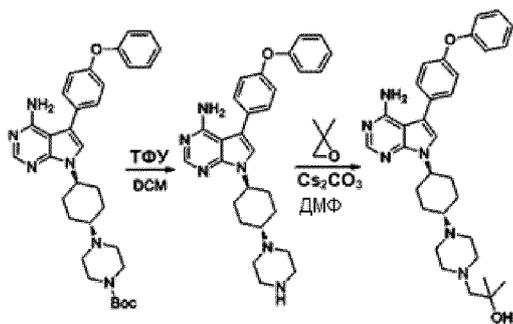
и

7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ол

К раствору соединения 4-(4-гидрокси-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексанона (100 мг, 0,25 ммоль), 1-метилпиперазина (200 мг, 2,00 ммоль) и ZnCl_2 (102 мг, 0,75 ммоль) в MeOH (20 мл), добавляли NaNH_3CN (47 мг, 0,75 ммоль) в атмосфере N_2 при комнатной температуре и AcOH (0,1 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 часов. После концентрирования остаток экстрагировали ДХМ (150 мл x 2) и водой. Объединенный органический слой промывали водным раствором NH_4Cl (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ, а затем препаративной ВЭЖХ с получением 7-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ола в виде белого твердого вещества (10 мг, выход 8,3%). ЖХМС: расчетная точная масса=483,26, найденное $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=484,2; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,99 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 7,94 (дд, $J=17,1, 5,5$ Гц, 3H), 7,41 (дд, $J=14,4, 5,9$ Гц, 3H), 7,14 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,02 (дд, $J=7,9, 6,6$ Гц, 4H), 4,64 (с, 1H), 3,05 (с, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,27 (д, $J=17,6$ Гц, 2H), 2,03 (дд, $J=23,5, 9,1$ Гц, 4H), 1,71 (с, 2H), 1,59 (с, 2H), 1,30-1,19 (м, 5H). Данные для 7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ола: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,92 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,42-7,32 (м, 7H), 7,18-7,07 (м, 2H), 7,05-6,93 (м, 7H), 6,85 (д, $J=8,1$ Гц, 4H), 4,83 (с, 1H), 3,54-3,45 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,12 (д, $J=23,4$ Гц, 7H), 1,69 (с, 2H), 1,23 (с, 5H).

ПРИМЕР 89

1-(4-((транс)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



5-(4-феноксифенил)-7-((транс)-4-(пиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

К раствору трет-бутил 4-((транс)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)пиперазин-1-карбоксилата (170 мг, 0,3 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли по каплям ТФУ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением продукта (50 мг, выход 35%). ЖХМС: расчетная точная масса=568,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=569,2

1-(4-((транс)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол

Реакционную смесь 5-(4-феноксифенил)-7-((транс)-4-(пиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (100 мг, 0,21 ммоль), 2,2-диметилоксирана (30 мг, 0,43 ммоль) и Cs_2CO_3 (208 мг, 0,64 ммоль) в ДМФ (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли $NaBH_3CN$ (47 мг, 0,75 моль). Перемешивали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли ДХМ (20 мл), смесь промывали водой (20 мл x 2). Органические слои собирали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH=10:1) с получением желаемых продуктов (6 мг, выход 5%). ЖХМС: расчетная точная масса=540,2; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=540,3; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 10,46 (уш. с, 1H) 8,14 (с, 1H) 7,38-7,50 (м, 6H) 7,16 (т, $J=7,38$ Гц, 2H) 7,10 (дд, $J=8,07, 6,07$ Гц, 6H) 6,15 (с, 1H) 4,58-4,61 (м, 1H) 4,21-4,26 (м, 1H) 3,01-3,09 (м, 4H) 2,57-2,71 (м, 2H) 2,20-2,36 (м, 4H) 1,88-2,08 (м, 4H) 1,75-1,82 (м, 2H) 1,10 (с, 6H).

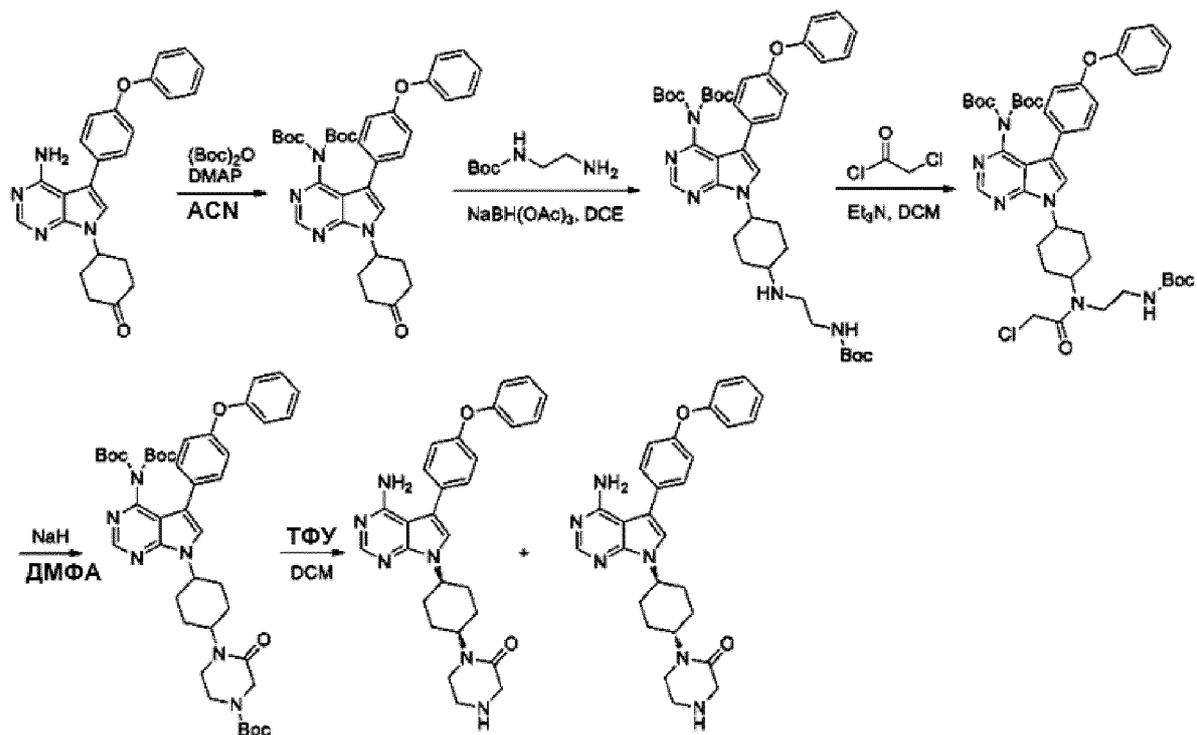
ПРИМЕР 90

1-((транс)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)пиперазин-2-он

и

ПРИМЕР 91

1-((цис)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)пиперазин-2-он



трет-бутил(трет-бутоксикарбонил)(7-(4-оксоциклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)карбамат

К раствору 4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексан-1-она (2 г, 5,01 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Et_3N (1,5 г, 15,06 ммоль) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2,2 г, 10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли ДМАП (122 мг, 1 ммоль), Et_3N (1,5 г, 15,06 ммоль) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2,2 г, 10 ммоль), смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС до полного израсходования исходного материала. Затем продукт концентрировали и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , экстрагировали ДХМ, концентрировали органический слой с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (0-0,5% MeOH в ДХМ) с получением продукта в виде твердого желтого вещества (1,5 г, выход 50%). ЖХМС: расчетная точная масса=598,69; найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=599,11

трет-бутил(трет-бутоксикарбонил)(7-(4-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)карбамат

Раствор трет-бутил(трет-бутоксикарбонил)(7-(4-оксоциклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)карбамата (1250 мг, 2,088 ммоль) и трет-бутил(2-аминоэтил)карбамата (2007 мг, 12,52 ммоль) в ДХЭ (15 мл) перемешивали при 50°C в атмосфере N_2 в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры порциями добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2655 мг, 12,527 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС до полного израсходования исходного материала. Затем его фильтровали и концентрировали, неочищенный продукт очищали колоночной флэш-

хроматографией (2-3% MeOH в ДХМ) с получением продукта в виде белого твердого вещества (1 г, выход 64,5%). ЖХМС: расчетная точная масса=742,41; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=742,92.

трет-бутил(трет-бутоксикарбонил)(7-(4-(N-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-хлорацетида)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)карбамат

К раствору трет-бутил(трет-бутоксикарбонил)(7-(4-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)карбамата (500 мг, 0,67 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям при 0°C добавляли Et₃N (430 мг, 2,05 ммоль) и 2-хлорацетилхлорид (98,82 мг, 0,875 ммоль) в ДХМ (0,5 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакцию контролировали с помощью ЖХМС до полного израсходования исходного материала. Реакцию гасили смесью лед/вода, экстрагировали ДХМ (20 мл × 2). Затем реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (1-1,5% MeOH в ДХМ) с получением продукта в виде бесцветного твердого вещества (175 мг, выход 31,7%). ЖХМС: расчетная точная масса=818,38; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=818,9

трет-бутил(трет-бутил)4-(4-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил(трет-бутоксикарбонил)(7-(4-(N-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-хлорацетида)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)карбамата (175 мг, 0,214 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли NaN (33 мг, 60% в масле, 0,854 ммоль) при 0 °С, затем нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС до полного израсходования исходного материала. Реакцию гасили смесью лед/вода, экстрагировали ДХМ (50 мл × 5), концентрировали органический слой с получением продукта в виде желтого твердого вещества (150 мг, выход 89,5%). ЖХМС: расчетная точная масса=782,4; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=682,62.

1-((транс)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)пиперазин-2-он и

1-((цис)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)пиперазин-2-он

К раствору трет-бутил(трет-бутил)4-(4-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС до полного израсходования исходного материала. Смесь концентрировали и добавляли 20 мл 7,0 N NH₃ в MeOH, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Концентрировали и контролировали

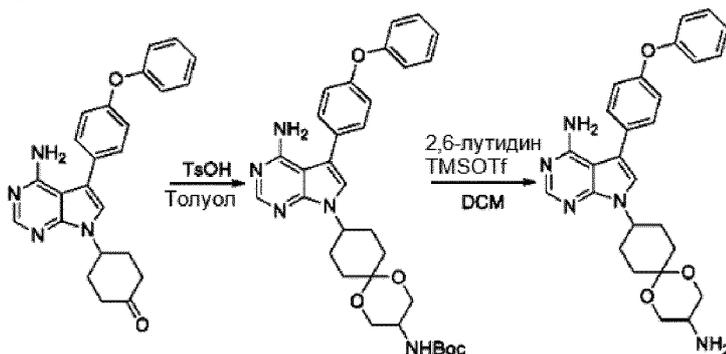
препаративной ТСХ с получением

1-((транс)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)пиперазин-2-она в виде желтого твердого вещества (45 мг, выход 48,6%). ЖХМС: расчетная точная масса=482,24; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=482,8; 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 8,14 (с, 1H), 7,38-7,52 (м, 5H), 7,16 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,06-7,12 (м, 4H), 6,03-6,24 (м, 1H), 4,62 (т, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,41-4,51 (м, 1H), 3,25 (с, 2H), 3,21 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 2,88 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,05 (д, $J=9,5$ Гц, 2H), 1,99 (уш. с., 2H), 1,72-1,86 (м, 2H), 1,66 (д, $J=10,7$ Гц, 2H)

Данные для 1-((цис)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)пиперазин-2-она (300 мг, выход 48,6%). ЖХМС: расчетная точная масса=482,24; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=482,79; 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 8,14 (с, 1H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,38-7,46 (м, 2H), 7,06-7,20 (м, 5H), 6,12 (уш. с., 1H), 4,80 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 4,30-4,40 (м, 1H), 3,23-3,28 (м, 4H), 2,89 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,37 (д, $J=11,0$ Гц, 2H), 1,95-2,04 (м, 2H), 1,80-1,91 (м, 2H), 1,57 (д, $J=9,2$ Гц, 2H).

ПРИМЕР 92

7-(3-амино-1,5-диоксаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



трет-бутил-(9-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1,5-диоксаспиро[5.5]ундекан-3-ил)карбамат

К раствору 4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексанона (400 мг, 1 ммоль) в 10 мл толуола добавляли трет-бутил(1,3-дигидроксипропан-2-ил)карбамат (191 мг, 1 ммоль), TsOH (12 мг, 0,06 ммоль) и молекулярное сито. Реакционную смесь нагревали до 150°C и проводили реакцию в течение 2 часов при микроволновым облучением. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (ЭА 100%) с получением продукта в виде белого твердого вещества (160 мг, выход 28%). ЖХМС: расчетная точная масса=571,3, найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=572,12

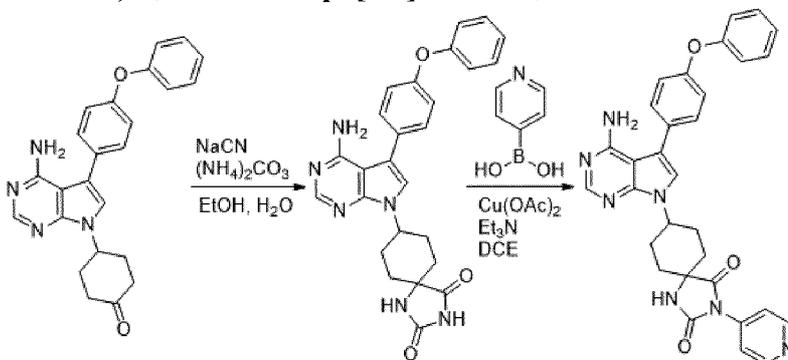
7-(3-амино-1,5-диоксаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

К раствору трет-бутил-(9-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1,5-диоксаспиро[5.5]ундекан-3-ил)карбамата (260 мг, 0,45 ммоль) в 20 мл ДХМ при -78°C добавляли 2,6-лутидин (72 мг, 0,675 ммоль) и TMSOTf (130 мг, 0,585

ммоль). Баню с сухим льдом/ацетоном заменяли водяной баней со льдом, реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем добавляли NaHCO_3 (20 мл водн.) и экстрагировали ЭА (20 мл \times 3). Органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4 . После концентрирования неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (ДХМ: CH_3OH =10:1) с получением продукта в виде белого твердого вещества (19 мг, выход 8,6%). ЖХМС: расчетная точная масса=471,2, найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=472,11; ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ м.д.: 8,14 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,39-7,44 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,16 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,06-7,11 (м, 4H), 4,60-4,73 (м, 1H), 3,97 (дд, $J=11,7, 3,4$ Гц, 2H), 3,59-3,68 (м, 2H), 2,96 (уш.с., 1H), 2,45 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 2,37 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 1,92-2,03 (м, 3H), 1,86 (д, $J=9,8$ Гц, 2H), 1,54 (ддт, $J=17,3, 13,6, 3,7$ Гц, 2H)

ПРИМЕР 93

8-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(пиридин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4.5] декан-2,4-дион



8-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион

К раствору 4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексан-1-она (5 г, 12,6 ммоль) в EtOH (50 мл) и воде (50 мл), добавляли NaCN (926 мг, 18,9 ммоль) и $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (3,63 г, 37,8 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с удалением EtOH , фильтровали и промывали водой (10 мл), сушили твердое вещество с получением продукта (4,5 г, выход 76%). ЖХМС: расчетная точная масса=468,2; найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=469,2

8-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(пиридин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4.5] декан-2,4-дион

К раствору 8-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-диона (230 мг, 0,5 ммоль) и пиридин-4-илбороновой кислоты (95 мг, 0,75 ммоль) в 15 мл ДХЭ добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (97 мг, 0,5 ммоль) и Et_3N (0,15 мл, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере O_2 . Реакционную смесь фильтровали через целит, и твердое вещество промывали 10 мл MeOH . Фильтрат концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ ($\text{ДХМ}:\text{CH}_3\text{OH}$ =10:1) с получением 70 мг неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением продукта в виде белого твердого вещества (11 мг, выход 4%). ЖХМС: расчетная точная масса=545,2,

найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=545,8; 1H ЯМР (МЕТАНОЛ- d_4) δ м.д.: 8,78 (уш. с., 2H), 8,48 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 8,27 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,28-7,35 (м, 2H), 6,96-7,12 (м, 6H), 1,97-2,25 (м, 9H), 1,93 (д, $J=6,1$ Гц, 1H).

ПРИМЕР 94

2-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексалиден)ацетамида

и

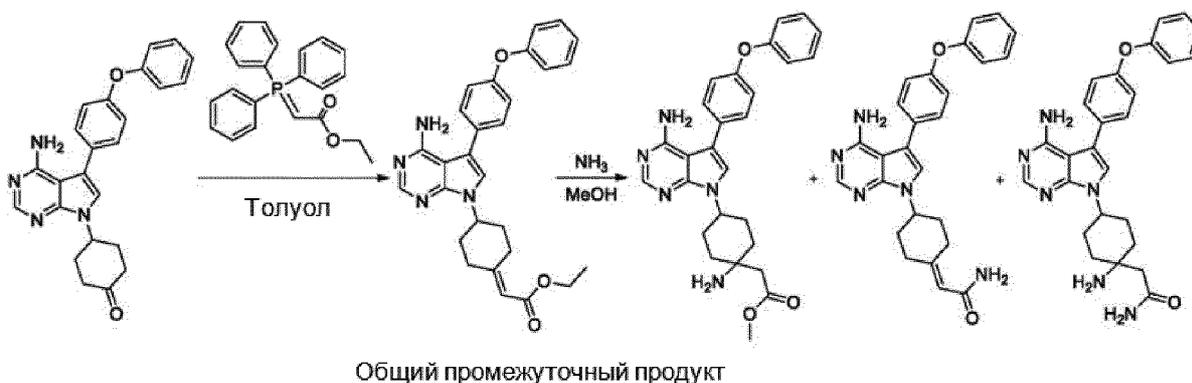
ПРИМЕР 95

Метил 2-(1-амино-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)ацетат

и

ПРИМЕР 96

2-(1-амино-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)ацетамид



Этил 2-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексалиден)ацетат

Реакционную смесь 4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексанона (1,5 г, 3,76 ммоль) и этил 2-(трифенилфосфоранилиден)ацетата (1,3 г, 3,76 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (ДХМ:EtOAc=1:1) с получением продукта (900 мг, выход 51%).

ЖХМС: Расчетная точная масса=468,2; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=468,6

2-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексалиден)ацетамида

и

Метил 2-(1-амино-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)ацетат

и

2-(1-амино-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)ацетамид

Раствор этил 2-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-

ил)циклогексалиден)ацетата (350 мг, 0,75 ммоль) в $\text{NH}_3\text{-MeOH}$ (14 мл) подвергали реакции в микроволновом реакторе при 100°C в течение 48 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (ДХМ:MeOH=10:1) с получением трех продуктов: 2-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексалиден)ацетамид (2 мг, выход 0,6%). ЖХМС: расчетная точная масса=439,2; найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=439,6; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 8,13 (с, 1Н) 7,47 (д, $J=8,55$ Гц, 2Н) 7,38-7,45 (м, 3Н) 7,32 (уш. с, 1Н) 7,16 (т, $J=7,48$ Гц, 1Н) 7,05-7,13 (м, 4Н) 6,85 (уш. с., 1Н) 5,50-5,60 (м, 1Н) 4,83 (уш. с., 1Н) 2,80 (с, 2Н) 2,45 (уш. с., 1Н) 2,33 (уш.с., 1Н) 2,24 (уш.с., 1Н) 2,15 (д, $J=14,65$ Гц, 2Н) 1,89-2,06 (м, 2Н) 1,81 (уш. с., 1Н).

2-(1-амино-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)ацетат (2 мг, выход 0,6%) ЖХ-МС: Расчетная точная масса=471,2; найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=471,6; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 8,13 (с, 1Н) 7,67 (с, 1Н) 7,48 (д, $J=8,54$ Гц, 2Н) 7,42 (т, $J=7,93$ Гц, 2Н) 7,16 (т, $J=7,48$ Гц, 1Н) 7,08 (д, $J=7,93$ Гц, 2Н) 7,11 (д, $J=8,54$ Гц, 2Н) 6,14 (уш. с., 1Н) 4,61 (уш. с, 1Н) 3,68 (с, 3Н) 3,01 (с, 2Н) 1,95-2,14 (м, 4Н) 1,72-1,92 (м, 4Н).

2-(1-амино-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)ацетамид (2 мг, выход 6%) ЖХМС : расчетная точная масса=456,2; найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=456,8; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 8,13 (с, 1Н) 7,95 (с, 2Н) 7,99 (с, 1Н) 7,56-7,63 (м, 1Н) 7,48 (д, $J=8,24$ Гц, 3 Н) 7,42 (т, $J=7,78$ Гц, 2 Н) 7,17 (д, $J=7,32$ Гц, 1 Н) 7,03-7,15 (м, 4 Н) 6,16 (уш. с., 1 Н) 4,62 (уш.с., 1Н) 2,89 (с, 1Н) 2,70-2,80 (м, 2Н) 1,75-2,05 (м, 7Н).

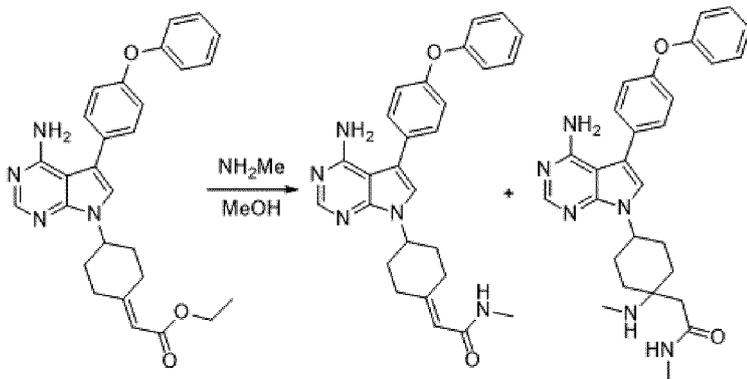
ПРИМЕР 97

2-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексалиден)-N-метилацетамид

и

ПРИМЕР 98

2-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(метиламино)циклогексил)-N-метилацетамид



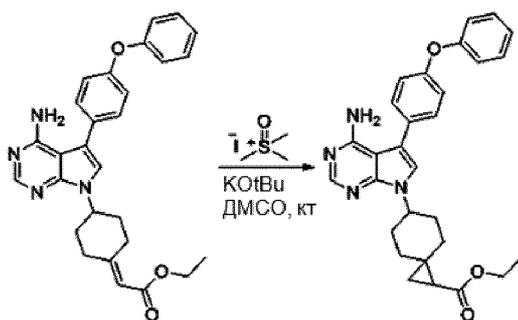
Раствор этил 2-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексалиден)ацетата (40 мг, 0,085 ммоль) и метиламина (40% в воде, 0,5 мл) в MeOH (2 мл) подвергали реакции в микроволновом реакторе при 100°C в течение 2 часов.

После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (ДХМ:МеОН=10:1) с получением двух продуктов:

2-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексалиден)-N-метилацетамида (3 мг, выход 7,8%) ЖХМС: расчетная точная масса=453,2; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=453,8; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 8,13 (с, 1H) 7,79 (д, J=4,27 Гц, 1H) 7,44-7,50 (м, 3H) 7,37-7,44 (м, 3H) 7,16 (т, J=7,17 Гц, 2H) 7,09 (дд, J=8,09, 4,43 Гц, 5H) 7,01 (уш. с., 1H) 5,55 (уш.с., 1H) 4,81 (уш.с., 1H) 2,81 (с, 2H) 2,56-2,61 (м, 3H) 2,44 (уш.с., 2H) 2,22 (уш.с., 1H) 2,04-2,18 (м, 2H) 1,89-2,04 (м, 3H); и 2-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(метиламино)циклогексил)-N-метилацетамида (3 мг, выход 7,2%) ЖХМС: расчетная точная масса=484,2; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=484,8; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 8,50 (с, 1H) 8,14 (с, 1H) 7,55 (с, 1H) 7,49 (д, J=8,54 Гц, 2H) 7,42 (т, J=7,63 Гц, 2H) 7,03-7,21 (м, 5H) 4,63 (уш. с., 1H) 2,85 (уш. с., 2H) 2,68 (д, J=4,27 Гц, 3H) 2,60 (с, 3H) 1,90 (с, 2H) 1,94 (с, 3H) 1,81 (уш. с, 2H) 1,75 (с, 1H).

ПРИМЕР 99

Этил 6-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)спиро[2.5]октан-1-карбоксилат

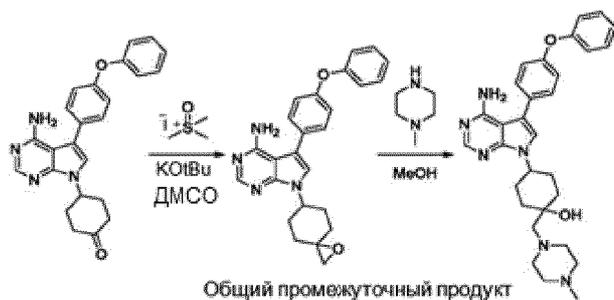


Этил 6-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)спиро[2.5]октан-1-карбоксилат

Раствор триметилсульфоний йодида (92 мг, 0,42 ммоль) и t-BuOK (47 мг, 0,42 ммоль) в ДМСО (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем добавляли этил 2-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексалиден)ацетат (100 мг, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и соляным раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:МеОН=20:1) с получением продукта (10 мг, выход 4,9%). ЖХМС: расчетная точная масса=482,2; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=483,1; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3-d_6$) δ м.д.: 8,30 (с, 1H) 7,40-7,46 (м, 4H) 2,15-2,19 (м, 3H) 1,95-1,99 (м, 3H) 1,57-1,60 (м, 2H) 1,33 (с, 3H) 1,10-1,31 (м, 3H).

ПРИМЕР 100

4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)циклогексанол



5-(4-феноксифенил)-7-(1-оксаспиро[2.5]октан-6-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

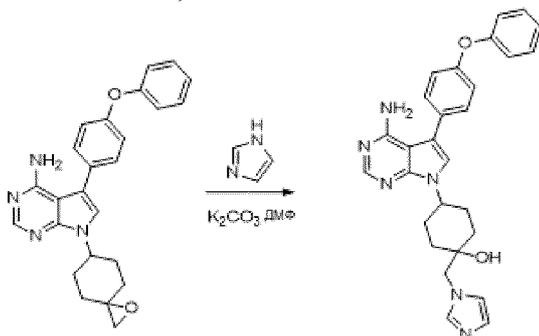
К раствору триметилсульфоксоний йодида (220 мг, 1,00 ммоль) и t-BuOK (110 мг, 1,00 ммоль) в ДМСО (10 мл) при перемешивании при комнатной температуре в течение 0,5 часа добавляли этил 2-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексиден)ацетат (200 мг, 0,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили ледяной водой, экстрагировали ДХМ, сушили и концентрировали с получением неочищенного продукта (250 мг), который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: расчетная точная масса=412,1; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=412,8

4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)циклогексанол

Раствор 5-(4-феноксифенил)-7-(1-оксаспиро[2.5]октан-6-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (50 мг, 0,12 ммоль) и 1-метилпиперазина (50 мг, 0,50 ммоль) в MeOH (10 мл) нагревали при 70°C в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (ДХМ:MeOH=10:1) с получением продуктов (20 мг, выход 39% за две стадии). ЖХМС: расчетная точная масса=512,2; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=512,8; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3-d_6$) δ м.д.: 8,13 (с, 1H) 7,48 (д, $J=8,55$ Гц, 2H) 7,39-7,45 (м, 2H) 7,37 (с, 1H) 7,13-7,19 (м, 1H) 7,09 (д, $J=8,55$ Гц, 4H) 6,12 (уш. с., 1H) 4,53 (т, $J=12,21$ Гц, 1H) 4,11 (с, 1H) 2,54 (уш.с., 3H) 2,35 (уш.с., 4H) 2,26 (с, 3H) 2,08-2,20 (м, 5H) 1,63-1,79 (м, 4H) 1,49-1,63 (м, 2H).

ПРИМЕР 101

1-((1H-имидазол-1-ил)метил)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексанол

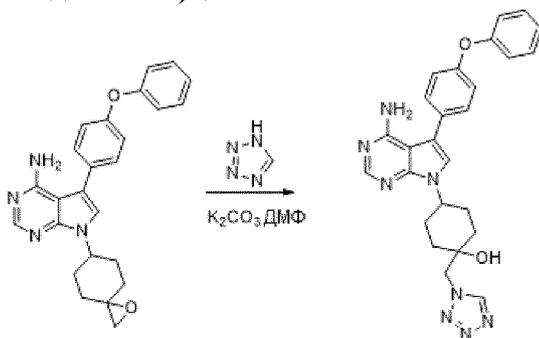


1-((1H-имидазол-1-ил)метил)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексанол

Раствор 5-(4-феноксифенил)-7-(1-оксаспиро[2.5]октан-6-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (40 мг, 0,10 ммоль), 1H-имидазола (27 мг, 0,40 ммоль) и K_2CO_3 (50 мг, 0,40 ммоль) в ДМФ (5 мл) нагревали при 100°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ, промывали водой, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH=10:1) с получением продукта (10 мг, выход 20,8%). ЖХ-МС: расчетная точная масса=480,2; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=480,8; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3-d_6$) δ м.д.: 8,05 (с, 1H) 7,60 (с, 1H) 7,33-7,43 (м, 4H) 7,32 (с, 1H) 7,08-7,16 (м, 2H) 7,01 (д, J=7,63 Гц, 2H) 7,04 (д, J=8,54 Гц, 3H) 6,89 (с, 1H) 4,5 (с, 3H) 3,94(с, 2H) 1,87-2,07 (м, 3H) 1,73 (д, J=11,29 Гц, 2H) 1,60 (т, J=12,05 Гц, 2H) 1,50 (д, J=12,51 Гц, 3H).

ПРИМЕР 102

1-((1H-тетразол-1-ил)метил)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексанол

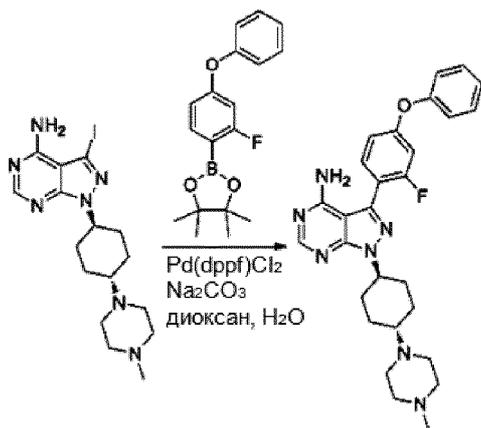


1-((1H-тетразол-1-ил)метил)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексанол

Раствор 5-(4-феноксифенил)-7-(1-оксаспиро[2.5]октан-6-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (50 мг, 0,12 ммоль), 1H-тетразол (34 мг, 0,48 ммоль) и K_2CO_3 (66 мг, 0,48 ммоль) в ДМФ (5 мл) нагревали при 100°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ, промывали водой, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH=10:1) с получением продукта (3 мг, выход 5%). ЖХМС: расчетная точная масса=482,2; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=482,8 ; 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д.: 9,07 (с, 1H) 8,05 (с, 1H) 7,37 (д, J=8,85 Гц, 2H) 7,28 (т, J=7,93 Гц, 2H) 7,17 (с, 1H) 7,04 (т, J=7,48 Гц, 1H) 6,96 (д, J=7,93 Гц, 2H) 6,99 (д, J=8,85 Гц, 2H) 4,58 (т, J= 12,66 Гц, 1H) 4,45 (с, 2H) 1,99-2,14 (м, 3H) 1,92 (с, 1H) 1,84 (с, 2H) 1,67-1,83 (м, 4H) 1,58 (д, J=13,12 Гц, 3 H).

ПРИМЕР 103

3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-пирразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

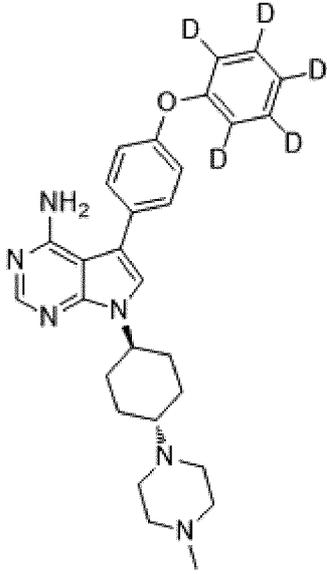
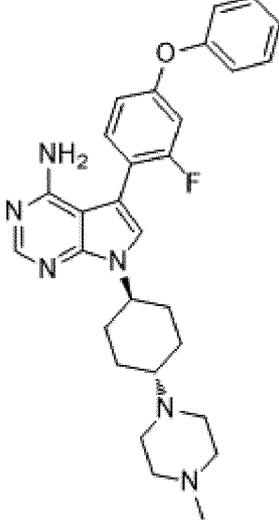
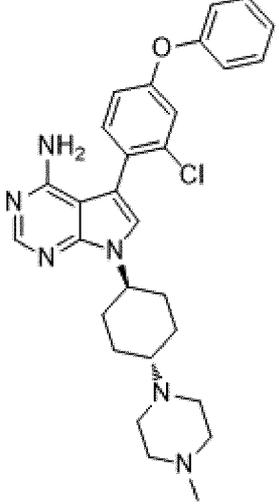


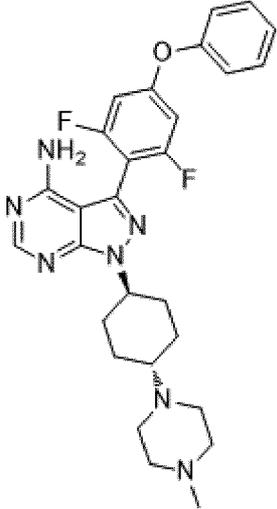
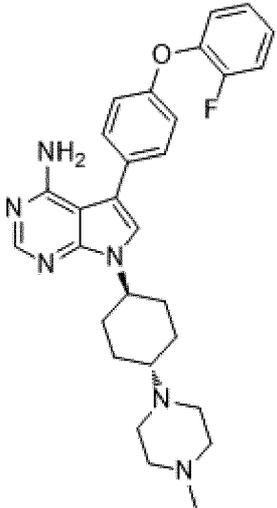
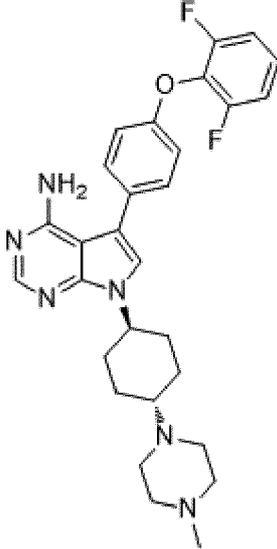
3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

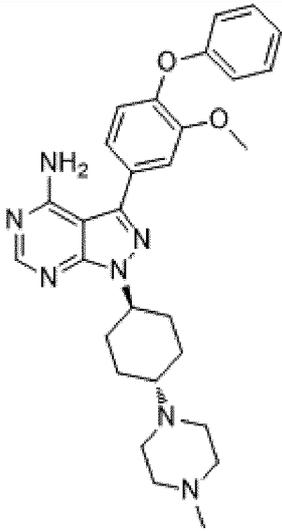
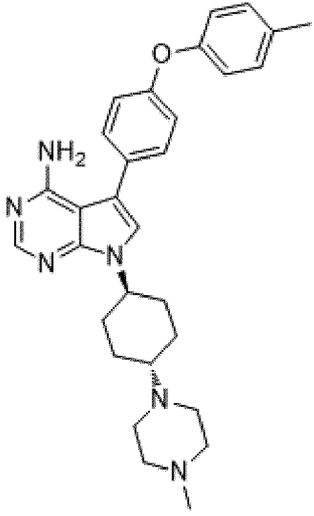
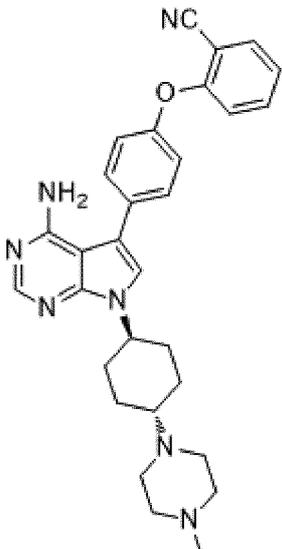
В круглодонную колбу на 500 мл добавляли 3-йодо-1-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (25 г, 56,6 ммоль), 2-(2-фтор-4-феноксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (21,35 г, 67,9 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (4,14 г, 5,6 ммоль), Na₂CO₃ (24 г, 226,5 ммоль), диоксан-воду (9-1, 300 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали, неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (MeOH в ДХМ, градиент от 0 до 15%) с получением продукта в виде белого твердого вещества (15 г), который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (градиент ацетонитрил-вода с 0,1% ТФУ). После сублимационной сушки получали продукт в виде белого порошка (10,3 г, выход 41,2%). ЖХМС: расчетная точная масса: 501,27; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=502,32; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,32 (с, 1H), 7,54 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,45-7,51 (м, 2H), 7,22-7,29 (м, 1H), 7,15-7,22 (м, 2H), 7,03 (дд, J=11,3, 2,4 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 4,75 (дд, J=9,8, 4,8 Гц, 1H), 3,51 (уш.с., 4H), 3,18 (уш.с., 5H), 2,82 (с, 3H), 1,98-2,24 (м, 6H), 1,69 (д, J=6,6 Гц, 2 H)

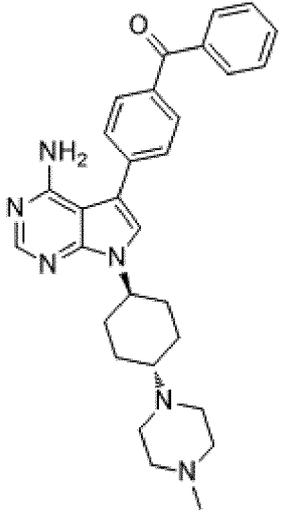
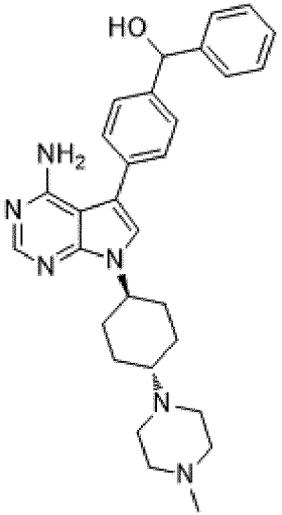
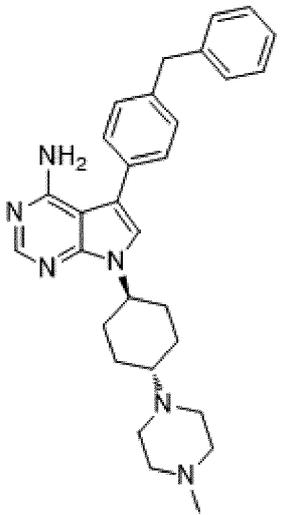
Используя аналогичные процедуры, можно получить следующие соединения:

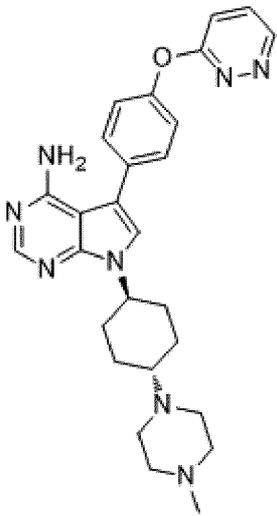
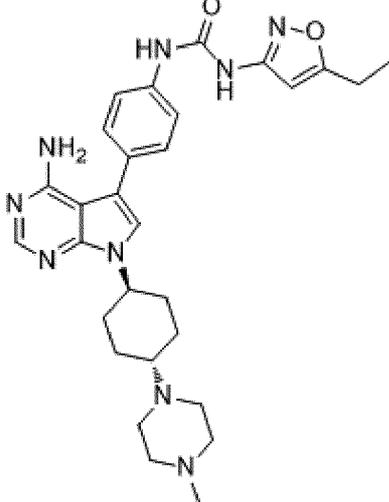
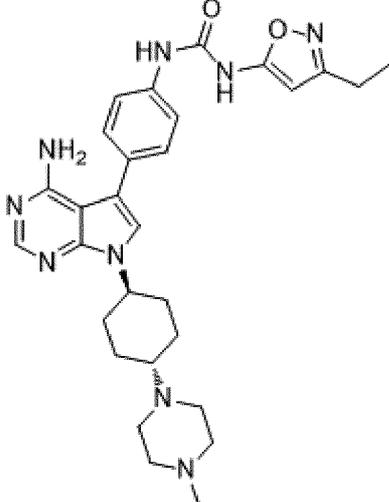
Структура	Название	ЖХМС/ЯМР
-----------	----------	----------

	<p>ПРИМЕР 104 7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-пентадейтериофеноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=487,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=488,2; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д.: 8,13 (с, 1H), 7,44-7,52 (м, J=8,3 Гц, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,05-7,15 (м, J=8,3 Гц, 2H), 6,09 (уш. с., 2H), 4,55 (т, J=11,4 Гц, 1H), 2,53-2,68 (м, 4H), 2,31-2,48 (м, 5H), 2,20 (с, 3H), 1,80-2,04 (м, 6H), 1,37-1,58 (м, 2H).</p>
	<p>ПРИМЕР 105 5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХ-МС: расчетная точная масса=500,27; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=500,90; 1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ м.д.: 8,27 (с, 1H), 7,42 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,32 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,11 (м, 3H), 6,87 (м, 2H), 4,68 (с, 1H), 2,55-3,18 (м, 9H), 1,84-2,34 (м, 8H), 1,25 (с, 3H).</p>
	<p>ПРИМЕР 106 5-(2-хлор-4-феноксифенил)-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХ-МС: расчетная точная масса=516,2; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=517,9; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д.: 8,40 (с, 1H) 7,67 (с, 1H) 7,41-7,51 (м, 4H) 7,20-7,26 (м, 2H) 7,17 (д, J =7,79 Гц, 2 H) 7,05 (дд, J=8,53, 2,48 Гц, 1 H) 4,62-4,67 (м, 1 H) 3,70-3,75 (м, 1 H) 3,40-3,45 (м, 2 H) 3,27-3,29 (м, 1H) 2,97 (с, 1H) 2,77 (уш. с, 3H) 2,06 (д, J=7,39 Гц, 4H) 1,98 (д, J=12,63 Гц, 2H) 1,59-1,64 (м, 2 H).</p>

	<p>ПРИМЕР 107</p> <p>3-(2,6-дифтор-4-феноксифенил)-1-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-1Н-пироло[3,4-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса: 519,3 найденная: [M+H]⁺(ИЭР)=520,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,55 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,58 (д, J=10,9 Гц, 3H), 7,42 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,22 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,10 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,26 (с, 1H), 5,05 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,47 (с, 1H), 2,61 (с, 2H), 2,44 (с, 2H), 2,14 (дд, J=20,5, 9,7 Гц, 4H), 1,26 (с, 1H).</p>
	<p>ПРИМЕР 108</p> <p>5-(4-(2-фторфенокси)фенил)-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: Расчетная точная масса: 500,1 найденная: [M+H]⁺(ИЭР)=501,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,55 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,58 (д, J=10,9 Гц, 4H), 7,42 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,22 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,10 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,26 (с, 1H), 5,05 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,47 (с, 1H), 2,61 (с, 2H), 2,44 (с, 2H), 2,14 (дд, J=20,5, 9,7 Гц, 4H), 1,26 (с, 1H).</p>
	<p>ПРИМЕР 109</p> <p>5-(4-(2,6-дифторфенокси)фенил)-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса: 518,3 найденная: [M+H]⁺(ИЭР)=519,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,14 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,41-7,29 (м, 4H), 7,07-7,14 (м, 3H), 6,27 (м, 2H), 4,60-4,54 (м, 1H), 2,90-2,70 (м, 9H), 2,47 (с, 3H), 1,90-1,85 (м, 6H), 1,57-1,43 (м, 2H).</p>

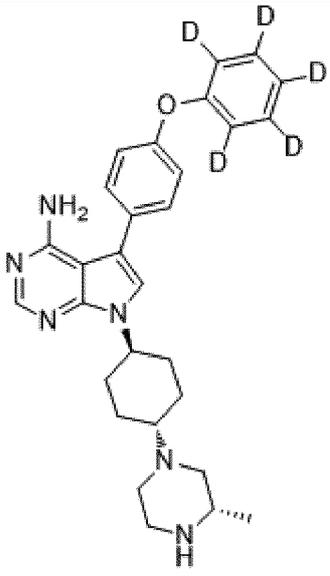
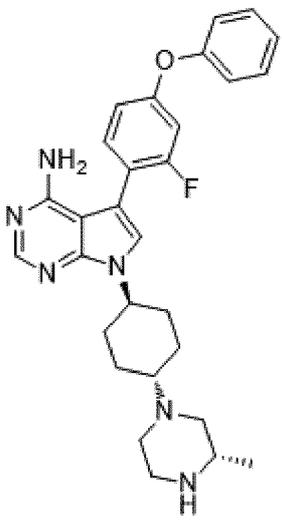
	<p>ПРИМЕР 110 5-(3-метокси-4-феноксифенил)-7-((транс)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-диоксан-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=513,29; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=514,13; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,24 (с, 1H), 7,32-7,36 (м, 3H), 7,23 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,06 (т, 7,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J=7,7 Гц, 2H), 4,68 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,67 (м, 10H), 2,03 (м, 6H), 1,52 (с, 2H).</p>
	<p>ПРИМЕР 111 7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-(п-толилокси)фенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=496,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=497,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,45 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,19-7,30 (м, J=8,3 Гц, 2H), 7,05-7,16 (м, J=8,6 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,63-4,77 (м, 1H), 3,39-3,68 (м, 7H), 2,95-3,24 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,93-2,22 (м, 6H), 1,67 (д, J=9,4 Гц, 2H).</p>
	<p>ПРИМЕР 112 2-(4-(4-амино-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенокси)бензонитрил</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=507,27; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=508,1; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,45 (с, 1H), 7,93 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,71 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,56 (т. д, J=8,5 Гц, 2H), 7,27-7,35 (м, 3H), 7,14 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,69 (уш. с., 1H), 3,58-3,62 (м, 7H), 3,04 (уш. с, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,05-2,14 (м, 4H), 2,03 (д, J=10,8 Гц, 2H), 1,76 (дт, J=6,2, 3,2 Гц, 1H), 1,67 (д, J=10,8 Гц, 2H).</p>

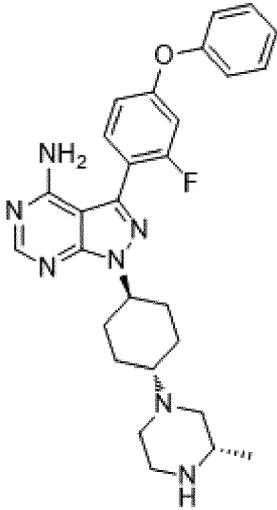
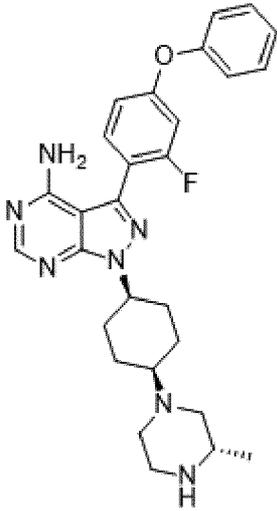
	<p>ПРИМЕР 113 (4-(4-амино-7- ((транс)-4-(4- метилпиперазин-1- ил)циклогексил)-7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-5- ил)фенил)(фенил) метанон</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=494,3, найденная [М+Н]⁺ (ИЭР)=494,8; ¹Н ЯМР (МЕТАНОЛ-d₄) δ м.д.: 8,40 (с, 1Н), 7,95 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,84- 7,89 (м, 2Н), 7,79 (с, 1Н), 7,67- 7,74 (м, 3Н), 7,55-7,62 (м, 2Н), 3,59 (уш. с., 8Н), 2,98 (с, 3Н), 2,25-2,39 (м, 4Н), 2,10-2,25 (м, 2Н), 2,05 (с, 1Н), 1,87 (д, J=10,7 Гц, 2Н).</p>
	<p>ПРИМЕР 114 (4-(4-амино-7- ((транс)-4-(4- метилпиперазин-1- ил)циклогексил)-7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-5- ил)фенил)(фенил) метанол</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=496,3; найденная [М+Н]⁺ (ИЭР)=496,8; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d₆) δ м.д.: 8,05 (с, 1Н) 7,37-7,42 (м, 2Н) 7,30-7,37 (м, 4Н) 7,19-7,27 (м, 3Н) 7,12- 7,17 (м, 1Н) 5,74 (с, 1Н) 4,53 (т, J=11,90 Гц, 2Н) 3,31 (с, 3Н) 2,65 (уш. с., 6Н) 2,60 (уш. с., 1 Н) 2,04 (уш. с., 4 Н) 1,81-1,97 (м, 3Н) 1,57 (д, J=10,38 Гц, 3Н).</p>
	<p>ПРИМЕР 115 5-(4-бензилфенил)-7- ((транс)-4-(4- метилпиперазин-1- ил)циклогексил)-7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=480,3; найденная [М+Н]⁺ (ИЭР)=481,0; ¹Н ЯМР (ДМСО- d₆) δ м.д.: 8,48 (с, 1Н), 7,74 (с, 1Н), 7,35-7,46 (м, 4Н), 7,32-7,35 (м, 1Н), 7,28-7,32 (м, 3Н), 7,22 (тд, J=6,2, 2,7 Гц, 1Н), 4,70 (уш. с, 1Н), 4,02 (с, 2Н), 3,68 (уш. с, 2Н), 3,57 (с, 1Н), 3,27-3,54 (м, 4Н), 3,21 (уш.с., 2Н), 2,86 (уш. с., 3Н), 2,06-2,20 (м, 4Н), 2,02 (д, J=12,6 Гц, 2Н), 1,73 (д, J=7,8 Гц, 2Н).</p>

	<p>ПРИМЕР 116 7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=484,3, найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=484,8; ¹H ЯМР (МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,96-9,03 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,84 (тд, J=8,9, 4,5 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,56-7,64 (м, 3H), 7,44 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,35-7,41 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,93 (с, 1H), 2,88 (с, 2H), 2,85 (с, 2H), 2,14-2,28 (м, 5H), 2,11 (д, J=12,8 Гц, 2H), 2,05 (кв, J=6,4 Гц, 3H), 1,62 (д, J=7,1 Гц, 2H), 1,56 (д, J=14,0 Гц, 1H).</p>
	<p>ПРИМЕР 117 1-(4-(4-амино-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-3-(5-этилизоксазол-3-ил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=543,1; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=544,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 9,52 (с, 1H) 8,93 (с, 1H) 8,13 (с, 1H) 7,55 (д, J=8,60 Гц, 2H) 7,33-7,45 (м, 3H) 6,56 (с, 1H) 6,04 (уш.с., 2H) 4,55 (уш.с., 1H) 2,65-2,81 (м, 4H) 2,24-2,42 (м, 6H) 2,16 (с, 3H) 1,86-2,04 (м, 7H) 1,40-1,53 (м, 3H) 1,14-1,28 (м, 3H).</p>
	<p>ПРИМЕР 118 1-(4-(4-амино-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-3-(3-этилизоксазол-5-ил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=543,31; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=544,3; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10,33 (с, 1H) 9,22 (с, 1H) 8,38 (с, 1H) 7,67 (с, 1H) 7,61 (д, J=8,46 Гц, 2H) 7,42 (д, J=8,33 Гц, 2H) 6,01 (с, 1H) 4,65 (уш.с., 1H) 1,93-2,09 (м, 7H) 1,60 (уш.с., 2H) 1,24 (уш.с., 3H) 1,12-1,20 (м, 3H).</p>

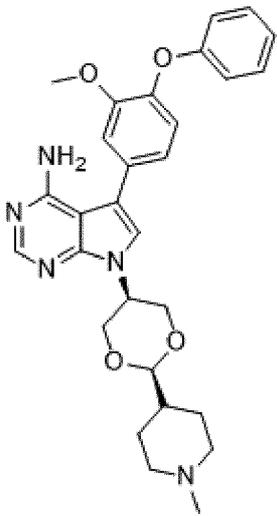
	<p>ПРИМЕР 119 1-(4-(4-амино-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-3-(5-изопропилизоксазол-3-ил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=557,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=557,8; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 9,67 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,60 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,41 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,53 (с, 1H), 4,65 (м, 1H), 3,01-3,24 (м, 8H), 2,67-2,98 (м, 3H), 1,99-2,21 (м, 7H), 1,52-1,69 (м, 2H), 1,25 (д, J=7,0 Гц, 6H).</p>
	<p>ПРИМЕР 120 1-(4-(4-амино-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-3-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=571,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=571,7; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,50 (с, 1H) 7,77 (с, 1H) 7,64 (м, J=8,54 Гц, 2H) 7,44 (м, J=8,85 Гц, 2H) 6,53 (с, 1H) 4,67-4,82 (м, 1H) 3,84 (с, 4H) 3,45 (д, J=11,60 Гц, 4H) 2,95 (с, 3H) 2,25 (д, J=9,46 Гц, 2H) 2,01-2,20 (м, 4H) 1,82 (д, J=8,85 Гц, 2H) 1,31 (с, 9H).</p>
	<p>ПРИМЕР 121 1-(4-(4-амино-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-3-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=571,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=572,9; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 9,61 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,53-7,70 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 4,67 (уш. с, 1H), 2,50-3,17 (м, 11H), 1,82-2,17 (м, 7H), 1,46-1,68 (м, 7H), 1,30 (с, 9H).</p>

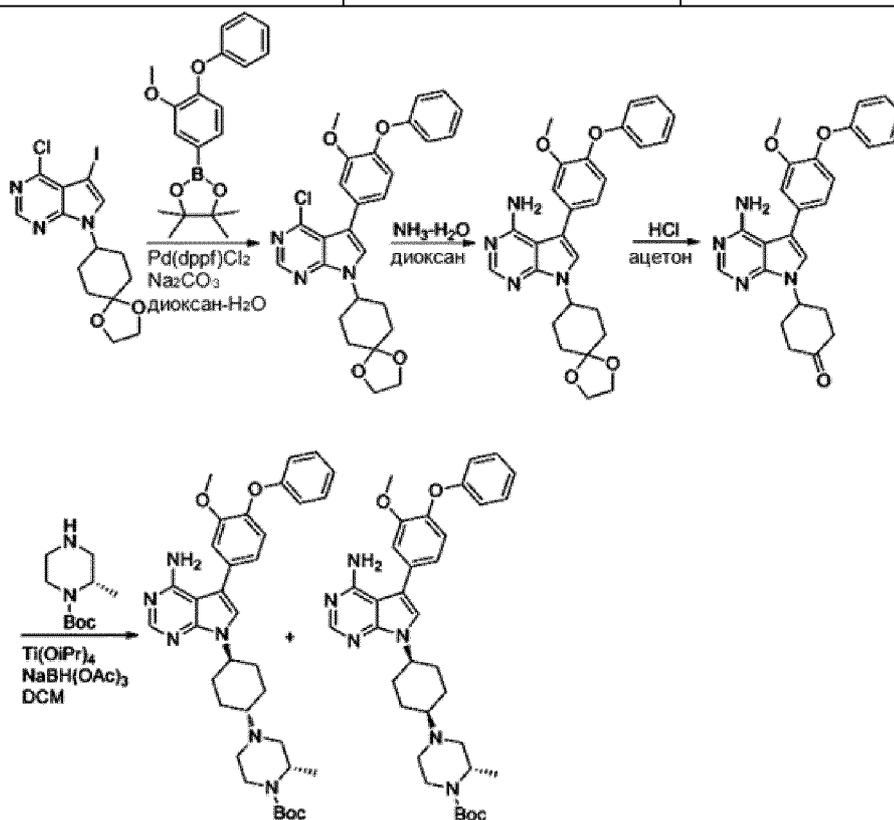
	<p>ПРИМЕР 122</p> <p>1-(4-(4-амино-7-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-5-ил)фенил)-3-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=571,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=572,9; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.д.: 9,59 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,52-7,70 (м, 4H), 6,54 (с, 1H), 4,71-4,86 (м, 1H), 3,17 (д, J=3,4 Гц, 2H), 2,28-2,50 (м, 5H), 2,16-2,25 (м, 7H), 2,06-2,14 (м, 2H), 1,61-1,73 (м, 2H), 1,30 (с, 9H).</p>
	<p>ПРИМЕР 123</p> <p>1-(4-(4-амино-1-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил)-3-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=602,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=603,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.д.: 10,14 (с, 1H) 8,84 (уш. с, 1H) 8,22-8,36 (м, 2H) 7,17-7,32 (м, 2H) 6,49 (с, 1H) 4,71-4,76 (м, 1H) 3,95 (с, 1H) 3,48-3,53 (м, 3H) 3,01-3,07 (м, 2H) 2,79 (с, 3H) 1,98-2,22 (м, 6H) 1,69 (с, 2H) 1,30 (с, 9H).</p>
	<p>ПРИМЕР 124:</p> <p>2-(4-(4-амино-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-5-ил)фенил)-N-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)ацетамид</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=570,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=571,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.д.: 11,2 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,46 (м, 4H), 6,59 (с, 1H), 4,66 (с, м, 1H), 3,60-3,40 (м, 5H), 3,40-2,82 (м, 4H) 2,80(с, 3H), 2,20-2,03 (м, 6H), 1,60-1,67 (м, 2H), 1,29 (м, 9H).</p>

	<p>ПРИМЕР 125</p> <p>7-((транс)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-пентадейтериофеноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=487,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=488,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,93 (уш. с, 1H), 8,48 (уш. с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,47 (д, J=7,0 Гц, 3H), 7,12 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,42 (уш. с, 2H), 4,60 (уш. с, 1H), 2,71-3,29 (м, 7H), 1,82-2,12 (м, 6H), 1,42-1,69 (м, 2H), 1,15-1,37 (м, 4H).</p>
	<p>ПРИМЕР 126</p> <p>5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7-((транс)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=500,27; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=500,90; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,40 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,24 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,01-7,06 (м, 1H), 6,94 (д, J=10,7 Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 2,83-3,24 (м, 8H), 1,94-2,14 (м, 6H), 1,67 (с, 2H), 1,25 (д, J=5 Гц, 3H).</p>

	<p>ПРИМЕР 127</p> <p>3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1-((транс)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=501,60; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=502,2; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 9,29-9,53 (м, 1H), 8,96-9,16 (м, 1H), 8,30-8,36 (м, 1H), 7,45-7,59 (м, 3H), 7,25 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,16-7,23 (м, 2H), 7,04 (дд, J=11,3, 2,4 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 4,77 (дд, J=10,2, 4,6 Гц, 1H), 3,60 (уш. с., 3H), 3,52 (уш. с., 1H), 3,36 (уш. с., 1H), 3,25 (уш. с., 1H), 3,12 (уш. с., 1H), 2,97 (уш. с., 1H), 2,05-2,22 (м, 5H), 1,76 (уш. с., 2H), 1,28 (д, J=6,4 Гц, 3H)</p>
	<p>ПРИМЕР 128</p> <p>3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1-((цис)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=501,60; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=502,2; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 9,39 (уш. с., 1H), 9,00 (уш. с., 1H), 8,35 (с, 1H), 7,59 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,45-7,51 (м, 2H), 7,26 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 0,9 Гц, 2H), 7,04 (дд, J=11,3, 2,4 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 4,97 (уш. с., 1H), 3,57 (д, J=10,2 Гц, 3H), 3,48 (уш. с., 1H), 3,22 (уш. с., 2H), 3,00 (уш. с., 1H), 2,85 (уш. с., 1H), 2,34 (уш. с., 2H), 2,09 (д, J=9,4 Гц, 2H), 1,95 (уш. с., 4H), 1,25 (д, J=6,4 Гц, 3H).</p>

	<p>ПРИМЕР 129</p> <p>1-(4-(4-амино-7-((транс)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-3-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=571,34, найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=572,2; 1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ м.д.: 9,70 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,41-7,69 (м, 5H), 6,51 (с, 1H), 4,70 (с, 1H), 3,40-3,60 (м, 4H), 2,07 (уш. с., 5H), 1,60-1,70 (уш. с., 3H), 1,31 (с, 11H).</p>
	<p>ПРИМЕР 130</p> <p>1-(4-(4-амино-7-((цис)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-3-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=571,34, найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=572,2; 1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ м.д.: 9,77 (м, 1H), 9,23 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,42-7,63 (м, 5H), 6,52 (с, 1H), 4,81 (с, 1H), 3,12-3,42 (м, 5H), 2,11 (уш. с, 4H), 1,76 (уш. с, 3H), 1,31 (с, 10H).</p>
	<p>ПРИМЕР 131</p> <p>5-(3-метокси-4-феноксифенил)-7-((транс)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-диоксан-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=515,25; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=515,82; 1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ м.д.: 9,17 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,35 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 6,97 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 4,83 (с, 1H), 4,72 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,41-4,20 (м, 5H), 3,81 (с, 4H), 2,91 (м, 3H), 2,73 (д, $J=4,5$ Гц, 3H), 1,91 (т, $J=17,6$ Гц, 4H), 1,49-1,61 (м, 2H).</p>

	<p>ПРИМЕР 133</p> <p>5-(3-метокси-4-феноксифенил)-7-((цис)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-диоксан-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=515,25; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=515,82; ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д.: 9,19 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,30-7,36 (м, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,13 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,05 (т, J=8,1 Гц, 2H), 6,94 (д, J=7,8 Гц, 2H), 4,91 (с, 2H), 4,91 (с, 1H), 4,60 (д, J=4,7 Гц, 2H), 4,23-4,25 (м, 4H), 3,45 (д, J=11,1 Гц, 2H), 2,93 (м, 2H), 2,76 (д, J=4,5 Гц, 4H), 1,90 (м, 3H), 1,56 (д, J=10,7 Гц, 2H).</p>
---	--	--



4-хлор-5-(3-метокси-4-феноксифенил)-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин

Смесь 4-хлор-5-йод-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина (800 мг, 1,9 ммоль), 2-(3-метокси-4-феноксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,3 г, 3,98 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (140 мг, 0,19 ммоль) и Na₂CO₃ (600 мг, 5,7 ммоль) в диоксане-H₂O (50 мл - 5 мл) нагревали при 80°C в инертной атмосфере в течение

3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (ЭА в ПЭ, градиент от 0 до 33%), с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (350 мг, выход 37%).

5-(3-метокси-4-феноксифенил)-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

Смесь 4-хлор-5-(3-метокси-4-феноксифенил)-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (150 мг, 0,30 ммоль) и $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ (5 мл) в диоксане (5 мл) нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, выход 100%). ЖХ-МС: расчетная точная масса: 472,5; найденная $[\text{M}+\text{H}]^+(\text{ИЭР})=473,1$.

4-(4-Амино-5-(3-метокси-4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексанон

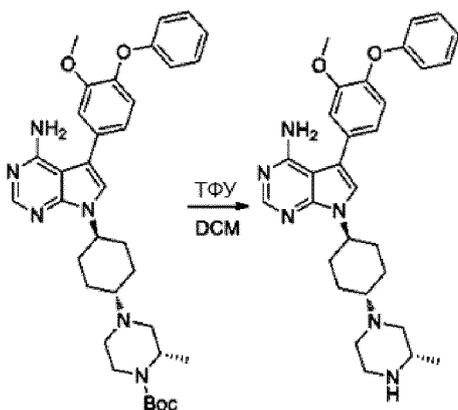
К суспензии 5-(3-метокси-4-феноксифенил)-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (340 мг, 0,6 ммоль) в ацетоне (20 мл) и ТГФ (6 мл) добавляли 6 Н HCl (3 мл, 18 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 3 часов. Нейтрализовали 1 Н раствором NaOH . Экстрагировали ДХМ, сушили сульфатом натрия, выпаривали и очищали колоночной хроматографией (ЭА) с получением целевого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (200 мг, выход 78%).

(S)-трет-бутил 4-((транс)-4-(4-амино-5-(3-метокси-4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

Реакционную смесь 4-(4-амино-5-(3-метокси-4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексанона (40 мг, 0,09 моль), (S)-трет-бутил 2-метилпиперазин-1-карбоксилата (37 мг, 0,18 моль) и $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (6 капель) в ДХМ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (76 мг, 0,36 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили MeOH . Затем добавляли водный раствор NaHCO_3 и ДХМ. После фильтрации фильтрат экстрагировали ДХМ. Органические слои собирали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ: MeOH =20:1) с получением продукта (30 мг, выход 54%). ЖХМС: расчетная точная масса=612,3; найденная $[\text{M}+\text{H}]^+(\text{ИЭР})=613,2$.

ПРИМЕР 134

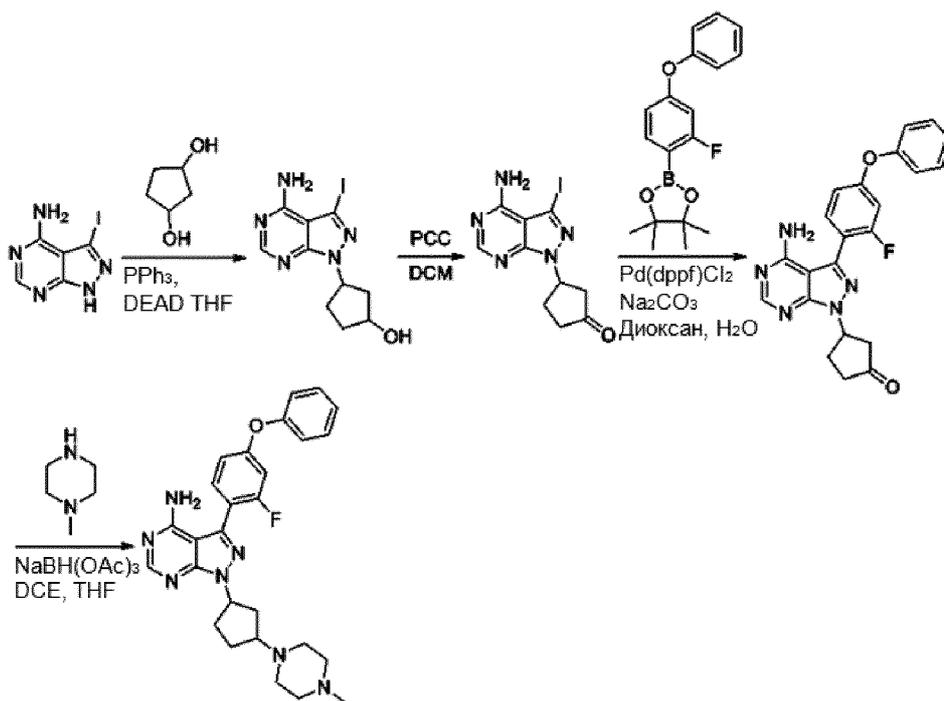
5-(3-метокси-4-феноксифенил)-7-((транс)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



К раствору (S)-трет-бутил-4-((транс)-4-(4-амино-5-(3-метокси-4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем ее концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта в виде белого твердого вещества (18 мг, выход 70%). ЖХМС: расчетная точная масса=512,2; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=513,2; 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,14 (с, 1H) 7,46-7,52 (м, 1H) 7,33 (т, J=7,78 Гц, 2H) 7,19-7,23 (м, 1H) 7,10 (д, J=8,24 Гц, 1H) 7,01-7,08 (м, 2H) 6,92 (д, J=8,47 Гц, 2H) 6,22 (уш. с., 1H) 4,58 (т, J=11,79 Гц, 1H) 3,80 (с, 3H) 3,20 (д, J=11,22 Гц, 1H) 3,12 (уш. с., 1H) 2,85-3,00 (м, 3H) 239 (уш. с., 1H) 2,25 (т, J=10,99 Гц, 1H) 1,98-2,05 (м, 2H) 1,87-1,98 (м, 4H) 1,44-1,58 (м, 2H) 1,13-1,21 (м, 3H)

ПРИМЕР 135

(2S)-трет-бутил-4-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентанол

В круглодонную колбу на 250 мл добавляли 3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (2 г, 7,64 ммоль), циклопентан-1,3-диол (3,9 г, 38,2 ммоль), трифенилфосфин (6,0 г, 22,9 ммоль), ТГФ (50 мл). Смесь перемешивали, к смеси добавляли по каплям DEAD (3,98 г, 22,9 ммоль) на бане со льдом. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали смесью ДХМ-МеОН (100:1-10:1) с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (400 мг, выход 24%).

3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентанон

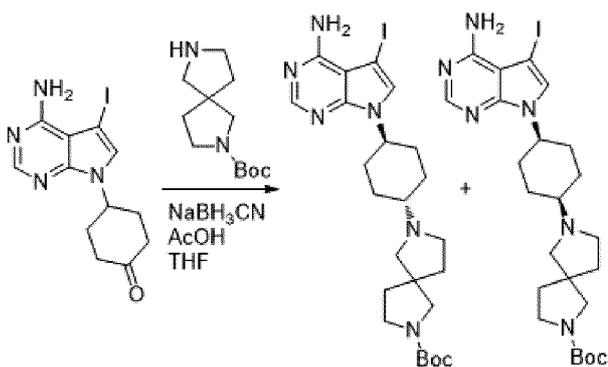
В круглодонную колбу на 100 мл добавляли 3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентанол (316 мг, 0,92 ммоль), РСС (236 мг, 1,1 ммоль), ДХМ (10 мл). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали смесью ДХМ-МеОН (100:1-20:1) с получением продукта в виде белого твердого вещества (100 мг, выход 31,8%).

3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентанон

В круглодонную колбу на 100 мл добавляли 3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентанон (100 мг, 0,291 ммоль), 3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентанон (137 мг, 0,437 ммоль), карбонат натрия (92,5 мг, 0,87 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (42,6 мг, 0,058 ммоль, 0,2 экв.) и диоксан-H₂O (10 мл-1 мл). Полученную смесь перемешивали при 85 °С в течение ночи. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали смесью ДХМ/МеОН (50:1-20:1) с получением продукта (52 мг, выход 44%).

(2S)-трет-бутил-4-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

В круглодонную колбу на 20 мл добавляли 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентанон (52 мг, 0,129 ммоль), 1-метилпиперазин (25,8 мг, 0,258 ммоль) и ДХЭ (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (41 мг, 0,193 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 3 часов при КТ. Затем смесь фильтровали через целит и концентрировали. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали смесью ДХМ-МеОН (50:1-10:1), затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта в виде белого твердого вещества (3,0 мг, выход 4,7%). ЖХМС: расчетная точная масса=487,25; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=488,20; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ м.д.: 8,32 (с, 1H), 7,56 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,44 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,12 (д, J=7,7 Гц, 2H), 6,96 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=11,4, 2,2 Гц, 1H), 5,29-5,43 (м, 1H), 3,13-3,39 (м, 8H), 2,75 (с, 3H), 2,08-2,56 (м, 7H)



трет-бутил 7-((цис)-4-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилат

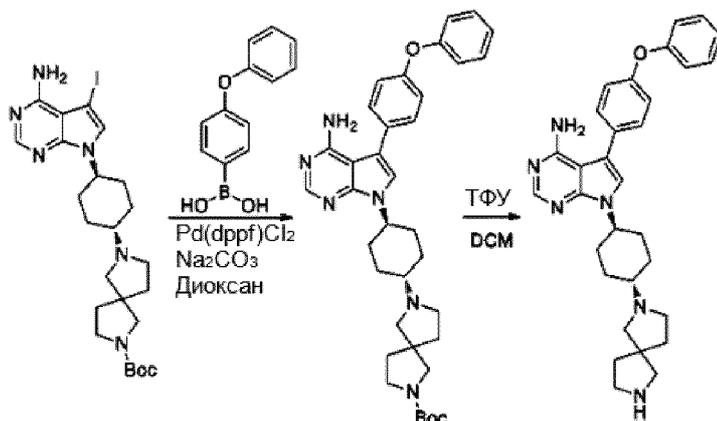
и

трет-бутил 7-((транс)-4-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилат

Реакционную смесь 4-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексанона (1,0 г, 2,81 ммоль), трет-бутил 2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилата (1,9 г, 8,43 ммоль) и уксусной кислоты (101 мг, 1,68 ммоль) в ТГФ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли NaBH_3CN (529 мг, 8,43 моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего реакцию гасили MeOH (10 мл). Затем добавляли водный раствор NaHCO_3 и ДХМ и фильтровали. Фильтрат экстрагировали ДХМ. Органические слои собирали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH=10:1) с получением трет-бутил-7-((транс)-4-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилата (300 мг, выход 18%). ЖХМС: расчетная точная масса=566,2; найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=567,0 и трет-бутил 7-((цис)-4-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилата (330 мг, выход 21%). ЖХМС: Расчетная точная масса=566,2; найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=567,0.

ПРИМЕР 136

7-((транс)-4-(2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



трет-бутил 7-((транс)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилат

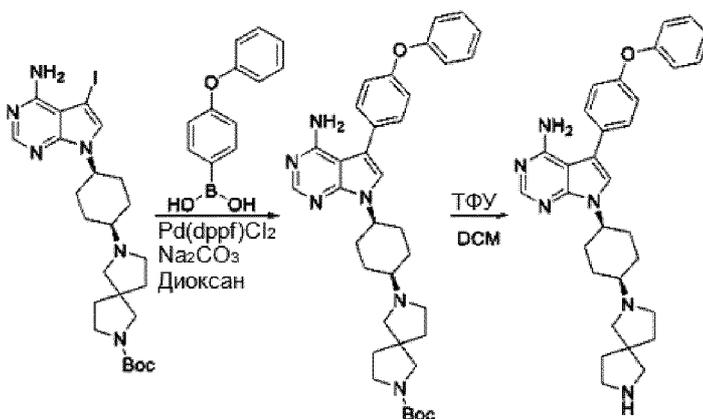
Смесь трет-бутил 7-((транс)-4-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилата (40 мг, 0,071 ммоль), (4-феноксифенил)бороновой кислоты (18 мг, 0,085 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (15 мг, 0,013 моль) и Na₂CO₃ (15 мг, 0,14 ммоль) в диоксане (6 мл) и H₂O (0,6 мл) нагревали при 85°C в атмосфере аргона в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали и экстрагировали ДХМ (500 мл x 4). Органические слои концентрировали и очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH=10:1) с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (10 мг, выход 23%). ЖХМС: расчетная точная масса=608,4; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=609,1

7-((транс)-4-(2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

К раствору трет-бутил 7-((транс)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилата (20,0 мг, 0,03 ммоль) в ДХМ (2 мл) по каплям добавляли ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта в виде белого твердого вещества (3 мг, выход 17%). ЖХМС: расчетная точная масса=508,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=509,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 9,06 (уш. с, 2H) 8,25 (уш. с, 1H) 7,52 (уш. с, 1H) 7,39-7,49 (м, 5 H) 7,23 (с, 2H) 7,14-7,21 (м, 2H) 7,07-7,14 (м, 6H) 6,98 (с, 1H) 5,33 (т, J=4,63 Гц, 1H) 4,58-4,63 (м, 1H) 3,57-3,62 (м, 6 H) 2,77 (д, J=4,84 Гц, 1H) 2,63-2,69 (м, 1H) 2,31-2,37 (м, 1H) 2,26 (уш. с. , 1H) 2,18 (уш.с., 2H) 1,89-2,15 (м, 13H) 1,77 (уш.с., 3 H) 1,41-1,51 (м, 2H).

ПРИМЕР 137

7-((цис)-4-(2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



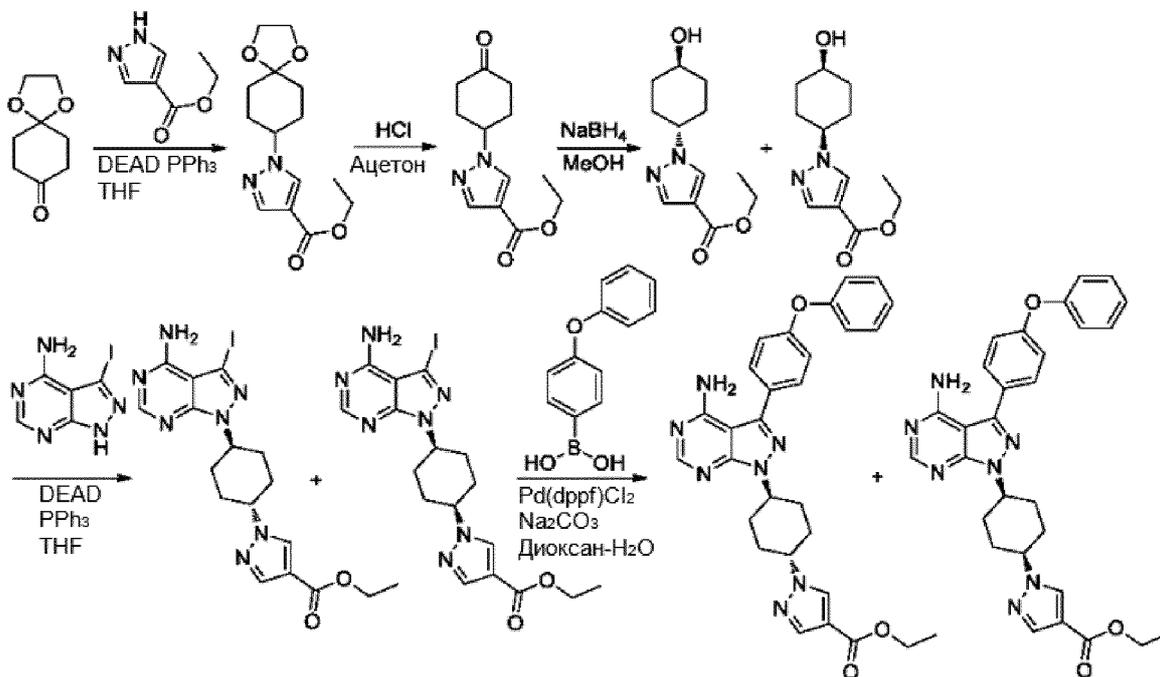
трет-бутил 7-((цис)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилат

Смесь трет-бутил 7-((цис)-4-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилата (450 мг, 0,80 ммоль), (4-

феноксифенил)бороновой кислоты (204 мг, 0,95 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (116 мг, 0,16 ммоль) и Na₂CO₃ (169 мг, 0,59 ммоль) в диоксане (30 мл) и H₂O (3 мл) нагревали при 85°C в атмосфере аргона в течение 2,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ:MeOH=20:1) с получением продукта (20 мг, выход 4%). ЖХМС: расчетная точная масса=608,4; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=609,1

7-((цис)-4-(2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

К раствору трет-бутил 7-((цис)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилата (20 мг, 0,033 ммоль) в ДХМ (2 мл) по каплям добавляли ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта в виде белого твердого вещества (2 мг, выход 12%). ЖХМС: расчетная точная масса=508,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=509,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,06 (уш. с, 2H), 8,92 (уш. с, 2H), 8,31 (уш. с, 1H), 7,52 (уш. с, 1H), 7,39-7,50 (м, 3H), 7,18 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,04-7,16 (м, 3H), 4,84 (уш. с, 1H), 3,79 (уш. с, 2H), 3,29 (уш. с, 5H), 2,34 (уш. с, 2H), 2,25 (уш. с, 2H), 2,05 (д, J=8,1 Гц, 4H), 1,94 (уш. с, 3H).



Этил-1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

К охлажденной на ледяной бане суспензии этил 1Н-пиразол-4-карбоксилата (1 г, 7,14 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-он (2,26 г, 14,3 ммоль), PPh₃ (3,75 г, 14,3 ммоль) с последующим добавлением по каплям DEAD (2,49 г, 14,3 ммоль) в течение 20 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали

колоночной хроматографией (ЭА в ПЭ, градиент от 0 до 20%) с получением целевого продукта в виде бесцветного масла (1,0 г, выход 50%).

Этил-1-(4-оксоциклогексил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

К суспензии этил 1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (1 г, 3,57 ммоль) в ацетоне (15 мл) добавляли 6N HCl (15 мл, 9 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 часа. Нейтрализовали 1 Н водным раствором NaOH. Экстрагировали ЭА (100 мл x2), промывали соляным раствором, сушили сульфатом натрия, выпаривали и очищали колоночной хроматографией (ЭА в ПЭ, градиент от 0 до 30%) с получением целевого продукта в виде бесцветного масла (470 мг, выход 56%).

Этил-1-((транс)-4-гидроксициклогексил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

и

этил-1-((цис)-4-гидроксициклогексил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

К перемешиваемой смеси этил-1-(4-оксоциклогексил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (470 мг, 1,99 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли NaBH₄ (91 мг, 2,39 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл). Органический слой концентрировали в вакууме с получением смеси этил-1-((транс)-4-гидроксициклогексил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата и этил-1-((цис)-4-гидроксициклогексил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата в виде бесцветного масла (400 мг, выход 84%).

Этил-1-((транс)-4-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-1Н-пиразол-4- карбоксилат

и

Этил-1-((цис)-4-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

К охлажденной на ледяной бане суспензии 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (240 мг, 0,924 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли смесь этил 1-((транс)-4-гидроксициклогексил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата и этил 1-((цис)-4-гидроксициклогексил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (220 мг, 0,924 ммоль), PPh₃ (363 мг, 1,38 ммоль), с последующим добавлением по каплям DEAD (241 мг, 1,38 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (MeOH в ДХМ, градиент от 0 до 10%) с получением неочищенного продукта (540 мг). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением смеси этил 1-((транс)-4-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил) - 1Н-пиразол-4-карбоксилата и этил 1-((цис)-4-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата в виде белого твердого вещества (160 мг, выход 36%).

Этил-1-((транс)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

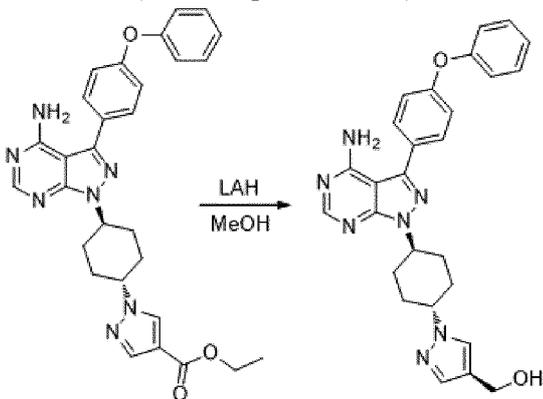
и

Этил-1-((цис)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Смесь этил 1-((транс)-4-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-1H-пиразол-4-карбоксилата и этил-1-((цис)-4-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-1H-пиразол-4-карбоксилата в виде белого твердого вещества (50 мг, 0,104 ммоль), (4-феноксифенил)бороновой кислоты (37 мг, 0,125 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (15 мг, 0,0208 ммоль) и Na₂CO₃ (33 мг, 0,312 ммоль) в диоксане-H₂O (3 мл - 0,3 мл) нагревали при 85°C в инертной атмосфере в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с получением этил-1-((транс)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-1H-пиразол-4-карбоксилата в виде белого твердого вещества (20 мг, выход 37%). ЖХМС: расчетная точная масса: 523,2, найденная: [M + H]⁺(ИЭР)= 524,1 и этил-1-((цис)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-1H-пиразол-4-карбоксилата в виде белого твердого вещества (6 мг, выход 11%). ЖХМС: расчетная точная масса: 523,2, найденная: [M+H]⁺(ИЭР)=524,1.

ПРИМЕР 138

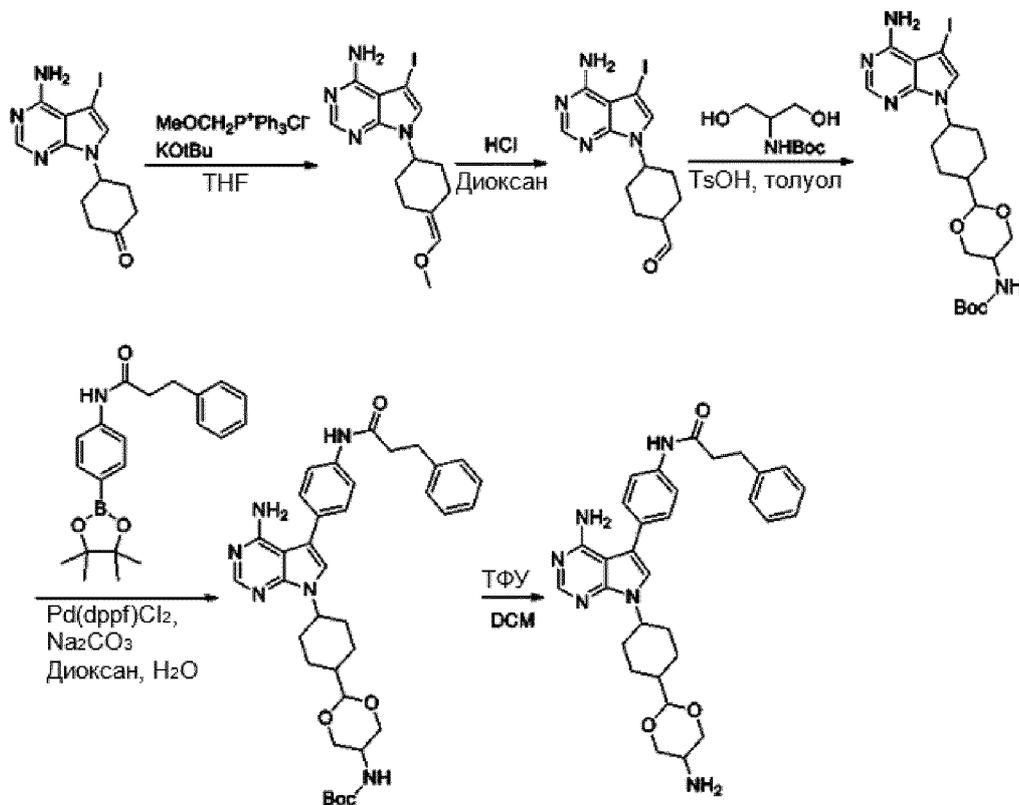
(1-((транс)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-1H-пиразол-4-ил)метанол



К перемешиваемой охлажденной на ледяной бане смеси этил-1-((транс)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (15 мг, 0,0287 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли LAH (2 мг, 0,0574 ммоль). Смесь продували N₂. После перемешивания в течение 2 часов к смеси добавляли LAH (10 мг, 0,263 ммоль). По данным ТСХ, после полного исчезновения исходного материала, смесь гасили H₂O (2 мл), экстрагировали ДХМ (5 мл). Органический слой концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3 мг, выход 21,7%). ЖХМС: расчетная точная масса: 481,2; найденная [M+H]⁺ (ИЭР) =482,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,55 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,58 (д, J=10,9 Гц, 3H), 7,42 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,22 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,10 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,26 (с, 1H), 5,05 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,47 (с, 1H), 2,61 (с, 2H), 2,44 (с, 2H), 2,14 (дд, J=20,5, 9,7 Гц, 4H), 1,26 (с, 1H).

ПРИМЕР 139

N-(4-(4-амино-7-(4-(5-амино-1,3-диоксан-2-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-3-фенилпропанамид



5-йод-7-(4-(метоксиметил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

К раствору (метоксиметил)трифенилфосфония хлорида (3451 мг, 11,231 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли по каплям трет-бутанолат калия (1,26 г, 11,2 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C в течение 30 мин. К смеси добавляли 4-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексан-1-он (2,0 г, 5,61 ммоль) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС до полного израсходования исходного материала. Затем его отфильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (0-3% MeOH в ДХМ) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (1,9 г, выход 88%). ЖХ-МС: расчетная точная масса=384,04; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=385,61; 1H ЯМР (ДМСO-d₆) δ м.д.: 8,08 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 6,59 (уш. с, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,56-4,67 (м, 1H), 3,51 (с, 3H), 2,78 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,14-2,24 (м, 1H), 2,00-2,11 (м, 1H), 1,89 (т, J=12,1 Гц, 2H), 1,68-1,79 (м, 3H).

4-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексан-1-карбальдегид

К раствору 5-йод-7-(4-(метоксиметил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (1900 мг, 4,945 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли 6 N HCl (20 мл, 120 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 3 часов. Затем ее фильтровали, рН фильтрата доводили до 10, затем экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Органический слой сушили соляным раствором и безводным Na₂SO₄. Затем его концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества (1,15 г, выход 62,8%). ЖХМС: расчетная точная масса=307,03; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=307,6; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ м.д.: 9,62 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 4,57 (уш. с, 1H), 2,37 (уш. с, 1H), 2,08 (д, J=12,5 Гц, 2H), 1,89-2,01 (м, 4H), 1,41 (дд, J=12,7, 4,1 Гц, 2H).

трет-бутил (2-(4-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-1,3-диоксан-5-ил)карбамат

Раствор 4-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексан-1-карбальдегида (1,1 г, 2,97 ммоль), трет-бутил (1,3-дигидроксипропан-2-ил)карбамата (5,68 г, 29,7 ммоль), моногидрата п-толуолсульфокислоты (5,65 г, 29,7 ммоль), Na₂CO₃ (8,43 мг, 59,4 ммоль) в хлороформе (50 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Затем его охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, твердое вещество промывали ДХМ (10 мл × 3), фильтрат концентрировали, неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (0,5-2,5% MeOH в ДХМ) с получением продукта в виде белого твердого вещества (350 мг, выход 21,7%). ЖХМС: расчетная точная масса=543,13; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=543,7.

трет-бутил-(2-(4-(4-амино-5-(4-(3-фенилпропанамидо)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-1,3-диоксан-5-ил)карбамат

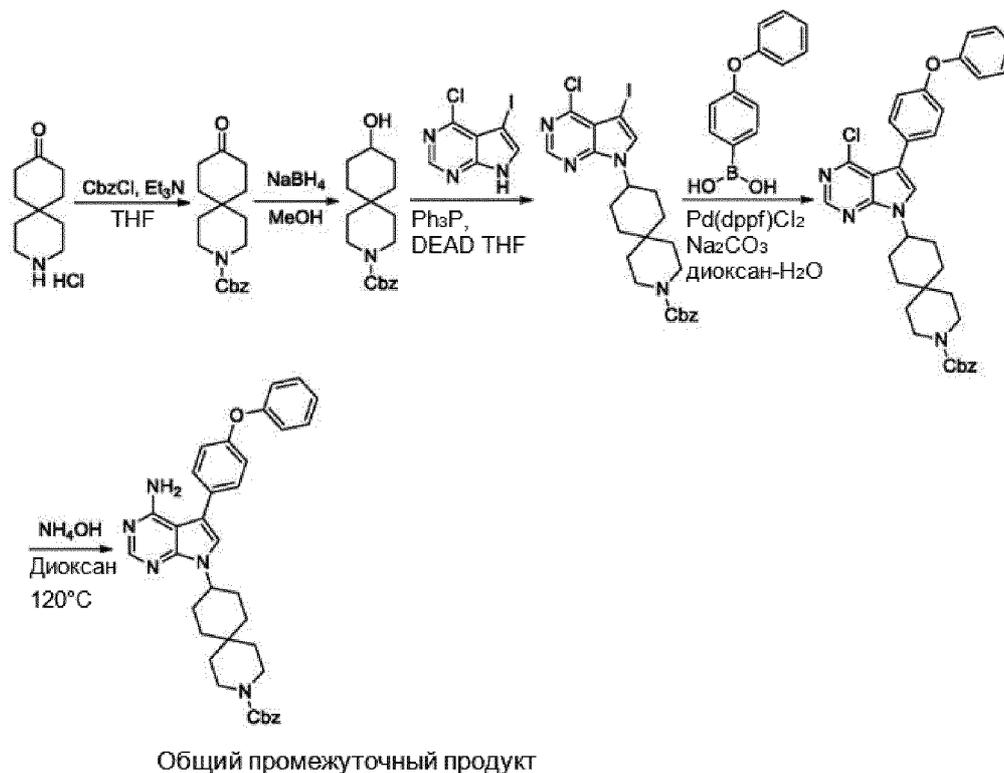
В круглодонную колбу на 50 мл добавляли трет-бутил-(2-((транс)-4-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-1,3-диоксан-5-ил)карбамат (150 мг, 0,27 ммоль), 3-фенил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамид (193 мг, 0,55 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (101 мг, 0,13 ммоль), Na₂CO₃ (143 мг, 0,82 ммоль), 1,4-диоксан с 10% воды (5 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС до полного израсходования исходного материала. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (MeOH в ДХМ, 5-25%) с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества (150 мг, выход 80%). ЖХ-МС: расчетная точная масса=640,34; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=640,81.

N-(4-(4-амино-7-(4-(5-амино-1,3-диоксан-2-ил)циклогексил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-3-фенилпропанамид

К раствору трет-бутил-(2-((транс)-4-(4-амино-5-(4-(3-фенилпропанамидо)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-1,3-диоксан-5-ил)карбамата (150 мг, 0,22 ммоль) в ДХМ (5 мл), добавляли ТФУ (2 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС до полного израсходования исходного материала. Затем его концентрировали, неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (MeOH в ДХМ, 1-5%) и препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода, 0,1% ТФУ), лиофилизировали, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (55 мг, выход 43%).

ЖХМС: расчетная точная масса=540,28; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=540,79; 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 10,10 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,19 (уш. с, 3H), 7,70-7,77 (м, 3H), 7,37-7,45 (м, 2H), 7,23-7,31 (м, 4H), 7,20 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,53-4,67 (м, 1H), 4,46 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,94-4,05 (м, 3H), 3,29 (уш. с., 1H), 2,93 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,67 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,97 (д, $J=7,6$ Гц, 4H), 1,80-1,93 (м, 2H), 1,67 (уш. с., 1H), 1,30 (д, $J=11,0$ Гц, 2H).

Бензил 9-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-3-азаспиро[5,5]ундекан-3-карбоксилат



Бензил 9-оксо-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат

Раствор 3-азаспиро[5.5]ундекан-9-он гидрохлорида (260 мг, 1,28 ммоль) и триэтиламина (0,4 мл, 3,19 ммоль) в ТГФ (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем смесь охлаждали до 0 °С, добавляли по каплям бензилкарбонхлоридат (0,4 мл, 2,55 ммоль). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (120 мл), промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (ПЭ:ЭА=3:1) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (350 мг, выход 91,1%). ЖХМС: расчетная точная масса=301,2; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=302,1.

Бензил 9-гидрокси-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат

Перемешиваемый раствор бензил-9-оксо-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (350 мг, 1,16 ммоль) в метаноле (15 мл), поддерживаемый при 0 °С, обрабатывали боргидридом натрия (66,3 мг, 1,74 ммоль). Через 10 минут реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре еще 1,5 часа. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток распределяли

между водой (50 мл) и дихлорметаном (50 мл). Отделенную водную фазу экстрагировали дихлорметаном (50 мл), и затем объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде бесцветного масла (400 мг, количественный показатель). ЖХМС: расчетная точная масса=303,2; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=304,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д.: 7,30-7,45 (м, 5H), 5,14 (с, 2H), 3,63-3,76 (м, 1H), 3,43-3,50 (м, 4H), 1,74-1,83 (м, 2H), 1,65-1,73 (м, 2H), 1,40-1,60 (м, 4H), 1,35-1,40 (м, 2H), 1,17-1,31 (м, 2H).

Бензил 9-(4-хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат

Диэтилазодикарбоксилат (0,5 мл, 3,45 ммоль) добавляли по каплям к раствору трифенилфосфина (904,9 мг, 3,45 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при охлаждении льдом. Затем смесь доводили до комнатной температуры, и по каплям добавляли раствор 4-хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (338,5 мг, 1,21 ммоль) и бензил-9-гидрокси-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (350 мг, 1,21 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. И растворитель выпаривали в испарителе. Остаток очищали флэш-хроматографией (ПЭ:ЭА=3:1) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (260 мг, выход 39,9%). ЖХМС: расчетная точная масса=564,1; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=564,9.

Бензил 9-(4-хлор-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат

Раствор бензил-9-(4-хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (240 мг, 0,43 ммоль), (4-феноксифенил)бороновой кислоты (182,8 мг, 0,85 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (30,3 мг, 0,04 ммоль) и карбоната натрия (135,8 мг, 1,28 ммоль) в диоксане-воде (27,5 мл, 10:1) перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (120 мл), промывали водой (200 мл) и соляным раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (ПЭ:ЭА=3:1) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (220 мг, выход 85,3%). ЖХМС: расчетная точная масса=606,2; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=607,2.

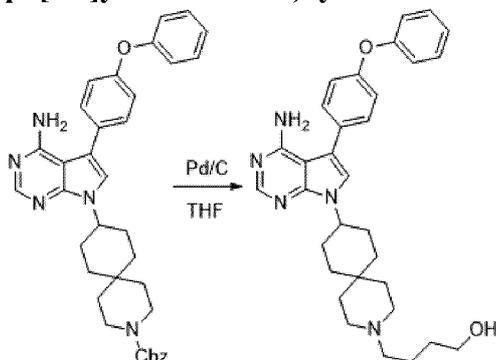
Бензил 9-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат

Смесь бензил 9-(4-хлор-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (100 мг, 0,16 ммоль), 1,4-диоксана (1,5 мл) и концентрированный водный раствор аммиака (1,5 мл) подвергали реакции в микроволновом реакторе при 120°C в течение 9 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель отгоняли при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH=15:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (70 мг, выход 72,8%).

ЖХМС: расчетная точная масса=587,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=588,2.

ПРИМЕР 140

4-(9-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)бутан-1-ол

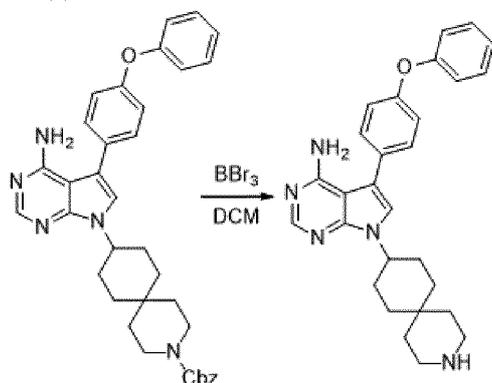


4-(9-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)бутан-1-ол

Смесь бензил-9-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (70 мг, 0,12 ммоль) и Pd/C (70 мг, 1,0 экв. масс/масс) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 12 часов. Затем раствор фильтровали и концентрировали для очистки препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH=15:1) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (23 мг, выход 36,7%). ЖХМС: расчетная точная масса=525,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=526,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д.: 8,30 (с, 1H), 7,33-7,53 (м, 4H), 6,94-7,24 (м, 6H), 5,25 (уш. с, 2H), 4,66 (т, J=11,6 Гц, 1H), 3,64 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,78 (уш. с., 4H), 2,69 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,77-2,05 (м, 10H), 1,61-1,76 (м, 4H), 1,44 (т, J=12,1 Гц, 2H).

ПРИМЕР 141

5-(4-феноксифенил)-7-(3-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



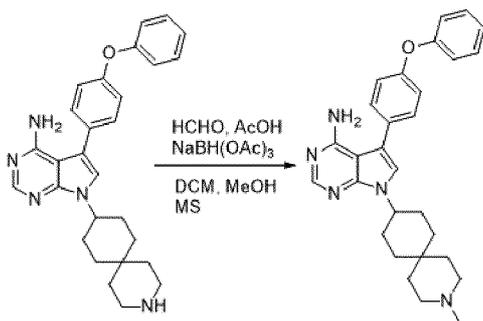
5-(4-феноксифенил)-7-(3-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

Раствор бензил-9-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (50 мг, 0,09 ммоль) в дихлорметане (10 мл) охлаждали до 0 °С. Затем по каплям добавляли трибромборан (1,0 мл, 1,0 М в

дихлорметане). После добавления смесь продолжали перемешивать при 0°C в течение 0,5 часа. Реакцию гасили метанолом (2 мл) и концентрировали для очистки препаративной ТСХ (ДХМ:МеОН:15:1) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (36 мг, выход 93,2%). ЖХМС: расчетная точная масса=453,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=454,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,47 (уш. с, 2H), 8,14 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,37-7,51 (м, 4H), 7,05-7,22 (м, 5H), 6,14 (уш.с., 2H), 4,51-4,66 (м, 1H), 3,08 (уш.с, 4H), 1,96-2,14 (м, 2H), 1,82-1,93 (м, 4H), 1,75 (д, J=9,9 Гц, 2H), 1,54 (уш. с., 2H), 1,32-1,46 (м, 2H).

ПРИМЕР 142

7-(3-метил-3-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



7-(3-метил-3-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

Раствор 5-(4-феноксифенил)-7-(3-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (20 мг, 0,04 ммоль), формальдегида (7,9 мг, 0,26 ммоль), уксусной кислоты (2,4 мг, 0,04 ммоль) и молекулярных сит (300 мг) в дихлорэтане/метаноле (5 мл/2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (55,1 мг, 0,26 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 16 часов при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и дихлорметан (50 мл), затем к ней добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (25 мл), и смесь разделяли. Органический слой промывали соляным раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали для очистки препаративной ТСХ (ДХМ:МеОН=15:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (9 мг, выход 43,7%). ЖХМС: расчетная точная масса=467,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=468,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,13 (с, 1H), 7,56-7,61 (м, 1H), 7,37-7,52 (м, 4H), 7,04-7,22 (м, 5H), 6,13 (уш. с., 1H), 4,59 (т, J=12,1 Гц, 1H), 2,95-3,20 (м, 4H), 2,71 (с, 3H), 2,01 (д, J=12,2 Гц, 2H), 1,75 (д, J=11,0 Гц, 2H).

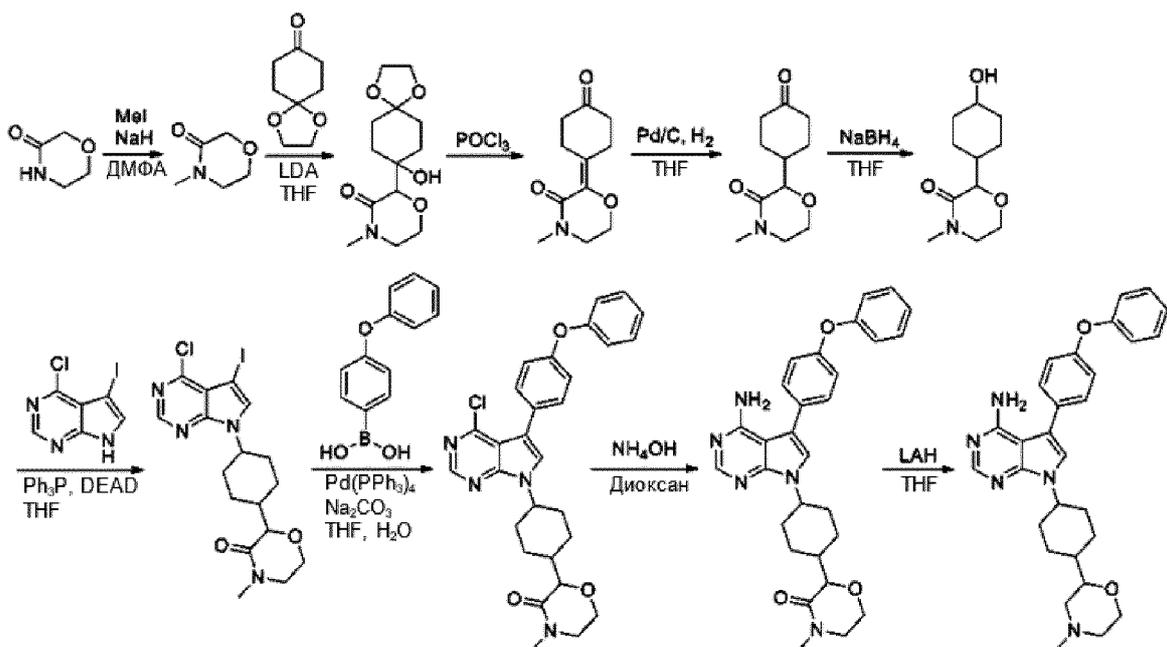
ПРИМЕР 143

2-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-4-метилморфолин-3-он

и

ПРИМЕР 144

7-(4-(4-метилморфолин-2-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



2-(8-гидрокси-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-метилморфолин-3-он

К раствору 4-метилморфолин-3-она (1,88 г, 16,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли LDA (2 ммоль/л, 19,6 ммоль, 9,8 М) при -78°C в атмосфере N_2 . Затем реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 60 минут. После этого по каплям добавляли 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-он (92,5 г, 16,3 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C . Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при 20°C в течение 2 часов. По данным ЖХМС и ТСХ исходный материал был полностью израсходован. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали ЭА (30мл*3). Органический слой промывали соляным раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя смесью ДХМ-МеОН (200/1-50/1), с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (2,8 г, выход 64%). ЖХМС: расчетная точная масса=271,14; найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=272,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д.: 4,06 (дд, $J=4,16, 11,69$ Гц, 1H), 3,95-4,01 (м, 4H), 3,93 (с, 1H), 3,75-3,84 (м, 1H), 3,65 (дт, $J=4,43, 11,75$ Гц, 1H), 3,13 (дд, $J=2,82, 11,95$ Гц, 1H), 1,97-2,20 (м, 3H), 1,88 (дт, $J=4,03, 13,43$ Гц, 1H), 1,54-1,65 (м, 3H), 1,42-1,50 (м, 1H).

4-метил-2-(4-оксоциклогексалиден)морфолин-3-он

К раствору 2-(8-гидрокси-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-метилморфолин-3-она (2,3 г, 8,5 ммоль) и ТЭА (17,2 г, 170 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли POCl_3 (13,0 г, 85 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 6 часов. Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и ТСХ до полного израсходования исходного материала. Реакцию гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл*3). Органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя ПЭ-ЭА (5/1-1/1), с получением продукта в

виде бесцветного масла (1,0 г, выход 57%). ЖХМС: расчетная точная масса=209,11; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=210,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д.: 4,08 (т, J=5,04 Гц, 2H), 3,50 (т, J=5,04 Гц, 2H), 3,32 (т, J=6,87 Гц, 2H), 3,00-3,09 (м, 3H), 2,72 (т, J=6,87 Гц, 2H), 2,37-2,49 (м, 4H).

4-метил-2-(4-оксоциклогексил)морфолин-3-он

К раствору 4-метил-2-(4-оксоциклогексиден)морфолин-3-она (84 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10%). Затем реакцию смесь гидрировали при 20°C в течение 4 часов при 30 фунтах на дюйм². По данным ЖХМС и ТСХ исходный материал был полностью израсходован. Фильтровали и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта в виде светло-желтого масла. (1,0 г, выход 98%) ЖХМС: расчетная точная масса=211,12; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=212,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д.: 4,11 (д, J=1,88 Гц, 1H), 4,02 (дд, J=3,76, 11,82 Гц, 1H), 3,78 (дт, J=3,09, 11,62 Гц, 1H), 3,58-3,71 (м, 1H), 3,13 (дд, J=2,55, 11,95 Гц, 1H), 2,99-3,05 (м, 3H), 2,57-2,70 (м, 1H), 2,31-2,48 (м, 4H), 1,73-2,05 (м, 4H).

2-(4-гидроксициклогексил)-4-метилморфолин-3-он

К раствору соединения 4-метил-2-(4-оксоциклогексил)морфолин-3-она (0,5 г, 2,5 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли $NaBH_4$ (380 мг, 10 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Затем реакцию смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и ТСХ до тех пор, пока исходный материал не был израсходован. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл*5). Органические слои промыли соляным раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя ПЭ-ЭА (10/1-1/5), с получением продукта в виде бесцветного масла. (126 мг, выход 24%) ЖХМС: расчетная точная масса=213,14; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=214,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д.: 3,97-4,02 (м, 2H), 3,76 (дт, J=2,55, 11,48 Гц, 1H), 3,45-3,67 (м, 2H), 3,10 (д, J=11,28 Гц, 1H), 3,00 (с, 3H), 1,93-2,18 (м, 3H), 1,69-1,76 (м, 1H), 1,22-1,57 (м, 5H).

2-(4-(4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-4-метилморфолин-3-он

К раствору 2-(4-гидроксициклогексил)-4-метилморфолин-3-она (84 мг, 0,3 ммоль), 4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (63 мг, 0,3 ммоль) и PPh_3 (236 мг, 0,9 ммоль) в ТГФ (12 мл) добавляли по каплям DIAD (182 мг, 0,9 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Затем реакцию смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. По данным ЖХМС и ТСХ исходный материал был почти израсходован. Реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ТСХ, элюируя ПЭ-ЭА (3:1), с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (120 мг, выход 80%). ЖХМС: расчетная точная масса=474,03; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=475,0.

2-(4-(4-хлор-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-4-метилморфолин-3-он

Суспензию соединения 2-(4-(4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-

ил)циклогексил)-4-метилморфолин-3-она (150 мг, 0,3 ммоль) и (4-феноксифенил)бороновой кислоты (67 мг, 0,3 ммоль), Na_2CO_3 (102 мг, 0,9 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, (22 мг, 0,03 ммоль) в ТГФ и воде (15 мл-3 мл) перемешивали при 65°C в атмосфере N_2 в течение 4 часов. По данным ЖХМС и ТСХ исходный материал был почти израсходован. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя смесью ДХМ-МеОН (100/1-20/1), с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (130 мг, выход 84%)

ЖХМС: расчетная точная масса=516,19; найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=517,2; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д.: 8,63 (с, 1H), 7,63-7,71 (м, 3H), 7,52-7,59 (м, 2H), 7,43-7,51 (м, 6H), 7,33-7,41 (м, 3H), 6,95-7,18 (м, 6H), 4,94-5,04 (м, 1H), 4,17 (д, $J=4,03$ Гц, 1H), 4,04 (тд, $J=2,08$, 9,81 Гц, 1H), 3,77 (дт, $J=3,22$, 11,15 Гц, 1H), 3,61 (дт, $J=4,30$, 11,28 Гц, 1H), 3,16 (д, $J=11,82$ Гц, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,45 (д, $J=4,57$ Гц, 1H), 2,18-2,35 (м, 2H), 1,91-2,09 (м, 3H), 1,77-1,90 (м, 2H).

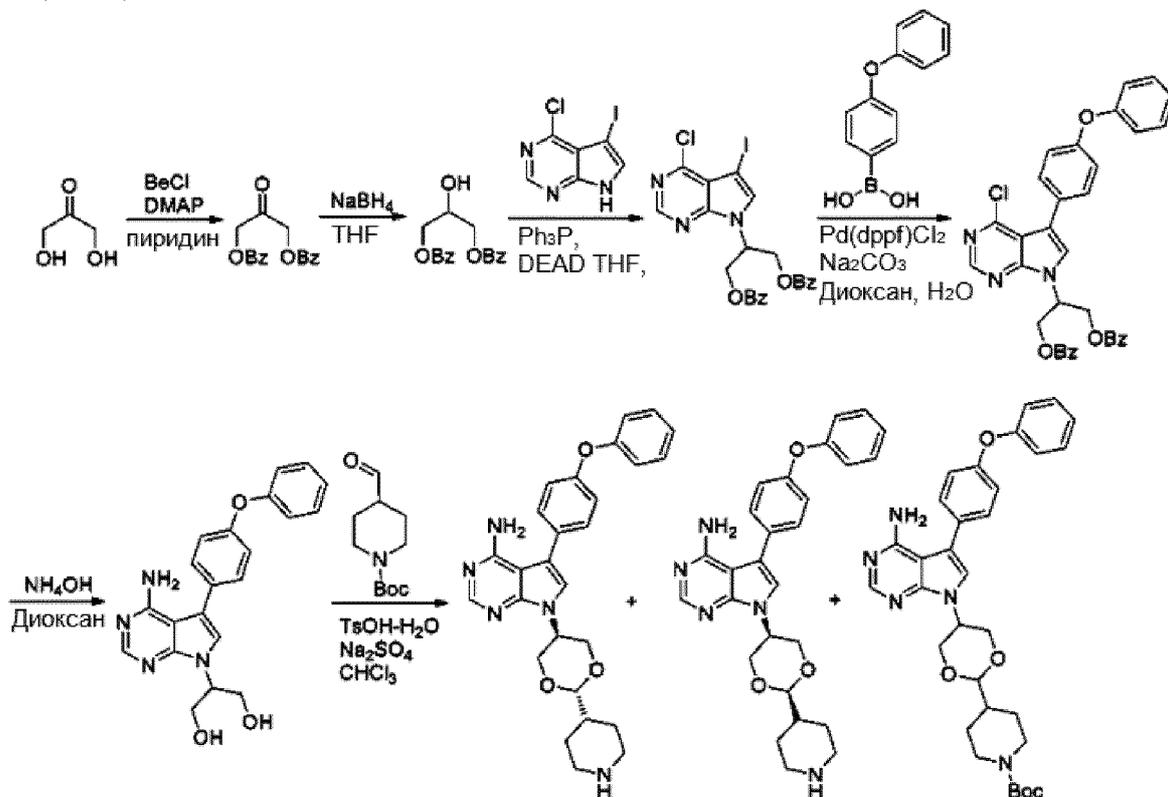
2-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-4-метилморфолин-3-он

К раствору соединения 2-(4-(4-хлор-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-4-метилморфолин-3-она (130 мг, 0,25 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (8 мл) в запечатанной пробирке. Затем реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 48 часов. По данным ЖХМС и ТСХ исходный материал был почти израсходован. Экстрагировали ЭА (30 мл*3), промывали соляным раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали препаративной ТСХ, элюируя смесью ДХМ/МеОН (20/1) с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (100 мг, выход 80%). ЖХМС: расчетная точная масса=497,24; найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=498,2; ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.д.: 8,29 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,47 (д, $J=8,60$ Гц, 2H), 7,32-7,40 (м, 2H), 7,02- 7,16 (м, 5H), 4,21 (д, $J=4,57$ Гц, 1H), 3,98-4,10 (м, 1H), 3,70-3,84 (м, 1H), 3,52-3,66 (м, 1H), 3,29-3,31 (м, 1H), 3,22 (д, $J=12,09$ Гц, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,21-2,43 (м, 3H), 1,74-2,08 (м, 5H), 1,49-1,65 (м, 1H).

7-(4-(4-метилморфолин-2-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

К раствору 2-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-4-метилморфолин-3-она (50 мг, 0,1 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли ЛАН (2 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . Затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. По данным ЖХМС и ТСХ исходный материал был израсходован. Реакцию гасили последовательно насыщенной водой (0,076 мл), NaOH (0,076 мл, 15%) и водой (0,228 мл). Затем добавляли Na_2SO_4 , и смесь перемешивали в течение 30 минут. Смесь фильтровали через целит и промывали МеОН (20 мл). Фильтрат концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (10 мг, выход 10%). ЖХ-МС: расчетная точная масса=483,26; найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=484,3; ^1H ЯМР (600 МГц, метанол-d₄) δ м.д.: 8,30 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,59$ Гц, 2H), 7,39 (т, $J=8,01$ Гц, 2H), 7,16 (т, $J=7,43$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=8,59$ Гц, 2H), 7,07 (д, $J=7,76$

Гц, 2H), 4,15 (д, J=11,06 Гц, 1H), 4,02-4,10 (м, 1H), 3,87 (т, J=12,39 Гц, 1H), 3,70 (д, J=12,06 Гц, 1H), 3,45 (д, J=12,22 Гц, 1H), 3,32-3,33 (м, 1H), 3,09 (т, J=10,82 Гц, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,87 (т, J=11,48 Гц, 1H), 2,08-2,25 (м, 3H), 1,93 (дт, J=4,38, 8,30 Гц, 2H), 1,80-1,87 (м, 3H), 1,65-1,76 (м, 1H).



2-гидроксипропан-1,3-диилдибензоат

К раствору 2-оксопропан-1,3-диилдибензоата (2,5 г, 8,4 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли NaBH_4 (352 мг, 9,6 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 10 минут при 0°C . Реакцию контролировали с помощью ТСХ до полного израсходования исходного материала. Реакцию гасили раствором NH_4Cl и экстрагировали ЭА. Органический слой промывали соляным раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (ПЭ:ЭА=10:1-3:1) с получением целевого продукта в виде бесцветного масла (1,8 г, выход 75,6%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 8,00 (д, J=7,25 Гц, 4H), 7,61-7,73 (м, 2H), 7,45-7,56 (м, 4H), 5,57 (д, J=5,64 Гц, 1H), 4,32-4,44 (м, 4H), 4,15-4,25 (м, 1H).

2-(4-хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пропан-1,3-диилдибензоат

К раствору 2-гидроксипропан-1,3-диилдибензоата (1,4 г, 5 ммоль), 4-хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (1,8 г, 6 ммоль) и PPh_3 (3,93 г, 15 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли по каплям DEAD (2,61 г, 15 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ, элюируя ПЭ/ЭА (100/1-3/1) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества. (2 г, выход 71%). ЖХМС: расчетная точная масса=561,00; найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=562,0.

2-(4-хлор-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пропан-1,3-диилдибензоат

Суспензию 2-(4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пропан-1,3-диилдибензоата (2,2 г, 3,9 ммоль) и (4-феноксифенил)бороновой кислоты (1,0 г, 4,7 ммоль), Na₂CO₃ (2,48 г, 23,4 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (571 мг, 0,78 ммоль) в ТГФ и воде (30 мл - 6 мл) перемешивали при 65°C в атмосфере N₂ в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (ПЭ:ЭА=20:1-3:1) с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (2,0 г, выход 85%). ЖХ-МС: расчетная точная масса=603,16; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=604,2.

2-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пропан-1,3-диол

К раствору 2-(4-хлор-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пропан-1,3-диилдибензоата (2 г, 3,3 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли NH₃·H₂O (30 мл) в запечатанной пробирке. Затем реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 60 часов. Реакционную смесь экстрагировали ЭА (30 мл*3). Органический слой промывали соляным раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH=100:1-10:1) с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (750 мг, выход 60%).

ЖХМС: расчетная точная масса=376,15; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=377,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 8,13 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,53 Гц, 2H), 7,41 (т, J=7,91 Гц, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,16 (т, J=7,40 Гц, 1H), 7,07-7,13 (м, 4H), 5,93 (уш. с, 2H), 4,69-4,90 (м, 3H), 3,84 (уш. с, 4H).

5-(4-феноксифенил)-7-((2r,5r)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-диоксан-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

и 5-(4-феноксифенил)-7-((2s,5s)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-диоксан-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

Суспензию 2-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пропан-1,3-диола (50 мг, 0,13 ммоль) и трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (360 мг, 1,69 ммоль), TSOH·H₂O (321 мг, 1,69 ммоль) и Na₂SO₄ (1,85 г, 13 ммоль) в CHCl₃ (15 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение 48 часов. Реакцию гасили раствором Na₂CO₃ (40 мл), и экстрагировали ЭА (40 мл*3). Органический слой промывали соляным раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА=10:1) и препаративной ВЭЖХ с получением 5-(4-феноксифенил)-7-((2r,5r)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-диоксан-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (10 мг, выход 16%). ЖХМС: расчетная точная масса=471,23; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=472,1; ¹H ЯМР (600 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.д. 8,26 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,47 Гц, 2H), 7,40 (т, J=7,90 Гц, 2H), 7,17 (т, J=7,44 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,47 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,01 Гц, 2H), 4,83-4,84 (м, 1H), 4,74 (д, J=4,58 Гц, 1H), 4,38-4,46 (м, 2H), 4,31 (д, J=12,59 Гц, 2H), 3,41 (д, J=12,36 Гц, 2H), 2,98 (т, J=12,02 Гц, 2H), 2,01-2,08 (м, 3H), 1,57-1,72 (м, 2H); и 5-(4-феноксифенил)-7-((2s,5s)-2-

(пиперидин-4-ил)-1,3-диоксан-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (5 мг, выход 8%). ЖХМС: расчетная точная масса=603,16; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=472,1; 1H ЯМР (600 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ м.д. 8,34 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,47$ Гц, 2H), 7,39 (т, $J=7,90$ Гц, 2H), 7,16 (т, $J=7,32$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=8,47$ Гц, 2H), 7,07 (д, $J=8,01$ Гц, 2H), 5,08 (тд, $J=5,52, 10,70$ Гц, 1H), 4,65 (д, $J=4,35$ Гц, 1H), 4,30-4,35 (м, 2H), 4,22-4,29 (м, 2H), 3,43 (д, $J=12,59$ Гц, 2H), 2,96-3,06 (м, 2H), 1,95-2,12 (м, 3H), 1,62-1,74 (м, 2H); и трет-бутил 4-(5-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1,3-диоксан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

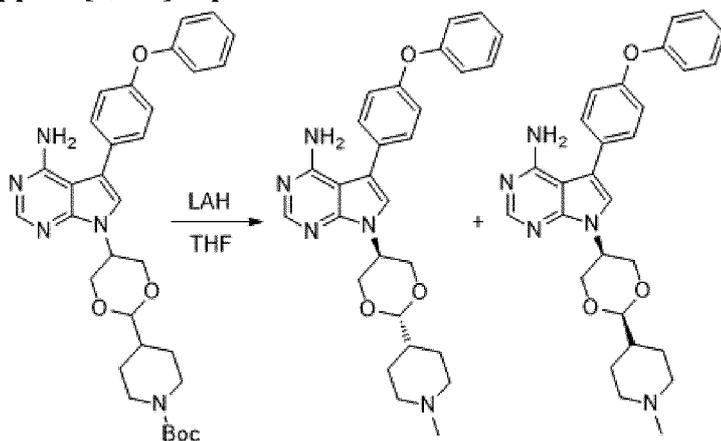
ПРИМЕР 145

7-((2r,5r)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-диоксан-5-ил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

и

ПРИМЕР 146

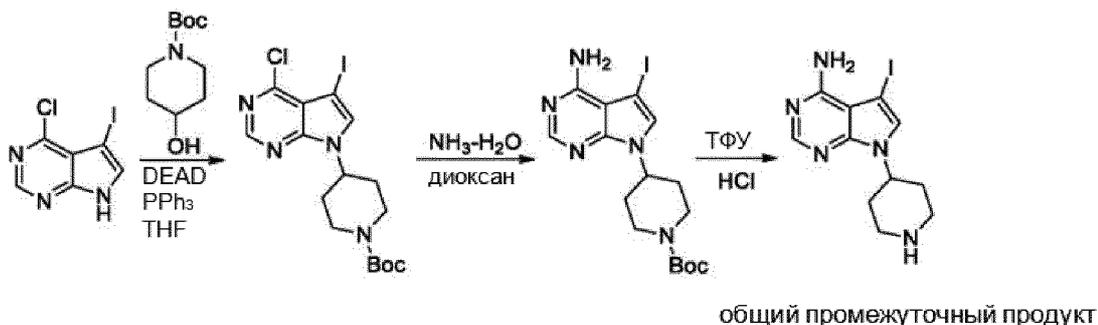
7-((2s,5s)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-диоксан-5-ил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



К раствору трет-бутил 4-(5-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1,3-диоксан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли LAH (2 мл, 2 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Реакцию гасили добавлением насыщенной воды (0,076 мл), NaOH (0,076 мл, 15%) и воды (0,228 мл) поочередно. Затем добавляли Na_2SO_4 , и смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали через целит и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 7-((2r,5r)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-диоксан-5-ил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (15 мг, выход 11%). ЖХМС: расчетная точная масса=471,23; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=486,2; 1H ЯМР (600 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) м.д.: 8,33 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,50 (д, $J=8,47$ Гц, 2H), 7,40 (т, $J=7,90$ Гц, 2H), 7,17 (т, $J=7,44$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=8,47$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J=8,24$ Гц, 2H), 4,92 (уш. с., 1H), 4,75 (д, $J=4,58$ Гц, 1H), 4,42 (д, $J=12,36$ Гц, 2H), 4,31 (д, $J=12,36$ Гц, 2H), 3,53 (д, $J=12,36$ Гц, 2H), 2,97 (т, $J=12,13$ Гц, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,08 (д, $J=13,96$ Гц, 2H), 1,98 (ддд, $J=3,89, 8,35, 16,14$ Гц, 1H), 1,65-1,75 (м, 2H); и 7-((2s,5s)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-диоксан-5-ил)-

5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (10 мг, 7%) ЖХМС: расчетная точная масса=471,23; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=486,2; 1H ЯМР (600 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) м.д.: 8,34 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,47$ Гц, 2H), 7,39 (т, $J=7,78$ Гц, 2H), 7,17 (т, $J=7,44$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=8,47$ Гц, 2H), 7,07 (д, $J=8,24$ Гц, 2H), 5,05-5,14 (м, 1H), 4,66 (д, $J=4,35$ Гц, 1H), 4,30-4,35 (м, 2H), 4,23-4,29 (м, 2H), 3,55 (д, $J=12,36$ Гц, 2H), 3,00 (т, $J=12,13$ Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,09 (д, $J=14,42$ Гц, 2H), 1,97 (тдд, $J=3,98, 8,13, 12,07$ Гц, 1H), 1,66-1,77 (м, 2H).

5-йод-7-(пиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



трет-бутил 4-(4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К охлажденной на ледяной бане суспензии 4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (50 г, 179 ммоль) в ТГФ (900 мл) добавляли трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (54,1 г, 269 ммоль), PPh_3 (78 г, 448 ммоль) с последующим добавлением по каплям DEAD (117,4 г, 448 ммоль) в течение 60 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь упаривали. Остаток разбавляли ЭА (900 мл). Полученное таким образом твердое вещество собирали фильтрованием. Высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (35 г, выход 42%).

трет-бутил-4-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил 4-(4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (25 г, 54,1 ммоль) в диоксане (200 мл) $NH_3 \cdot H_2O$ (200 мл) подвергали реакции в герметичном сосуде при $120^\circ C$ в течение 8 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (20 г, выход 84%). ЖХМС: Расчетная точная масса=443,1; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=443,6.

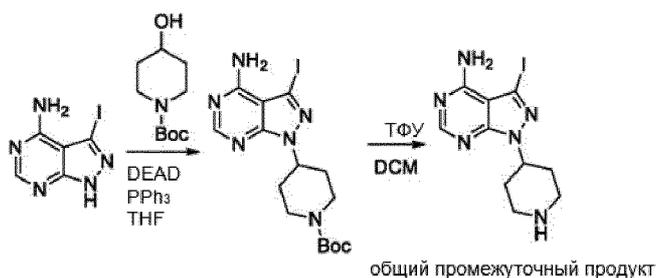
5-йод-7-(пиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

К раствору трет-бутил-4-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (15 г, 33,9 ммоль) в ДХМ (80 мл) по каплям добавляли ТФУ (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, добавляли 1М гидроксид натрия, доводя pH до 8. Образовавшееся твердое вещество фильтровали с получением продукта в виде белого твердого вещества (12 г, выход 100%). ЖХМС: расчетная точная масса=343,0; найденная

$[M+H]^+$ (ИЭР)=343,6.

3-йод-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ-1



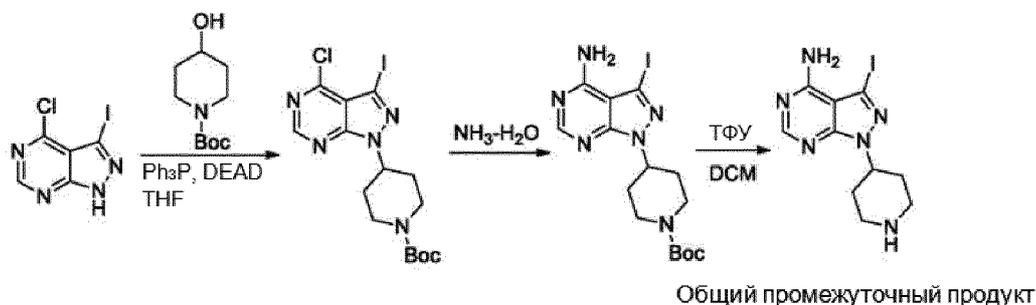
трет-бутил-4-(4-амино-3-йод-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К охлажденной на ледяной бане суспензии 3-йод-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-4-амина (20,0 г, 76,6 ммоль) в ТГФ (600 мл) добавляли трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (38,5 г, 191,6 ммоль), PPh_3 (50,2 мг, 191,6 ммоль) с последующим добавлением по каплям DEAD (33,4 г, 191,6 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и контролировали с помощью ЖХМС до полного превращения исходного материала. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт промывали ТГФ (100 мл), а затем EtOAc (250 мл) и фильтровали с получением продукта (11,1 г, выход 32%). ЖХМС: Расчетная точная масса=444,1; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=445,0.

3-йод-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-4-амин

К раствору трет-бутил-4-(4-амино-3-йод-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (11,1 г, 25,0 ммоль) в ДХМ (100 мл) по каплям добавляли ТФУ (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (ДХМ:MeOH=10:1) с получением продукта (7,5 г, выход 87%). ЖХМС: расчетная точная масса=344,0; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=344,9.

Способ-2



трет-бутил-4-(4-хлор-3-йод-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

Диэтилазодикарбоксилат (16,8 мл, 106,97 ммоль) добавляли по каплям к раствору трифенилфосфина (28,1 г, 106,97 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) при охлаждении

льдом. Затем смесь доводили до комнатной температуры и по каплям добавляли раствор 4-хлор-3-йод-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидина (10 г, 35,66 ммоль) в тетрагидрофуране/диметилсульфоксиде (150 мл/50 мл) и трет-бутил-4-гидроксиперидин-1-карбоксилат (9,3 г, 46,35 ммоль). После завершения капельного добавления смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (350 мл) и соляным раствором (300 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали для очистки флэш-хроматографией (ПЭ:ЭА=3:1) с получением трет-бутил-4-(4-хлор-3-йод-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде розового твердого вещества (2,4 г, выход 14%). ЖХМС: расчетная точная масса=463,0; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=463,6.

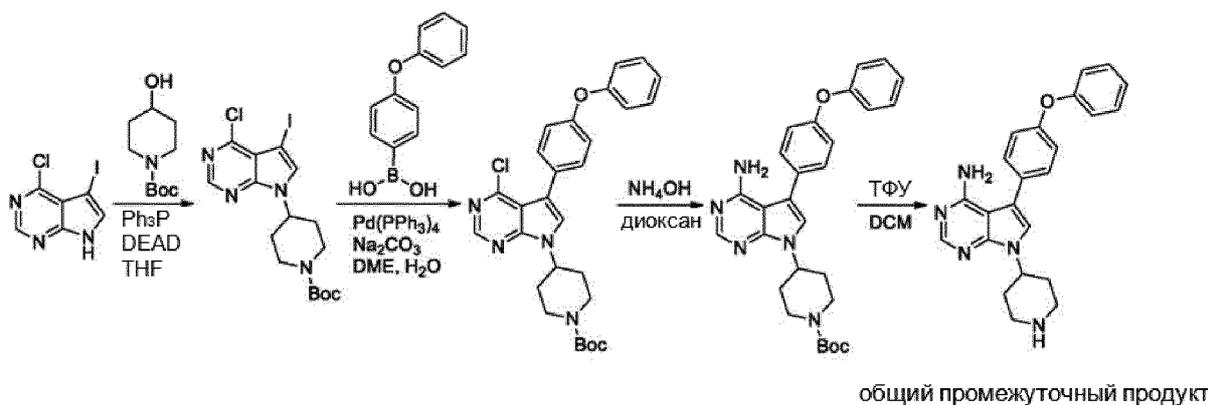
трет-бутил-4-(4-амино-3-йод-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-4-(4-хлор-3-йод-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,4 г, 5,18 ммоль), 1,4-диоксана (35 мл) и концентрированный водный раствор аммиака (35 мл) нагревали в сосуде высокого давления при 120°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в воде (20 мл), фильтровали и промывали водой (10 мл) с получением белого твердого вещества (2,0 г, выход 87%). ЖХМС: Расчетная точная масса=444,1; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=444,6.

3-йод-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Раствор трет-бутил-4-(4-амино-3-йод-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 4,50 ммоль) в ТФУ-ДХМ (4мл - 4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: Расчетная точная масса=344,0; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=344,6.

5-(4-феноксифенил)-7-(пиперидин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



трет-бутил-4-(4-хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К охлажденной на ледяной бане суспензии 4-хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (10,0 г, 35,8 ммоль) в ТГФ (250 мл) добавляли трет-бутил-4-

гидроксипиперидин-1-карбоксилат (11 г, 53,7 ммоль), PPh_3 (21 мг, 82,3 ммоль) с последующим добавлением по каплям DEAD (14,3 г, 82,3 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и контролировали с помощью ЖХМС до полного превращения исходного материала. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт промывали ТГФ (100 мл), а затем EtOAc (250 мл), с получением продукта (9,3 г, выход 37%). ЖХМС: Расчетная точная масса=462,0; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=463,1.

трет-бутил-4-(4-хлор-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-4-(4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (8,9 г, 19,26 ммоль), (4-феноксифенил)бороновой кислоты (8,2 г, 38,52 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,4 г, 1,93 ммоль) и Na_2CO_3 (4,1 г, 38,52 ммоль) в диоксане (150 мл) H_2O (15 мл) нагревали при $85^\circ C$ в атмосфере аргона в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали и экстрагировали ДХМ (500 мл x 4). Органические слои концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (ПЭ:ЭА=6:1) с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (6,2 г, выход 65%). ЖХМС: Расчетная точная масса=504,2; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=505,0.

трет-бутил-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат

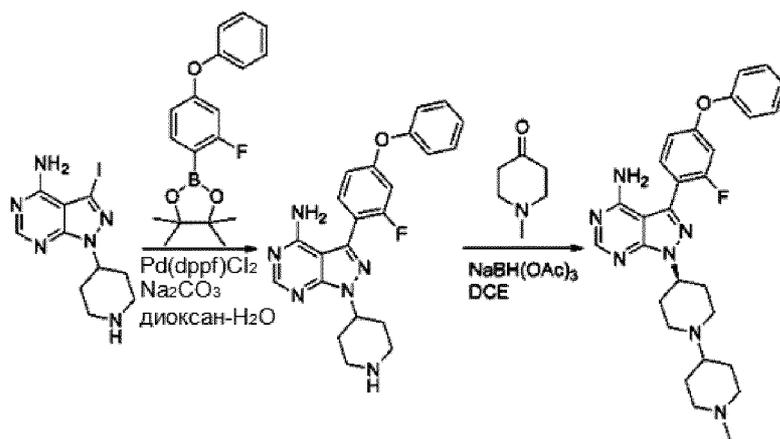
Смесь трет-бутил 4-(4-хлор-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 0,99 ммоль) в диоксане (2,5 мл) и NH_4OH (2,5 мл) подвергали реакции в микроволновом реакторе при $120^\circ C$ в течение 8 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (450 мг, выход 93%). ЖХМС: Расчетная точная масса=485,2; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=486,0.

5-(4-феноксифенил)-7-(пиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

К раствору трет-бутил 4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (960 мг, 1,98 ммоль) в ДХМ (8 мл) по каплям добавляли ТФУ (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, к ней добавляли 2М гидроксид натрия для доведения рН до 8, и смесь экстрагировали ДХМ (15 мл x 2). Органический слой концентрировали с получением продукта в виде белого твердого вещества (890 мг). ЖХМС: расчетная точная масса=385,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=386,3; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,95 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 8,68 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,41-7,47 (м, 2H), 7,07-7,22 (м, 5H), 4,92-5,06 (м, 2H), 3,48 (д, $J=12,5$ Гц, 2H), 2,23-2,36 (м, 2H), 2,11-2,23 (м, 2H), 2,02-2,11 (м, 3H).

ПРИМЕР 147

3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1-(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-пирразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

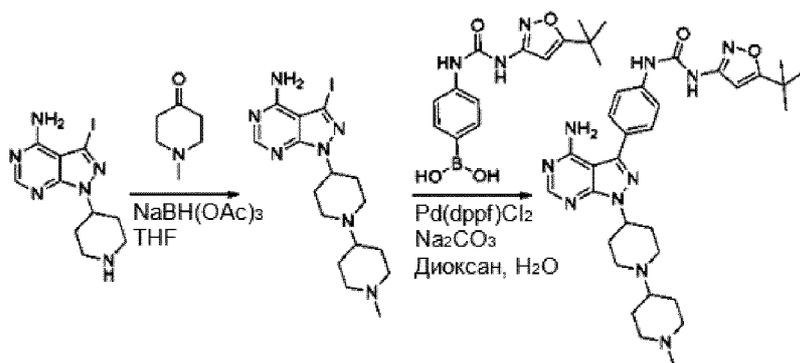
Смесь 3-йод-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (500 мг, 1,453 ммоль), 2-(2-фтор-4-феноксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (639 мг, 2,034 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (212 мг, 0,291 ммоль) и Na₂CO₃ (461 мг, 4,358 ммоль) в диоксане -H₂O (8 мл - 1 мл) нагревали при 85°C в инертной атмосфере в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (MeOH в ДХМ, градиент от 0 до 10%) с получением полутвердого продукта (300 мг, выход 51%).

3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1-(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

К смеси 3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (150 мг, 0,37 ммоль) и 1-метилпиперидин-4-она (126 мг, 1,11 ммоль) в ДХЭ (6 мл), добавляли 5 г молекулярного сита 4 Å и 10 мл AcOH. Смесь перемешивали при 50 °C в атмосфере N₂ в течение 50 мин. После охлаждения до комнатной температуры порциями добавляли NaBH(OAc)₃ (157 мг, 0,74 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС до полного израсходования исходного материала. Затем продукт фильтровали и концентрировали препаративной ТСХ (15% MeOH в ДХМ) и препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода, 0,1% ТФУ) с получением продукта (10 мг, выход 5,4%). ЖХМС: расчетная точная масса=501,27; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=502,41; ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д.: 10,01 (уш. с., 1H), 8,29-8,35 (м, 1H), 7,44-7,58 (м, 3H), 7,25 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,04 (дд, J=11,3, 2,1 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 5,13 (уш. с, 1H), 4,39 (уш. с, 3H), 3,59-3,67 (м, 4H), 3,34 (уш. с, 2H), 3,02 (уш. с, 2H), 2,79 (уш. с, 3H), 2,17-2,39 (м, 4H), 1,94 (д, J=10,0 Гц, 2H).

ПРИМЕР 148

1-(4-(4-амино-1-(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)-3-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)мочевина



3-йод-1-(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

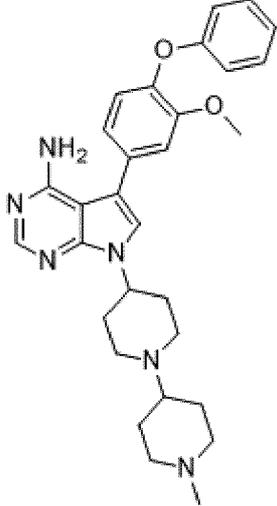
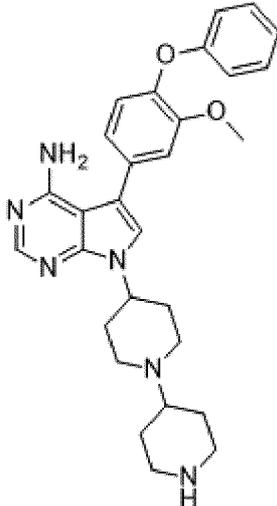
Раствор 3-йод-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (500 мг, 1,45 ммоль) и 1-метилпиперидин-4-она (493,2 мг, 4,36 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (923,8 мг, 4,36 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 16 часов. Смесь концентрировали и разбавляли смесью ДХМ-МеОН (250 мл, 10:1). Раствор фильтровали и концентрировали для очистки флэш-хроматографией (ДХМ-МеОН-NH₃(7,0 Н в метаноле): 100:10:1) с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (400 мг, выход 62%). ЖХМС: Расчетная точная масса=441,1; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=441,7.

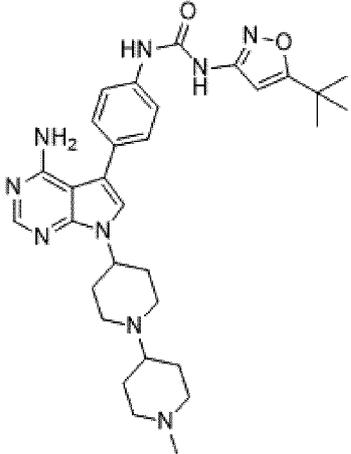
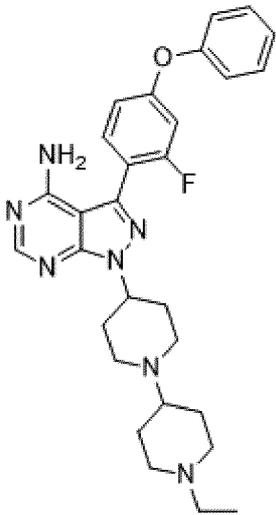
1-(4-(4-амино-1-(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)-3-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)мочевина

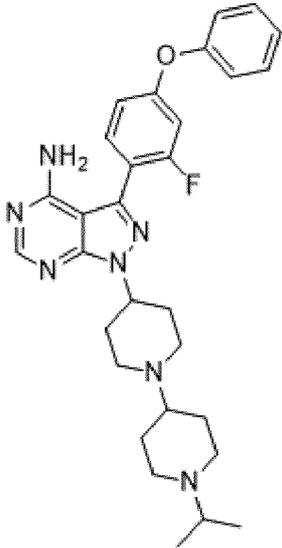
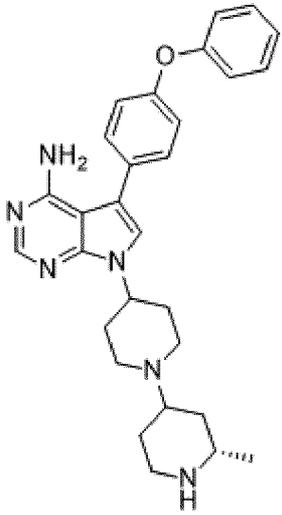
Раствор 3-йод-1-(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (200 мг, 0,45 ммоль), (4-(3-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)уреидо)фенил)бороновой кислоты (206 мг, 0,68 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (66 мг, 0,09 ммоль) и карбоната натрия (96 мг, 0,91 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (0,8 мл) подвергали реакции в микроволновом реакторе при 80°C в течение 1 часа в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией (ДХМ:МеОН:NH₃(7,0 Н в метаноле)=100:10:1) с получением желтого твердого вещества (250 мг, чистота 80%), которое подвергали дальнейшей очистке препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (105 мг, выход 40%). ЖХМС: расчетная точная масса=572,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=572,8; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 9,71 (с, 2H), 9,17 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,52 (с, 1H), 5,11-5,25 (м, 1H), 3,35-3,72 (м, 9H), 3,02 (д, J=8,9 Гц, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,22-2,33 (м, 4H), 1,88-2,15 (м, 2H), 1,30 (с, 9H).

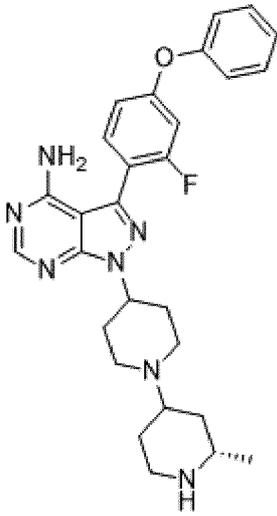
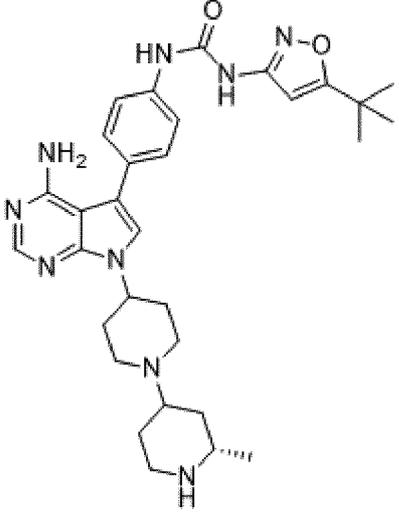
Используя аналогичные процедуры, были получены следующие соединения:

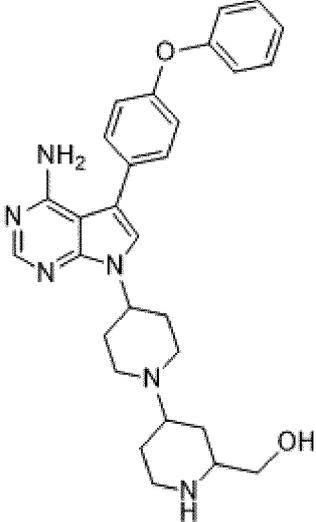
Структура	Название	ЖХМС/ЯМР
-----------	----------	----------

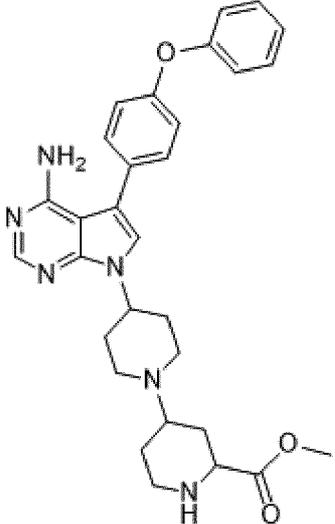
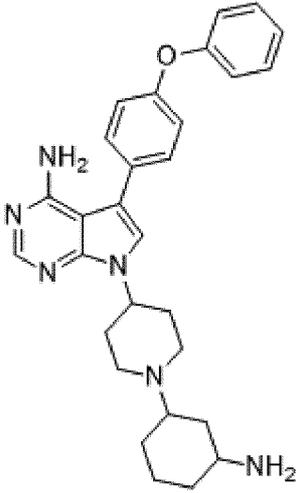
	<p>ПРИМЕР 149</p> <p>5-(3-метокси-4-феноксифенил)-7-(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=512,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=513,0; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д.: 8,14 (с, 1H) 7,57 (с, 1H) 7,33 (т, J=7,93 Гц, 2H) 7,24 (с, 1H) 7,08-7,12 (м, 1H) 7,04 (д, J=5,19 Гц, 2H) 6,92 (д, J=7,93 Гц, 2H) 4,46-4,63 (м, 1H) 3,80 (с, 3H) 3,02 (д, J =10,38 Гц, 2H) 2,82 (д, J=10,07 Гц, 2H) 2,20-2,37 (м, 4H) 2,15 (уш. с., 3H) 2,09 (с, 3H) 1,96-2,07 (м, 3H) 1,91 (д, J=10,07 Гц, 4H) 1,73 (д, J=10,99 Гц, 2H) 1,47 (д, J=11,90 Гц, 2H).</p>
	<p>ПРИМЕР 150</p> <p>7-([1,4'-бипиперидин]-4-ил)-5-(3-метокси-4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=498,2; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=498,8; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д.: 8,14 (с, 1H) 7,57 (с, 1H) 7,33 (т, J=7,93 Гц, 3H) 7,24 (с, 1H) 7,08-7,13 (м, 1H) 7,04 (д, J=4,58 Гц, 2H) 6,92 (д, J=7,93 Гц, 2H) 4,57 (уш. с., 1H) 3,80 (с, 3H) 3,15 (д, J=12,51 Гц, 3H) 3,00 (д, J=12,51 Гц, 3H) 2,59-2,72 (м, 3H) 2,29-2,40 (м, 3H) 1,97-2,05 (м, 3H) 1,93 (уш. с., 2H) 1,81 (д, J=10,99 Гц, 2H).</p>

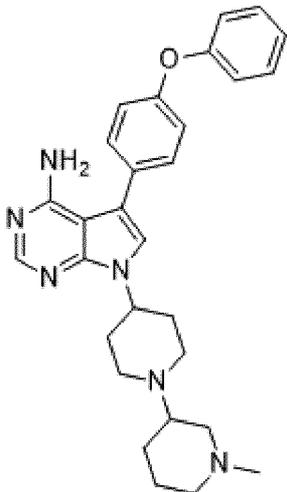
	<p>ПРИМЕР 151</p> <p>1-(4-(4-амино-7-(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-5-ил)фенил)-3-(5-(трет- бутил)изоксазол-3-ил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=571,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=571,7; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д.: 10,07 (с, 1H) 9,69 (уш. с, 1H) 8,18 (с, 1H) 7,61 (м, $J=8,24$ Гц, 2H) 7,39 (м, $J=8,24$ Гц, 2 H) 6,41-6,64 (м, 1 H) 4,88 (уш. с., 1 H) 3,43 (уш. с., 4 H) 2,96 (уш. с., 3 H) 2,75 (уш.с, 2H) 2,38 (уш. с, 2H) 2,14 (уш. с, 4H) 1,91 (уш. с, 2H) 1,30 (с, 9H).</p>
	<p>ПРИМЕР 152</p> <p>1-(1'-этил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4- d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=515,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=516,2; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д.: 9,91 (уш. с, 1H) 9,74 (уш. с, 1H) 8,30 (с, 1H) 7,44-7,59 (м, 4H) 7,25 (t, $J=7,38$ Гц, 1 H) 7,19 (d, $J=7,63$ Гц, 2 H) 7,03 (dd, $J=11,19, 2,19$ Гц, 1 H) 6,96 (dd, $J=8,50, 2,13$ Гц, 1 H) 5,12 (т, $J=11,94$ Гц, 1 H) 3,68 (уш. с., 2 H) 3,50 (д, $J=8,63$ Гц, 3 H) 3,34 (уш. с., 2 H) 3,12 (д, $J=6,00$ Гц, 2H) 2,97 (д, $J=8,88$ Гц, 2H) 2,22-2,40 (м, 5H) 1,88-2,03 (м, 2H) 1,18-1,30 (м, 3H).</p>

	<p>ПРИМЕР 153</p> <p>3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=529,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=530,2; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д.: 9,83 (уш. с., 1H) 9,47 (уш. с., 1H) 8,28 (с, 1H) 7,40-7,59 (м, 3H) 7,25 (t, $J=7,38$ Гц, 1H) 7,19 (d, $J=7,75$ Гц, 2H) 7,03 (dd, $J=11,19, 2,31$ Гц, 1H) 6,96 (dd, $J=8,44, 2,19$ Гц, 1H) 5,14 (т, $J=11,69$ Гц, 1H) 3,56-3,66 (м, 3H) 3,35 (уш. с., 2H) 3,04 (д, $J=10,51$ Гц, 2H) 2,20-2,35 (м, 4H) 1,89-2,05 (м, 2H) 1,25 (д, $J=6,63$ Гц, 6H).</p>
	<p>ПРИМЕР 154</p> <p>7-((2'S)-2'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-5-(4-феноксифенил)-7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=482,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=482,9; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д.: 10,19 (уш. с, 1H) 8,94 (уш. с, 1H) 8,66 (уш. с, 1H) 8,41 (уш. с, 1H) 8,36 (уш. с., 1H) 7,39-7,52 (м, 5H) 7,19 (т, $J=7,39$ Гц, 1H) 7,13 (т, $J=8,33$ Гц, 4H) 4,99 (уш. с., 1H) 3,62 (уш.с., 2H) 3,52 (д, $J=11,01$ Гц, 2H) 3,33 (уш. с., 3H) 2,99 (д, $J=11,28$ Гц, 1H) 2,44 (уш.с., 2H) 2,21-2,34 (м, 3H) 1,83 (уш. с., 1H) 1,69 (уш. с., 1H) 1,29 (д, $J=6,18$ Гц, 3H).</p>

	<p>ПРИМЕР 155</p> <p>3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1-((2'S)-2'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=501,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=502,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 9,76 (уш. с, 1H) 8,90 (уш. с, 1 H) 8,55 (д, J=10,76 Гц, 1 H) 8,29 (с, 1 H) 7,41-7,60 (м, 3H) 7,20-7,30 (м, 1H) 7,14-7,20 (м, 2 H) 7,03 (дд, J=11,26, 2,25 Гц, 1H) 6,96 (дд, J=8,44, 2,31 Гц, 1 H) 5,01-5,25 (м, 1 H) 3,56-3,74 (м, 2 H) 3,50 (д, J=13,76 Гц, 2 H) 3,31-3,42 (м, 2 H) 3,26 (уш. с., 1H) 2,90-3,07 (м, 1 H) 2,17-2,37 (м, 4H) 1,72-1,87 (м, 1H) 1,58-1,72 (м, 1 H) 1,19-1,34 (м, 3 H).</p>
	<p>ПРИМЕР 156</p> <p>1-(4-(4-амино-7-((2'S)-2'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-3-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=571,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=571,9; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 10,39 (уш. с, 1 H) 9,78 (с, 1 H) 9,26 (с, 1 H) 9,03 (д, J=9,13 Гц, 1 H) 8,68 (д, J=8,86 Гц, 1 H) 8,47 (с, 1 H) 7,63 (м, J=8,33 Гц, 2 H) 7,54 (с, 1H) 7,43 (м, J=8,33 Гц, 2 H) 6,52 (с, 1H) 5,04 (уш. с., 1H) 3,64 (д, J=10,21 Гц, 2 H) 3,48-3,59 (м, 2 H) 3,33 (уш. с., 3 H) 2,45 (уш. с., 2 H) 2,23-2,35 (м, 3 H) 2,00 (дд, J=14,91, 7,39 Гц, 1H) 1,77-1,89 (м, 1 H) 1,61-1,77 (м, 1 H) 1,27-1,32 (м, 12 H).</p>

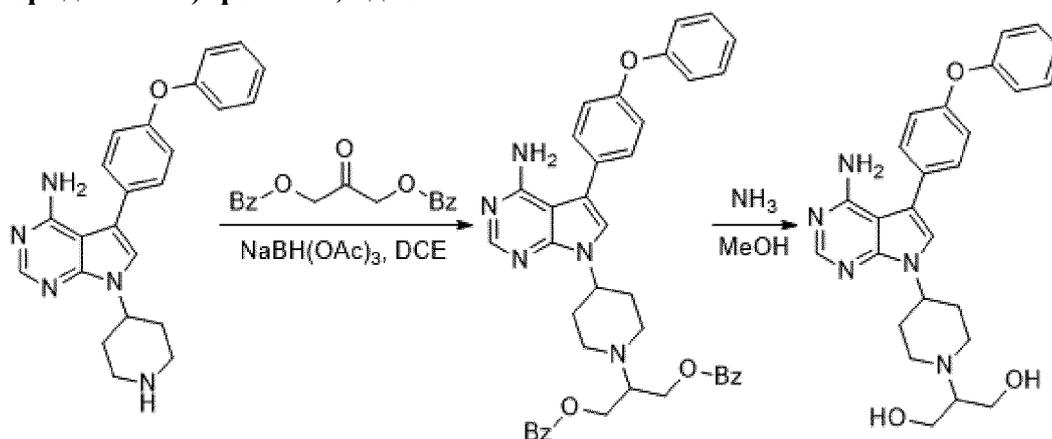
	<p>ПРИМЕР 157 (4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)-[1,4'-бипиперидин]-2'-ил)метанол</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=498,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=499,8; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 10,47 (уш. с, 1 Н) 9,05 (д, J=9,40 Гц, 1 Н) 8,65 (д, J=9,40 Гц, 1 Н) 8,50 (с, 1 Н) 7,58 (с, 1 Н) 7,49 (д, J=8,33 Гц, 2 Н) 7,39-7,47 (м, 2 Н) 7,19 (т, J=7,39 Гц, 1 Н) 7,13 (т, J= 8,06 Гц, 4 Н) 4,94-5,13 (м, 1 Н) 3,60-3,74 (м, 4 Н) 3,54 (дд, J=11,55, 5,64 Гц, 1 Н) 3,47 (д, J=12,09 Гц, 1 Н) 3,35 (уш. с., 1 Н) 3,28 (уш. с., 1 Н) 3,03 (д, J=11,01 Гц, 1 Н) 2,39-2,49 (м, 1 Н) 2,29 (д, J=11,01 Гц, 3 Н) 1,84-1,94 (м, 1 Н) 1,68-1,84 (м, 1 Н).</p>
---	---	--

	<p>ПРИМЕР 158</p> <p>метил 4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-[1,4'-бипиперидин]-2'-карбоксилат</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=526,4; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=527,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 10,70 (уш. с, 1 Н) 9,66 (уш. с, 1 Н) 9,45 (уш. с, 1 Н) 8,51 (с, 1 Н) 7,59 (уш. с., 1 Н) 7,50 (д, J=8,60 Гц, 2 Н) 7,39-7,47 (м, 2 Н) 7,19 (т, J=7,39 Гц, 1 Н) 7,07-7,16 (м, 4 Н) 5,06 (уш. с., 1 Н) 4,31 (д, J=11,01 Гц, 1 Н) 3,77-3,89 (м, 3 Н) 3,51-3,68 (м, 3 Н) 3,39 (уш. с., 2 Н) 3,02 (т, J=12,49 Гц, 1 Н) 2,64 (д, J=11,55 Гц, 1 Н) 2,46 (уш. с., 2Н) 2,28 (д, J=11,01 Гц, 3 Н) 1,83-2,04 (м, 2 Н).</p>
	<p>ПРИМЕР 159</p> <p>7-(1-(3-аминоциклогексил)пиперидин-4-ил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=482,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=483,4; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 10,32 (уш. с, 1 Н), 8,23 (с, 1Н), 8,17 (уш. с, 2Н), 7,40-7,49 (м, 5Н), 7,31 (уш. с., 1Н), 7,17 (т, J=7,3 Гц, 1Н), 7,09-7,12 (м, 5Н), 5,00 (уш. с, 1Н), 3,70 (уш. с, 2Н), 3,50-3,58 (м, 4Н), 2,54 (уш. с, 2Н), 2,41 (д, J=18,5 Гц, 1Н), 2,21 (уш. с, 3Н), 2,09 (уш. с, 1Н), 1,87-2,07 (м, 4Н), 1,77 (уш. с, 2Н), 1,66 (уш. с, 4Н).</p>

	<p>ПРИМЕР 160</p> <p>7-(1'-метил-[1,3'-бипиперидин]-4-ил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин</p>	<p>ЖХМС: расчетная точная масса=482,3, найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=483,3; 1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ м.д.: 8,39 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,43 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,08-7,20 (м, 6H), 3,07 (уш. с, 3H), 2,98 (уш. с, 3H), 2,18 (уш. с, 5H), 1,92-2,07 (м, 9H), 1,88 (уш. с, 1H).</p>
---	--	---

ПРИМЕР 161

2-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1,3-диол



2-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1,3-диилдобензоат

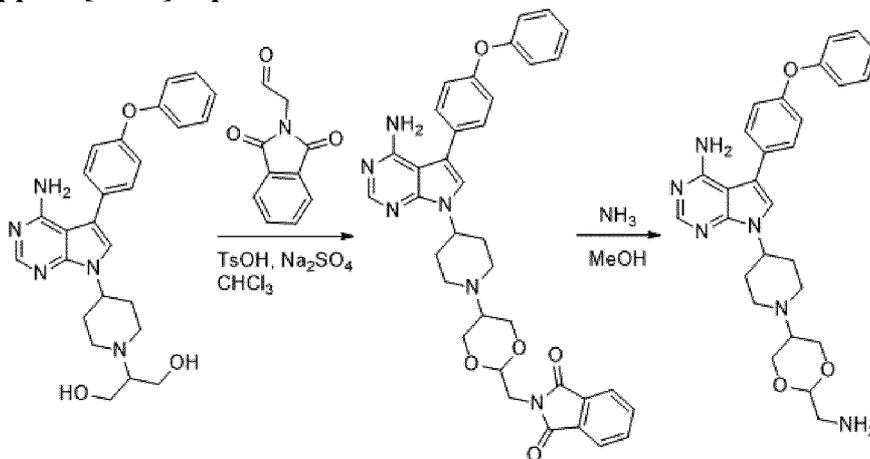
Раствор 5-(4-феноксифенил)-7-(пиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (800 мг, 2,07 ммоль) и 2-оксопропан-1,3-диилдобензоата (1,23 г, 4,15 ммоль) в ДХЭ (8 мл) перемешивали при 50°C в атмосфере N_2 в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры порциями добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1,3 г, 6,22 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N_2 . Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС до полного израсходования исходного материала. Затем фильтровали, к фильтрату добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$, экстрагировали ДХМ (30 мл X 3). Органический слой сушили безводным Na_2SO_4 . Концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (2-5% MeOH в ДХМ) с получением продукта в виде белого твердого вещества (150 мг, 10,8%). ЖХМС: расчетная точная масса=667,28; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=667,71

2-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1,3-диол

Раствор 2-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1,3-диилдибензоата (150 мг, 0,22 ммоль), в 7,0 Н NH₃/ MeOH (10 мл) перемешивали при 30°C в течение 3 дней. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС до полного израсходования исходного материала. Затем его концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (5-10% MeOH в ДХМ) с получением продукта в виде белого твердого вещества (75 мг, выход 72,5%). ЖХ-МС: расчетная точная масса=459,23; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=459,8; ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д.: 8,13 (с, 1H), 7,38-7,49 (м, 5H), 7,13-7,19 (м, 1H), 7,06-7,12 (м, 4H), 6,12 (уш. с, 1H), 4,55 (т, J=12,1 Гц, 1H), 4,29 (уш. с., 2H), 3,43-3,57 (м, 4H), 2,97 (д, J=10,7 Гц, 2H), 2,67 (т, J=11,4 Гц, 2H), 2,55-2,62 (м, 1H), 1,98-2,06 (м, 2H), 1,87 (д, J=10,7 Гц, 2H).

ПРИМЕР 162

7-(1-(2-(аминометил)-1,3-диоксан-5-ил)пиперидин-4-ил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



2-((5-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)-1,3-диоксан-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион

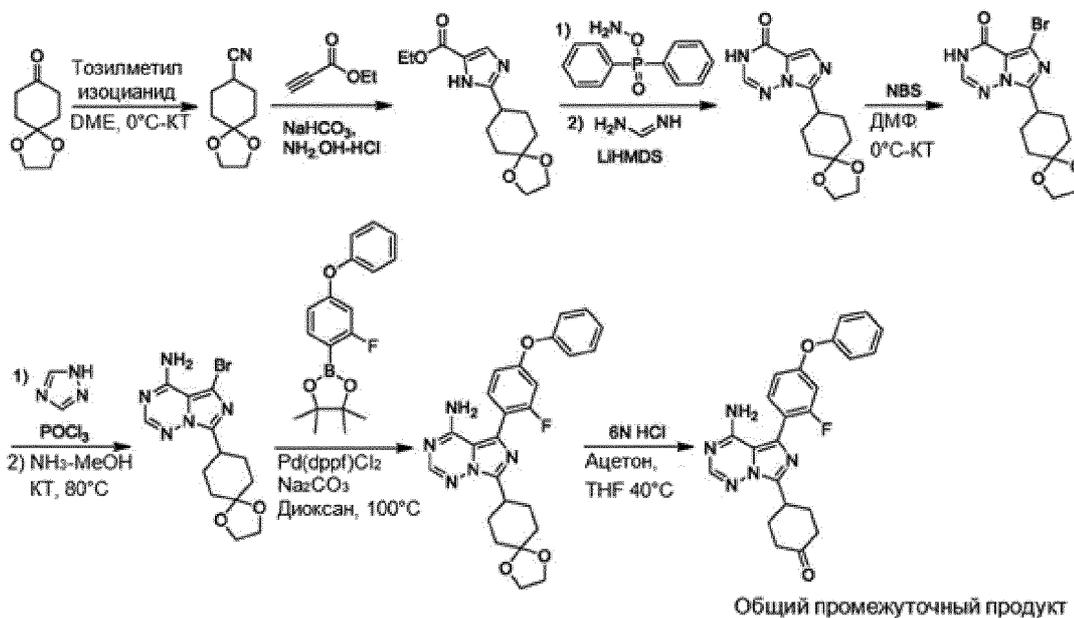
К раствору 2-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1,3-диола (100 мг, 0,218 ммоль) и 2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)ацетальдегида (411 мг, 2,17 ммоль) в хлороформе (5 мл) добавляли безводный Na₂SO₄ (927 мг, 6,53 ммоль) и п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (414 мг, 2,17 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный раствор NaHCO₃, экстрагировали ДХМ (25 мл × 3). Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (3-7% MeOH в ДХМ) с получением продукта в виде белого твердого вещества (30 мг, выход 21,8%). ЖХМС: расчетная точная масса=510,31; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=511,3.

7-(1-(2-(аминометил)-1,3-диоксан-5-ил)пиперидин-4-ил)-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

Раствор 2-((5-(4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)-1,3-диоксан-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (30 мг, 0,048 ммоль) в 7,0 Н NH₃/MeOH (20 мл) перемешивали при 30°C в течение ночи. Реакцию контролировали

с помощью ТСХ и ЖХМС до полного израсходования исходного материала. Затем концентрировали и подвергали препаративной ТСХ (MeOH:ДХМ=40:3) с получением продукта в виде белого твердого вещества (7 мг, выход 29%). ЖХМС: расчетная точная масса=500,25; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=500,81; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д.: 8,14 (с, 1H), 7,40-7,52 (м, 5H), 7,16 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J=6,9$ Гц, 4H), 6,14 (уш. с, 1H), 4,76 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,59 (уш. с, 1H), 4,13 (уш. с, 1H), 3,70-3,81 (м, 1H), 3,58 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,49 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,17 (с, 3H), 3,04 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,89-2,98 (м, 2H), 2,57-2,73 (м, 1H), 1,88-2,10 (м, 4H), 1,75 (с, 1H).

4-(4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексанон



Этил-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-имидазол-5-карбоксилат

К раствору $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (447 г, 6,42 моль) в воде (700 мл) порциями добавляли NaHCO_3 (787 г, 9,41 моль). Затем добавляли 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбонитрил (716 г, 4,28 моль) и EtOH (7 л). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем нагревали до 80°C в течение 22 часов. Затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилпропионат (660 г, 6,73 моль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 7,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соляным раствором и концентрировали с получением оранжевого твердого вещества (1,4 кг). Добавляли дифениловый эфир (7 кг), и реакционную смесь нагревали до 200°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли ПЭ (21 л). После фильтрации получали очищенный продукт черного цвета (2 кг), который очищали колоночной флэш-хроматографией (EtOAc, 100%), с получением продукта в виде желтого твердого вещества (850 г, выход 62%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,63 (с, 1H), 4,34 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,90-4,02 (м, 5H), 2,89 (уш. с, 1H), 2,09 (дд, $J=13,2, 3,2$ Гц, 2H), 1,86 (д, $J=12,3$ Гц, 3H), 1,63-1,71 (м, 2H), 1,36 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

К охлажденному на ледяной бане раствору этил-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-имидазол-5-карбоксилата (312 г, 1,11 моль) в ДМФ (5 л) по каплям добавляли LiHMDS (1,0 М, 1,11 л, 1,11 моль). Смесь перемешивали в течение 2 часов, после чего добавляли дифениламинооксифосфонат (260 г, 1,11 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли ДХМ, и смесь фильтровали. Фильтрат частично концентрировали с получением раствора в ДМФ. Добавляли ацетат формамидина (1,16 кг, 11,1 моль) и этанол (5 л). Реакционную смесь нагревали до 85°C в атмосфере N₂ в течение 2 дней. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 3,5 часов. Смесь концентрировали с получением 1 кг неочищенного продукта, который очищали колоночной флэш-хроматографией (MeOH в ДХМ, градиент от 0 до 10%) с получением неочищенного продукта в виде бледно-желтого воска (255 г), который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: расчетная точная масса: 276,12; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=277,1.

5-бром-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

К охлажденному на ледяной бане раствору 7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (100 г, 0,362 моль) в ДМФ (1,25 л) порциями добавляли NBS (77,3 г, 0,434 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС до полного израсходования исходного материала. Реакцию гасили добавлением 1 л воды. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой (200 мл x 3). Белое твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением продукта в виде белого порошка (98 г, выход 76,2%). ЖХМС: расчетная точная масса: 354,03; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=355,13; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО - d₆) δ м.д.: 11,85 (уш. с, 1H), 7,90 (с, 1H), 3,83-3,92 (м, 4H), 3,17 (ддд, J=10,8, 6,6, 4,3 Гц, 1H), 1,81-1,90 (м, 3H), 1,73-1,81 (м, 3H), 1,56-1,65 (м, 2H)

5-бром-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

К охлажденной на ледяной бане суспензии 1H-1,2,4-триазола (97 г, 1,4 моль) в АЦН (1,5 л) по каплям добавляли POCl₃ (64 г, 0,42 моль), затем при комнатной температуре добавляли Et₃N (170 г, 1,68 моль) и 5-бром-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (50 г, 0,14 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли NH₃ в MeOH (7,0 Н, 1 л), и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1 часа, а затем при комнатной температуре в течение ночи. Ее фильтровали, и остаток суспендировали в воде и водном растворе NaOH. После фильтрации получали светло-желтый твердый продукт (141 г, выход 82%). ЖХМС: расчетная точная масса: 353,05; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=354,2.

5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Смесь 5-бром-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-

амин (40 г, 0,11 моль), 2-(2-фтор-4-феноксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (48 г, 0,127 моль), Pd(dppf)Cl₂ (8 г, 0,011 моль), Na₂CO₃ (35 г, 0,33 моль), 700 мл 1,4-диоксана (содержит 10% воды) нагревали до 100 °С в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали, остаток экстрагировали ДХМ и H₂O (1 л), сушили и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (MeOH в ДХМ, градиент от 0 до 2%) с получением желтого твердого продукта (42 г, выход 81%).

ЖХМС: Расчетная точная масса: 461,19; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=462,1.

4-(4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексанон

К раствору 5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7-(1,4-диоксапиро[4.5]декан-8-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (42 г, 0,091 моль) в ацетоне (400 мл) и ТГФ (800 мл) добавляли 6 Н HCl (400 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 5 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали водным раствором NaOH. После концентрирования остаток экстрагировали ДХМ (300 мл x 3). Органический слой промывали водой, сушили и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желтого твердого продукта (14 г, выход 36,8%). ЖХМС: Расчетная точная масса: 417,16; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=418,31.

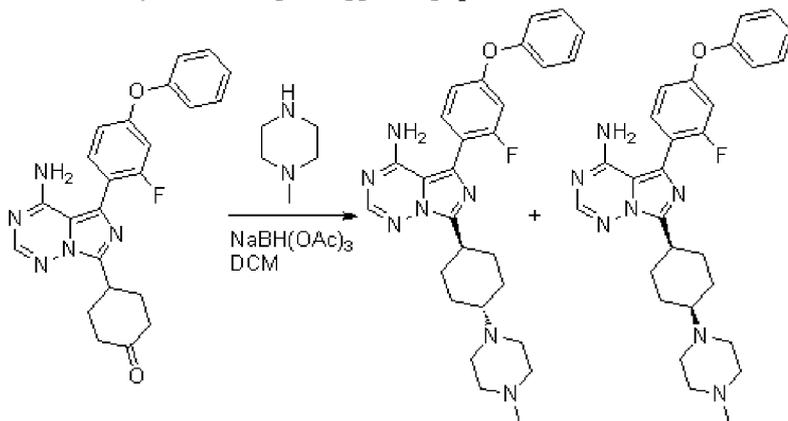
ПРИМЕР 163

5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

и

ПРИМЕР 164

5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амин



В круглодонную колбу добавляли 4-(4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексанон (150 мг, 0,36 ммоль), 1-метилпиперазин (180 мг, 1,8 ммоль), ДХМ (30 мл) и молекулярное сито 4 Å. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, порциями добавляли NaBH(OAc)₃ (156 мг, 0,72 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Порциями добавляли дополнительное количество

NaBH(OAc)₃ (156 мг, 0,72 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 часов. Реакцию гасили насыщенным водн. NaHCO₃. Затем фильтровали и экстрагировали ДХМ. Органический слой концентрировали, и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (MeOH в ДХМ, от 0 до 10%) с получением 5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (10 мг, выход 5,5%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: расчетная точная масса: 501,27; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=502,2; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 7,89 (с, 1H), 7,41-7,53 (м, 3H), 7,15-7,25 (м, 3H), 6,97 (дд, J=11,1, 2,4 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 3,12-3,20 (м, 1H), 2,63-2,78 (м, 2H), 2,60 (уш. с., 2H), 2,53-2,57 (м, 1H), 2,21-2,44 (м, 5H), 1,94-2,16 (м, 4H), 1,91 (уш. с., 2H), 1,59-1,74 (м, 2H), 1,42 (уш. с, 2H), 1,34 (д, J=7,3 Гц, 1H); и 5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (40 мг, выход 22%); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,79 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,54-7,43 (м, 3H), 7,23 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,20-7,15 (м, 2H), 6,96 (ддд, J=10,8, 9,8, 2,3 Гц, 2H), 3,42 (с, 1H), 2,99 (с, 4H), 2,67 (с, 3H), 2,27 (д, J=47,5 Гц, 4H), 2,13-1,93 (м, 4H), 1,72 (с, 2H), 1,59 (с, 2H).

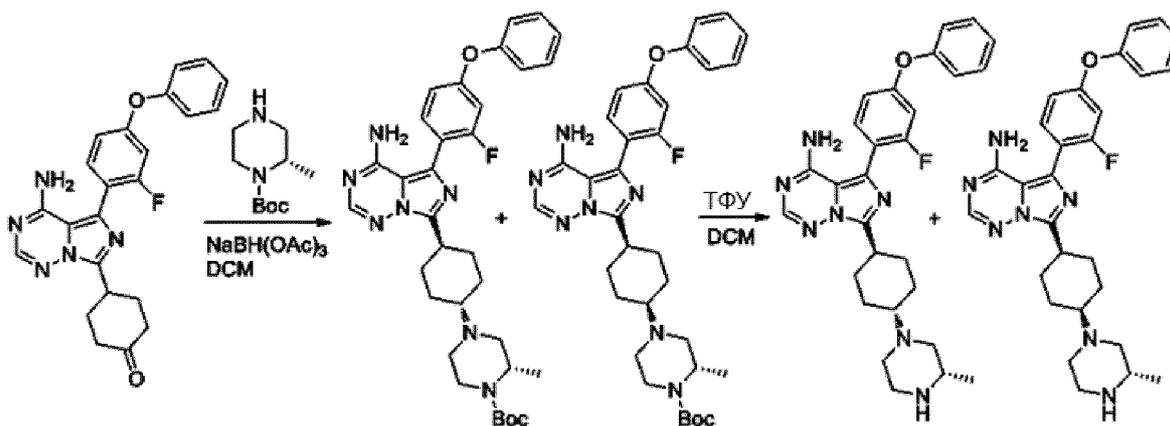
ПРИМЕР 165

5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7-((транс)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

и

ПРИМЕР 166

5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7-((цис)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амин



(S)-трет-бутил 4-((транс)-4-(4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

и

(S)-трет-бутил 4-((цис)-4-(4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

К смеси 4-(4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексанона (250 мг, 0,60 ммоль) и трет-бутил-(S)-2-метилпиперазин-1-

карбоксилата (250 мг, 1,2 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли молекулярное сито 4А. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего порциями добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (31,67 г, 0,50 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водн. NaHCO_3 . Затем фильтровали и экстрагировали ДХМ. Органический слой собирали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (MeOH в ДХМ, градиент от 0 до 5%) с получением смеси двух продуктов в виде белого твердого вещества (300 мг, выход 83%).

ЖХМС: расчетная точная масса: 601,32; найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=602,1

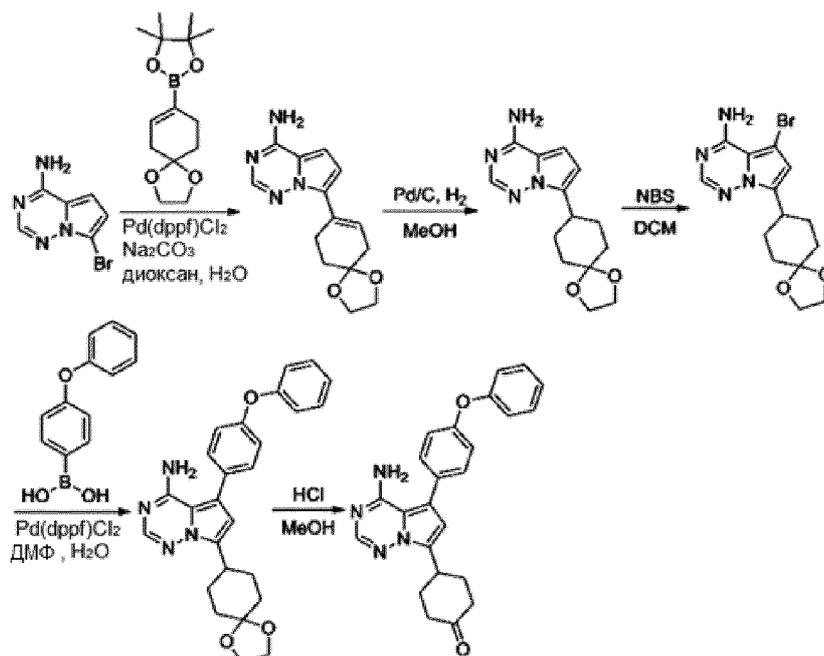
5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7-((транс)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

и

5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7-((цис)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

К раствору (S)-трет-бутил 4-(4-(4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 0,50 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего концентрировали. Добавляли насыщенный водн. NaHCO_3 и ДХМ и экстрагировали. Органический слой собирали, сушили и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (MeOH в ДХМ, градиент от 0 до 10%) с получением 5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7-((транс)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (25 мг, выход 10%). ЖХМС: расчетная точная масса: 501,27; найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=502,1; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д.: 8,31 (уш. с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,42-7,52 (м, 3H), 7,15-7,26 (м, 3H), 6,98 (дд, $J=11,1, 2,4$ Гц, 1H), 6,92 (дд, $J=8,5, 2,3$ Гц, 1H), 3,18 (д, $J=12,5$ Гц, 3H), 2,95 (уш. с., 3H), 2,20-2,35 (м, 2H), 2,08 (д, $J=12,9$ Гц, 2H), 1,89 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 1,61-1,75 (м, 2H), 1,43 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,19 (д, $J=6,5$ Гц, 3H); и 5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7-((цис)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, выход 60%): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,74 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,54-7,42 (м, 3H), 7,23 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,20-7,15 (м, 2H), 6,96 (ддд, $J=10,9, 9,8, 2,4$ Гц, 2H), 5,76 (с, 1H), 4,09 (с, 1H), 3,44 (с, 1H), 3,17 (с, 3H), 3,07-2,90 (м, 3H), 2,25 (с, 1H), 2,05 (д, $J=11,4$ Гц, 2H), 1,92 (с, 2H), 1,72 (с, 2H), 1,59 (с, 2H), 1,18 (д, $J=6,5$ Гц, 3H).

4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексан-1-он



7-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

К смеси 7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (0,6 г, 2,82 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1,3,2-диоксаборолана (0,9 г, 3,38 ммоль) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (0,2 г, 0,28 ммоль), Na₂CO₃ (0,9 г, 8,46 ммоль) в 1,4-диоксане с 10% воды (50 мл). Смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (ПЭ:EtOAc=1:1) с получением продукта (400 мг, выход 52%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: расчетная точная масса=272,1; Найдено [M+H]⁺ (ИЭР)=273,0.

7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

К смеси 7-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (400 мг, 1,47 ммоль) в MeOH/EtOAc (100 мл) добавляли Pd (80 мг, 10% по активному углероду). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ в течение ночи. Затем фильтровали, фильтрат концентрировали с получением продукта (290 мг, выход 72%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Расчетная точная масса=274,1; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=275,2.

5-бром-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

К раствору 7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (290 мг, 1,06 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли NBS (226 мг, 1,27 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Смесь гасили насыщенным водн. NaHCO₃, экстрагировали ДХМ, сушили и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (ПЭ:EtOAc=2:1) с получением продукта (250 мг, 67%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: расчетная точная масса=352,0; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=353,1.

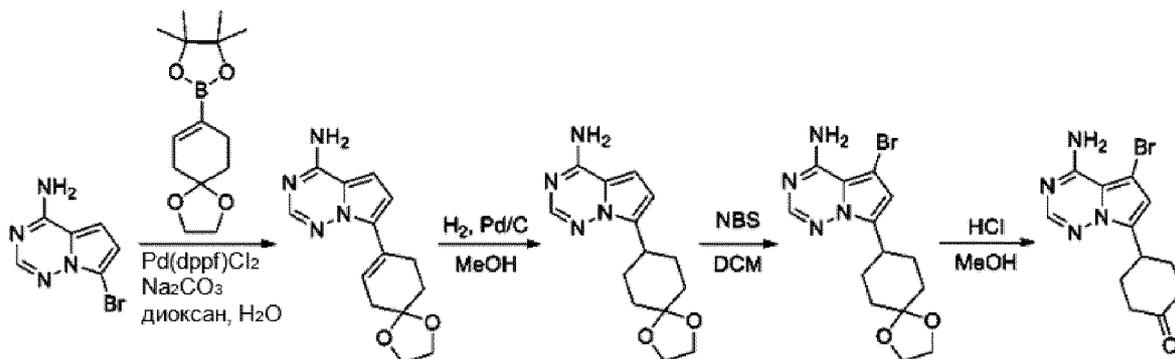
5-(4-феноксифенил)-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)пирроло[2,1-

f][1,2,4]триазин-4-амин

К смеси 5-бром-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (230 мг, 0,65 ммоль), (4-феноксифенил)бороновой кислоты (418 мг, 1,95 ммоль) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (95 мг, 0,13 ммоль), Na₂CO₃ (276 мг, 2,6 ммоль) в 1,4-диоксане с 10% воды (20 мл). Смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (ПЭ: EtOAc=1:1) с получением продукта (125 мг, выход 42%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Расчетная точная масса=442,2; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=443,1.

4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексан-1-он

Смесь 5-(4-феноксифенил)-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (120 мг, 0,27 ммоль) в ТГФ (2 мл), ацетоне (5 мл) и 6,0 Н НСl (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем гасили водн. NaOH и экстрагировали ДХМ, сушили, концентрировали с получением неочищенного продукта (95 мг, выход 88%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: расчетная точная масса=398,2; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=399,1.

4-(4-амино-5-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексанон**7-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин**

Смесь 7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (1,6 г, 7,5 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,4 г, 9,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (550 мг, 0,75 ммоль) и Na₂CO₃ (2,4 г, 22,5 ммоль) в диоксане-Н₂О (50 мл - 5 мл) нагревали при 100°С в атмосфере аргона в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакцию концентрировали и экстрагировали DCM (200 мл x 4). Органические слои концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (ПЭ:ЭА=1:1) с получением продукта (900 мг, выход 36,7%). ЖХМС: Расчетная точная масса=272,1; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=272,8.

7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Смесь 7-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (900 мг, 3,3 ммоль) и Pd/C (180 мг) в MeOH-EtOAc (200 мл) гидрировали в атмосфере баллона в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали

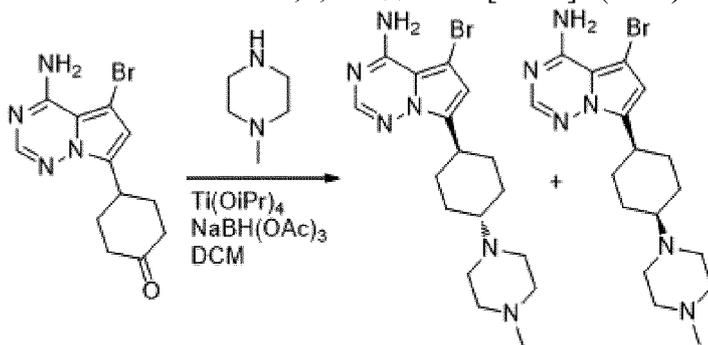
(ДХМ/МеОН=10/1). Фильтрат концентрировали с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (900 мг, выход 99%). ЖХМС: Расчетная точная масса=274,1; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=274,8.

5-бром-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

К смеси 7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (900 мг, 3,3 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли NBS (700 мг, 3,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили NaHCO_3 , экстрагировали ДХМ, сушили и концентрировали с получением неочищенного продукта (1,15 г), который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: расчетная точная масса=452,1; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=452,8.

4-(4-амино-5-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексанон

К суспензии 5-бром-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (1,1 г, 3,1 ммоль) в ТГФ (25 мл) и ацетоне (25 мл) добавляли 6 N HCl (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 часов. Нейтрализовали водн. NaHCO_3 , экстрагировали ДХМ, сушили и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (ПЭ:ЭА=1:1) с получением продукта (600 мг, выход 62,6%). ЖХМС: расчетная точная масса=308,0; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=308,8.



5-бром-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

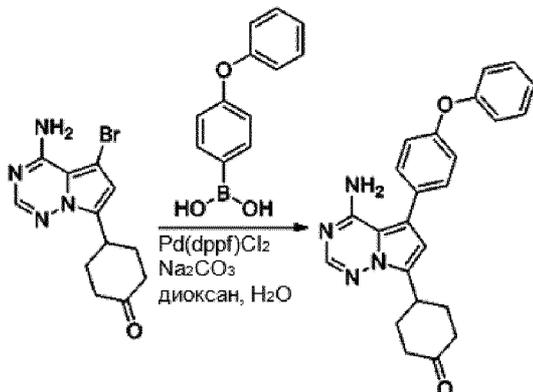
и

5-бром-7-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Смесь 4-(4-амино-5-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексанона (200 мг, 0,67 ммоль), 1-метилпиперазина (134 мг, 1,34 ммоль), тетраизопропанолята титана (758 мг, 2,67 ммоль) в ДХМ (30 мл) перемешивали при комнатной температуре. После 2-часового перемешивания добавляли трис(ацетокси)боргидрид натрия (560 мг, 2,67 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, после чего разбавляли ДХМ. Затем добавляли раствор NaHCO_3 . Смесь фильтровали. Органический слой сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (ДХМ:МеОН=10:1) с получением 5-бром-7-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина в виде белого твердого вещества (80 мг, выход 30%) и 5-бром-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)пирроло[2,1-

f][1,2,4]триазин-4-амина в виде светло-желтого твердого вещества (60 мг, выход 22%).

4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексанон



4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексанон

Смесь трет-бутил-4-(4-амино-5-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексанона (60 мг, 0,19 ммоль), (4-феноксифенил)бороновой кислоты (82 г, 0,38 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (14 мг, 0,019 ммоль) и Na₂CO₃ (41 мг, 0,38 ммоль) в диоксане-H₂O (10 мл - 1 мл) нагревали при 85°C в атмосфере аргона в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь концентрировали и экстрагировали ДХМ (50 мл x 4). Органические слои концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (ПЭ:ЭА=6:1) с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (60 мг, выход 79%). ЖХМС: расчетная точная масса=398,1; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=398,9.

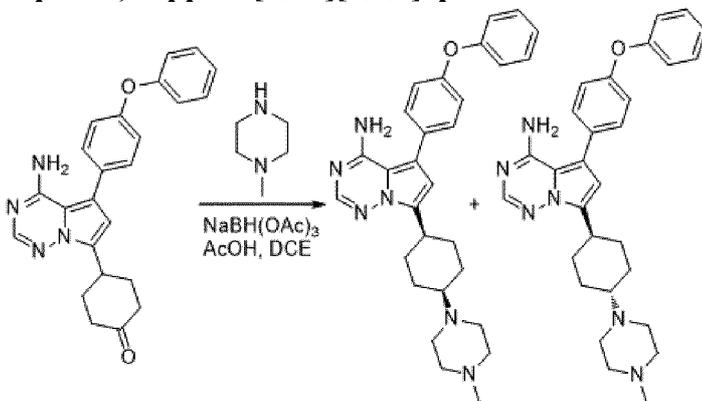
ПРИМЕР 167

7-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

и

ПРИМЕР 168

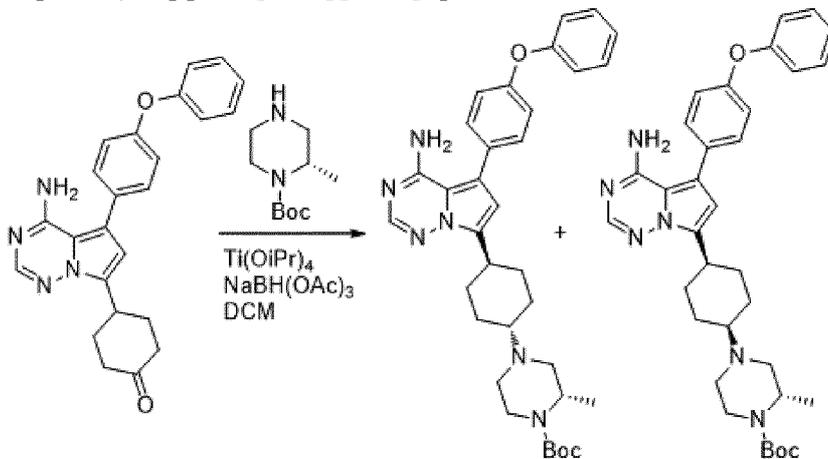
7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин



Смесь 4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексан-1-она (90 мг, 0,22 ммоль), 1-метилпиперазин (110 мг, 1,1 ммоль) в 1,2-

дихлорэтане (5 мл) с AcOH (2 капли) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 1 часа. Затем порциями добавляли NaBH(OAc)₃ (370 мг, 1,76 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 3 часов. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС до полного израсходования исходного материала. Затем фильтровали и концентрировали, неочищенный продукт очищали методом мгновенного испарения (1-10% MeOH в ДХМ) с получением 7-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (28 мг, выход 26%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС: расчетная точная масса=442,2; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=443,1; ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 7,89 (с, 1H), 7,38-7,51 (м, 4H), 7,17 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,9, 3,7 Гц, 4H), 6,54 (уш. с, 1H), 2,67 (уш. с, 3H), 2,32 (уш. с, 5H), 1,88 (уш. с, 5H), 1,75 (уш. с, 3H), 1,58 (уш. с, 2H); и 7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (25 мг, выход 23%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС: расчетная точная масса=442,2; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=443,1; ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 7,89 (с, 1H), 7,39-7,47 (м, 4H), 7,17 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,09 (т, J=8,4 Гц, 4H), 6,50 (с, 1H), 3,04 (д, J=7,9 Гц, 1H), 2,58 (уш. с., 3H), 2,33 (уш. с., 4H), 2,18-2,28 (м, 4H), 2,13 (д, J=11,6 Гц, 3H), 1,92 (уш. с., 2H), 1,37-1,56 (м, 4H).

7-((транс)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин



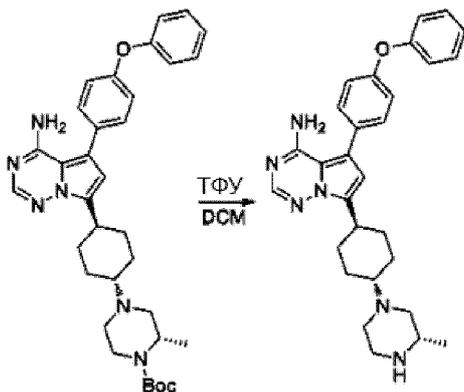
(S)-трет-бутил 4-((транс)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

Реакционную смесь 4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексанона (50 мг, 0,12 моль), (S)-трет-бутил-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 0,24 моль) и Ti(OiPr)₄ (142 мг, 0,48 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли NaBH(OAc)₃ (100 мг, 0,48 моль). Перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, гасили MeOH. Затем добавляли вод. NaHCO₃ и ДХМ и фильтровали. Фильтрат экстрагировали ДХМ. Органические слои собирали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (ДХМ:MeOH=10:1) с получением (S)-трет-бутил-4-((транс)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексил)-2-метилпиперазин-1-

карбоксилата (25 мг, выход 36%). ЖХМС: расчетная точная масса=582,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=583,1; и (S)-трет-бутил 4-((цис)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (21 мг, выход 30%). ЖХМС: расчетная точная масса=582,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=583,1.

ПРИМЕР 169

7-((транс)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

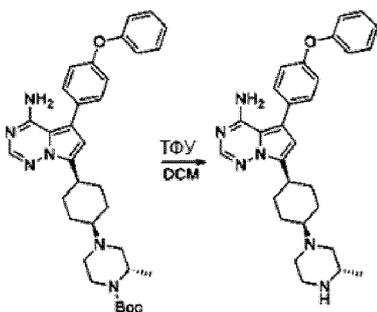


7-((транс)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

К раствору (S)-трет-бутил-4-((транс)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (25 мг, 0,04 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли ТФУ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем ее концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта в виде белого твердого вещества (18 мг, выход 93%). ЖХМС: расчетная точная масса=482,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=483,1; 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,94 (с, 1H) 7,41 (д, J=8,54 Гц, 2H) 7,31 (т, J=7,93 Гц, 2H) 7,08 (т, J=7,32 Гц, 1H) 7,00 (д, J=7,93 Гц, 2H) 7,04 (д, J=8,55 Гц, 2H) 6,68 (с, 1H) 3,55-3,68 (м, 4H) 3,29-3,41 (м, 1H) 2,99 (т, J=12,05 Гц, 1H) 2,12-2,29 (м, 4H) 1,58-1,76 (м, 4H) 1,30-1,36 (м, 3H).

ПРИМЕР 170

7-((цис)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин



7-((цис)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

К раствору (S)-трет-бутил 4-((цис)-4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (21 мг, 0,04 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли по каплям ТФУ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь упаривали и растворяли в ДХМ, промывали раствором NaHCO_3 и водой. Органический слой сушили и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (16 мг, выход 82%). ЖХМС: расчетная точная масса: 482,3; найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=483,7; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,03 (с, 1H), 7,54 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,20 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=15,3, 8,1$ Гц, 4H), 6,86 (с, 1H), 3,52 (д, $J=14,0$ Гц, 6H), 2,83 (с, 1H), 2,74-2,62 (м, 1H), 2,48 (с, 1H), 2,18 (с, 2H), 1,95 (д, $J=19,6$ Гц, 7H), 1,37 (д, $J=6,5$ Гц, 3H).

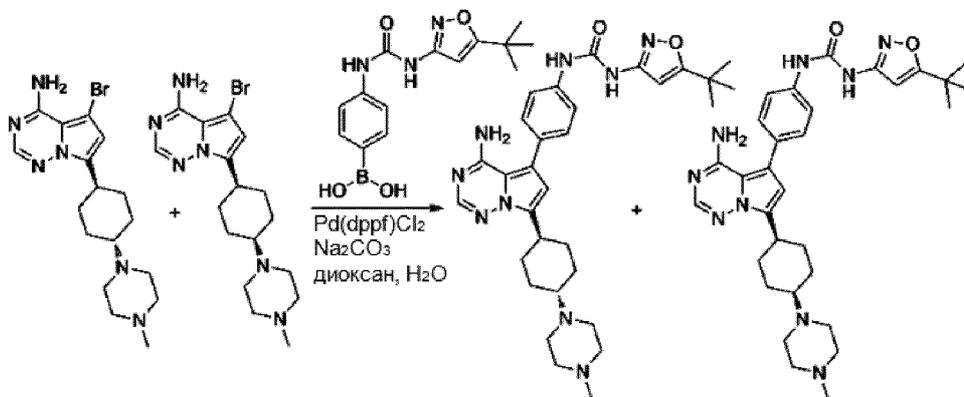
ПРИМЕР 171

1-(4-(4-амино-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-3-(5-(трет-бутил)фуран-3-ил)мочевина

и

ПРИМЕР 172

1-(4-(4-амино-7-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-3-(5-(трет-бутил)фуран-3-ил)мочевина



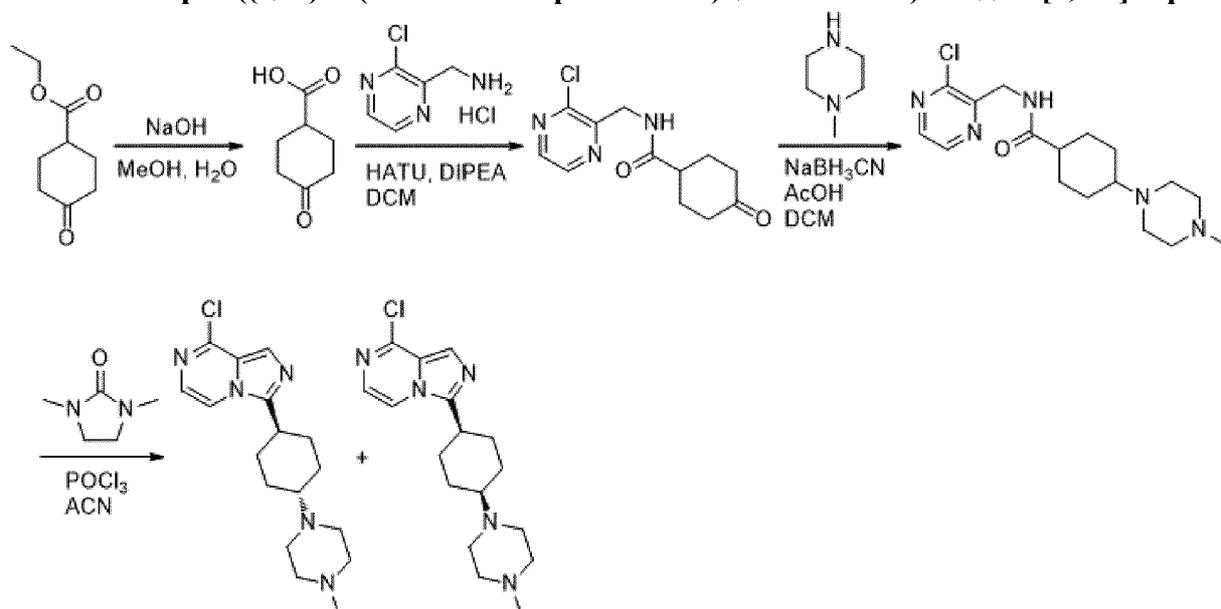
Смесь 5-бром-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина и 5-бром-7-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (80 мг, 0,2 ммоль), (4-(3-(5-(трет-бутил)фуран-3-ил)уреидо)фенил)бороновой кислоты (74 мг, 0,24 ммоль), карбоната натрия (64 мг, 0,6 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (30 мг, 0,04 ммоль) в диоксане- H_2O (10 мл - 1 мл) нагревали при 100°C в инертной атмосфере в течение 3 часов. Реакцию концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ, промывали водой, сушили, выпаривали и очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH=10:1) с получением 1-(4-(4-амино-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-3-(5-(трет-бутил)фуран-3-ил)мочевины в виде белого твердого вещества (5 мг, выход 4%). ЖХМС:

расчетная точная масса: 571,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=572,3; 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,82 (с, 1H), 7,61 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,52 (с, 1H), 6,42 (с, 1H), 3,20 (с, 2H), 2,78 (д, J=65,6 Гц, 10H), 2,42 (с, 3H), 2,28 (д, J=10,8 Гц, 3H), 2,14 (д, J=10,2 Гц, 2H), 1,68-1,50 (м, 5H), 1,38 (с, 10H); и 1-(4-(4-амино-7-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-3-(5-(трет-бутил)фуран-3-ил)мочевины в виде белого твердого вещества (21 мг, выход 18%). ЖХМС: расчетная точная масса: 571,3; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=572,3; 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,70 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,34 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,52 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 3,37 (с, 1H), 2,72 (с, 8H), 2,40 (с, 4H), 2,07 (с, 2H), 1,82-1,67 (м, 6H), 1,26 (с, 9H).

8-хлор-3-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[1,5-а]пиперазин

и

8-хлор-3-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[1,5-а]пиперазин



N-((3-хлорпиперазин-2-ил)метил)-4-оксоциклогексанкарбоксамид

К раствору 4-оксоциклогексанкарбоновой кислоты (0,7 г, 3,9 ммоль) и ТЭА (1,1 мл, 7,8 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HATU (1,77 г, 4,67 мл) и (3-хлорпиперазин-2-ил)метанамин (1,77 г, 4,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем гасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органический слой собирали, промывали соляным раствором (20 мл) и сушили над Na_2SO_4 . После концентрирования неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (ЭА 100%) с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (680 мг, выход 65%). ЖХМС: расчетная точная масса=267,08; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=268,0; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ м.д.: 8,63 (д, J=2,42 Гц, 1H), 8,50 (т, J=5,24 Гц, 1H), 8,44 (д, J=2,42 Гц, 1H), 4,53 (д, J=5,37 Гц, 2H), 2,72 (тт, J=3,59, 10,64 Гц, 1H), 2,34-2,45 (м, 2H), 2,23-2,33 (м, 2H), 2,05 (дд, J=3,76, 13,16 Гц, 2H), 1,73-1,88 (м, 2H).

N-((3-хлорпиперазин-2-ил)метил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексанкарбоксамид

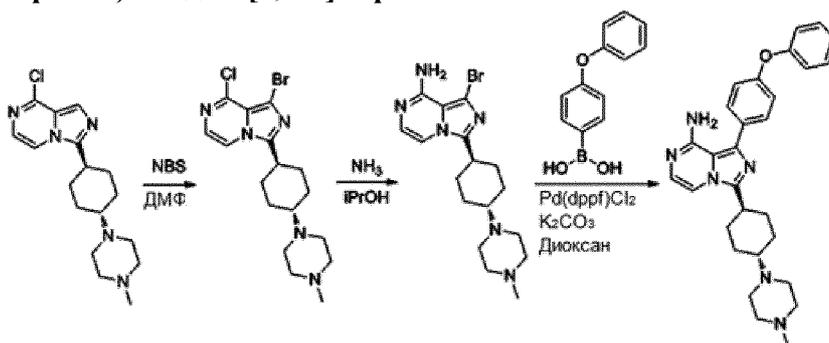
К раствору N-((3-хлорпиперазин-2-ил)метил)-4-оксоциклогексанкарбоксамид (2,2 г, 8,1 ммоль), 1-метилпиперазина (1,2 г, 10,6 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли NaBH_3CN (1023 мг, 16,2 ммоль) и AcOH (292 мг, 4,87 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Реакцию гасили раствором NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органический слой промывали соляным раствором (20 мл) и сушили над Na_2SO_4 . После концентрирования неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (ДХМ:MeOH=от 100:1 до 5:1) с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (1,4 г, выход 60%). ЖХМС: расчетная точная масса=351,18; найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=352,0.

8-хлор-3-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[1,5-а]пиперазин

К раствору N-((3-хлорпиперазин-2-ил)метил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексанкарбоксамид (1,4 г, 4 ммоль) в АЦН (30 мл) по каплям добавляли DMF (1,37 г, 12 ммоль) и POCl_3 (2,5 г, 16 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 3 часов. Осторожно гасили $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20 мл) и льдом и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органический слой промывали соляным раствором (20 мл) и сушили над Na_2SO_4 . После концентрирования неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (ДХМ:MeOH=100:1-10:1) с получением 8-хлор-3-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[1,5-а]пиперазина (240 мг, выход 18%). ЖХМС: расчетная точная масса=333,17; найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=334,1 и 8-хлор-3-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[1,5-а]пиперазина (340 мг, 25% выход) ЖХМС: расчетная точная масса=333,17; найденная $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ИЭР)=334,1.

ПРИМЕР 173

3-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-1-(4-феноксифенил)имидазо[1,5-а]пиперазин-8-амин



1-бром-8-хлор-3-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[1,5-а]пиперазин

К раствору 8-хлор-3-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[1,5-а]пиперазина (240 мг, 0,72 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли NBS (192 мг, 1,08 ммоль) при 20°C в атмосфере N_2 . Затем реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 3 часов. По данным ЖХМС и ТСХ исходный материал был полностью израсходован. Реакцию гасили NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органический слой промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и

концентрировали в вакууме с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (300 мг, выход 98%). ЖХМС: Расчетная точная масса=411,08; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=412,1.

1-бром-3-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин

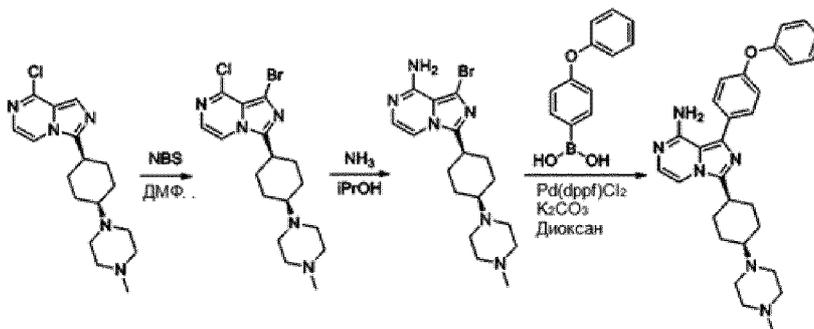
К раствору 1-бром-8-хлор-3-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[1,5-а]пирозина (300 мг, 0,70 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли $NH_3 \cdot H_2O$ (10 мл) в запечатанной пробирке. Затем реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 48 часов. По данным ЖХМС и ТСХ исходный материал был почти израсходован. Смесь экстрагировали ЭА (30 мл x 3). Органический слой промывали соляным раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH=100:1-10:1) с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (100 мг, выход 34%).

3-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-1-(4-феноксифенил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин

Суспензию 1-бром-3-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амина (100 мг, 0,25 ммоль) и 4-феноксифенилбороновой кислоты (65 мг, 0,30 ммоль), Na_2CO_3 (81 мг, 0,76 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (37 мг, 0,05 ммоль) в ТГФ (15 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 3 часов. По данным ЖХМС и ТСХ исходный материал был полностью израсходован. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной флэш-хроматографией (ПЭ:ЭА=10:1-3:1) и препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (26 мг, выход 22%). ЖХМС: расчетная точная масса=482,28; найденная $[M+H]^+$ (ИЭР)=483,3; 1H ЯМР (600 МГц, метанол- d_4) δ м.д.: 7,74 (д, $J=5,72$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,47$ Гц, 2H), 7,41 (т, $J=7,78$ Гц, 2H), 7,19 (т, $J=7,32$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=8,47$ Гц, 2H), 7,10 (д, $J=8,24$ Гц, 2H), 6,99 (д, $J=5,49$ Гц, 1H), 3,35 (с, 1H), 3,32 (уш. с., 4H), 3,18 (т, $J=11,79$ Гц, 1H), 2,71 (уш. с, 3H), 2,15 (д, $J=9,84$ Гц, 4H), 1,85 (кв, $J=12,05$ Гц, 2H), 1,58-1,70 (м, 2H), 1,26-1,37 (м, 2H).

ПРИМЕР 174

3-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-1-(4-феноксифенил)имидазо[1,5-а]пирозин-8-амин



1-бром-8-хлор-3-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[1,5-а]пирозин

К раствору 8-хлор-3-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[1,5-а]пиразина (200 мг, 0,6 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли NBS (128 мг, 0,72 ммоль) при 20°C в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 3 часов. По данным ЖХМС и ТСХ исходный материал был полностью израсходован. Реакцию гасили раствором NaHCO₃ (20 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл x 3), промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (240 мг, 98%, выход). ЖХМС: Расчетная точная масса=411,08; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=412,1.

1-бром-3-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин

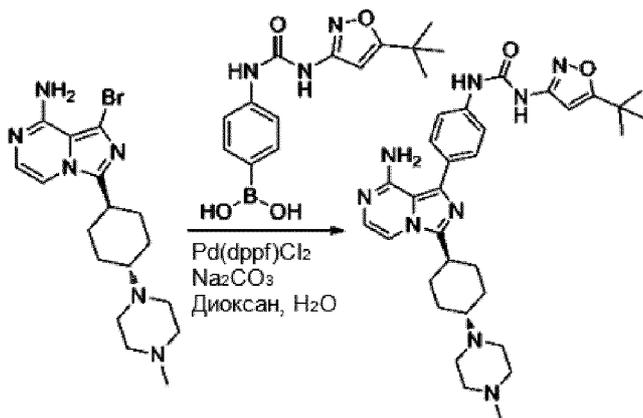
К раствору 1-бром-8-хлор-3-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[1,5-а]пиразина (190 мг, 0,46 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли NH₃·H₂O (10 мл) в запечатанной пробирке. Затем реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 48 часов. По данным ЖХМС и ТСХ исходный материал был почти израсходован. Смесь экстрагировали ЭА (30 мл x 3). Органический слой промывали соляным раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (ДХМ:MeOH=100:1-10:1) с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (160 мг, выход 80%).

3-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-1-(4-феноксифенил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амин

Суспензию 1-бром-3-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[1,5-а]пиразин-8-амина (160 мг, 0,4 ммоль) и 4-феноксифенилбороновой кислоты (100 мг, 0,48 ммоль), Na₂CO₃ (128 мг, 1,2 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (60 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (15 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N₂ в течение 3 часов. По данным ЖХМС и ТСХ исходный материал был полностью израсходован. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной флэш-хроматографией (ПЭ:ЭА=10:1-3:1) и препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (40 мг, выход 40%). ЖХМС: расчетная точная масса=482,28; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=483,3; ¹H ЯМР (600 МГц, метанол-d₄) δ м.д.: 7,76 (д, J=5,95 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,47 Гц, 2H), 7,42 (т, J=7,90 Гц, 2H), 7,20 (т, J=7,32 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,47 Гц, 2H), 7,11 (д, J=8,01 Гц, 2H), 6,97 (д, J=5,95 Гц, 1H), 3,31-3,60 (м, 9H), 3,21 (уш. с., 1H), 2,90 (с, 3H), 2,17-2,29 (м, 4H), 1,88-2,06 (м, 4H).

ПРИМЕР 175

1-(4-(8-амино-3-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)фенил)-3-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)мочевина



Смесь 5-бром-7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (60 мг, 0,153 ммоль), 4-(3-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)уреидо)фенил)бороновой кислоты (70 мг, 0,23 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (11 мг, 0,015 ммоль) и Na₂CO₃ (49 мг, 0,459 ммоль) в диоксане-Н₂О (10:1, 22 мл) нагревали до 80°С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. ТСХ (MeOH : ДХМ=1:10) показали полное потребление исходного материала. Растворитель выпаривали в вакууме. Остаток экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенный органический слой промывали 1М NaOH (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта в виде белого твердого вещества (16 мг, выход 18%). ЖХМС: расчетная точная масса=574,3, найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=575,3; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д.: 9,82 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,56-7,67 (м, 4H), 7,10-7,12 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 3,05-3,25 (м, 5H), 1,50-2,25 (м, 8H), 1,30 (с, 12H).

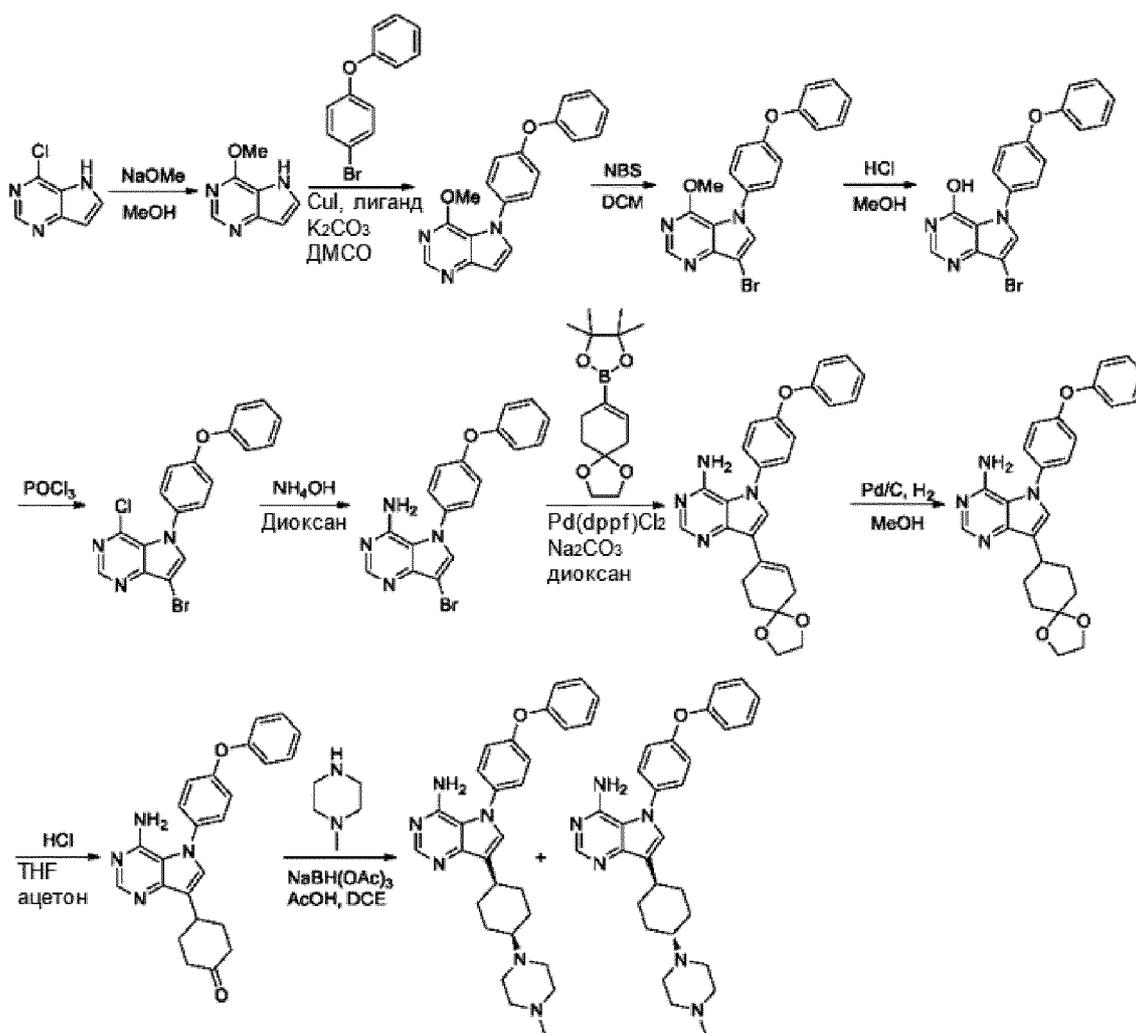
ПРИМЕР 176

7-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин

и

ПРИМЕР 177

7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



4-метокси-5-(4-феноксифенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин

Смесь 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (650 мг, 4,36 ммоль), 1-бром-4-феноксифенола (1,3 г, 5,22 ммоль), CuI (1,66 г, 8,72 ммоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (1,24 г, 8,72 ммоль), K₂CO₃ (1,8 г, 13,08 ммоль) в ДМСО (50 мл) нагревали при 140°C в атмосфере Ar в течение 3 часов. Охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, фильтрат гасили водой и экстрагировали EtOAc, сушили и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (ПЭ:ЭА=3:1) с получением продукта (750 мг, выход 53%). ЖХМС: расчетная точная масса=317,1; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=318,0.

7-бром-4-метокси-5-(4-феноксифенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин

К смеси 4-метокси-5-(4-феноксифенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (1 г, 3,2 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли NBS (670 мг, 3,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Гасили насыщенным NaHCO₃, экстрагировали ДХМ, сушили и концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией (ПЭ:ЭА=2:1) с получением продукта (1 г, выход 79%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: расчетная точная масса=395,0; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=395,9.

7-бром-5-(4-феноксифенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ол

Смесь 7-бром-4-метокси-5-(4-феноксифенил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина (1 г, 2,5 ммоль) в MeOH (20 мл) с 6 N HCl (20 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ и фильтровали. Отфильтрованный осадок высушивали с получением продукта (850 мг, выход 88%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: расчетная точная масса=381,0; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=382,2.

7-бром-4-хлор-5-(4-феноксифенил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин

Суспензию 7-бром-5-(4-феноксифенил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ола (850 мг, 2,2 ммоль) в POCl₃ перемешивали при 100°C в течение 1,5 часов. Затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали, остаток гасили насыщенным NaHCO₃, экстрагировали ДХМ, сушили и концентрировали с получением продукта (900 мг, выход 100%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: Расчетная точная масса=399,0; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=399,9.

7-бром-5-(4-феноксифенил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин

К суспензии 7-бром-4-хлор-5-(4-феноксифенил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина (900 мг, 2,24 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли NH₃·H₂O (20 мл), смесь перемешивали при 130°C в запечатанной пробирке в течение ночи. Затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Суспензию фильтровали с получением продукта (900 мг, выход 100%). ЖХМС: Расчетная точная масса=380,0; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=380,8.

5-(4-феноксифенил)-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин Смесь 7-бром-5-(4-феноксифенил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (750 мг, 1,97 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,6 г, 9,84 моль), Pd(dppf)Cl₂ (288 мг, 0,39 ммоль) и Na₂CO₃ (1,04 г, 9,84 ммоль) в диоксане-H₂O (40 мл - 4 мл) нагревали при 100°C в атмосфере Ar в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь концентрировали и экстрагировали ДХМ. Органические слои концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (EtOAc, 100%) с получением продукта (50 мг, выход 6%). ЖХМС: Расчетная точная масса=440,2; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=440,9.

5-(4-феноксифенил)-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин

К раствору 5-(4-феноксифенил)-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (40 мг, 0,092 ммоль) в EtOAc/MeOH (50 мл) добавляли Pd/C (20 мг, 10% по активному углероду). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ в течение ночи. Затем фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением продукта (40 мг, выход 100%). ЖХМС: Расчетная точная масса=442,2; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=442,8.

4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)циклогексан-1-он

К смеси 5-(4-феноксифенил)-7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-5Н-пирроло[3,2-

d]пиримидин-4-амина (50 мг, 0,11 ммоль) в ацетоне (5 мл) добавляли 6 Н. HCl в ТГФ (2 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение 3 часов. Затем охлаждали до комнатной температуры, смесь нейтрализовали водн. NaOH, экстрагировали ДХМ, сушили и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (EtOAc, 100%) с получением продукта (15 мг, выход 30%). ЖХМС: Расчетная точная масса=398,17; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=398,9.

7-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин

и

7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин

К смеси 4-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)циклогексан-1-она (15 мг, 0,038 ммоль), 1-метилпиперазина (19 мг, 0,19 ммоль) в ДХЭ (5 мл) добавляли AcOH (1 каплю). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Порциями добавляли NaBH(OAc)₃ (64 мг, 0,304 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO₃, экстрагировали ДХМ, сушили и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH=10:1) с получением продукта 7-((транс)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (3 мг, выход 16%) ЖХМС: расчетная точная масса=482,3; найденная [M+H]⁺ (ИЭР)=483,3; ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,40 (с, 1H), 7,41-7,44 (м, 2H), 7,35 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,19-7,25 (м, 1H), 7,11 (дд, J=7,9, 6,1 Гц, 5H), 4,90 (уш. с, 2H), 3,03 (уш. с, 9H), 2,53 (уш. с, 3H), 2,30 (д, J=16,2 Гц, 4H), 1,60-1,71 (м, 6H); и 7-((цис)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-5-(4-феноксифенил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (2 мг, выход 11%) ЖХМС: расчетная точная масса=482,3; Найдено [M+H]⁺ (ESI)=483,3; ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,40 (с, 1H), 7,35-7,52 (м, 5H), 7,17-7,23 (м, 1H), 7,11 (т, J=9,3 Гц, 4H), 4,82-5,01 (м, 2H), 3,00 (уш. с., 6H), 2,54 (уш. с., 3H), 2,03 (уш. с., 2H), 1,87 (уш. с., 2H), 1,77 (д, J=10,7 Гц, 2H), 1,63 (д, J=7,6 Гц, 2H).

Анализ киназы HCK: реакция киназы HCK (10 мкл), содержащая 4 нМ N-концевой GST-меченой HCK (75-526), очищенной от системы экспрессии насекомых, 5 мкМ контрольного субстрата AMC, 2 мкМ субстрата киназы семейства Src R110 и 50 мкМ АТФ в киназном реакционном буфере (40 мМ трис-HCl, pH 7,5, 20 мМ MgCl₂, 0,1 мг/мл BSA, 1 мМ MnCl₂, 0,1 мМ ванадата натрия) и тестируемое соединение 1:3, серийно разбавленное, начиная с 1 мкМ, инкубировали при комнатной температуре (22-25 °C) в течение 60 минут в 384-луночном планшете (Corning, кат. № 4514). Затем следовали процедуре анализа киназ семейства ProFluor Src (Promega, кат. № V1271). К реакционной смеси добавляли 5 мкл раствора протеазы, и смесь инкубировали 60 мин при комнатной температуре (22-25°C), затем добавляли 5 мкл раствора стабилизатора. Сигнал флуоресценции считывали на планшете-ридере Envision (Perkin Elmer). Затем R110 считывали при длине волны возбуждения 485 нм и длине волны излучения 530 нм. Сигнал AMC считывали при длине

волны возбуждения 355 нм и длине волны излучения 460 нм.

Описание ингибирующей активности НСК

Ингибирующая активность НСК	Дескриптор
IC ₅₀ <50 нМ	+++
IC ₅₀ между 50 и 250 нМ	++
IC ₅₀ между 250 и 10000 нМ	+
Не определено	НО

Таблица ингибирующей активности НСК

Пример №	Активность НСК
1	+++
2	++
3	+++
4	+
5	+
6	+++
7	+++
8	++
9	+++
10	+++
11	++
12	+
13	+++
14	+++
15	+++
16	++
17	+++
18	+
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+++
24	+++
25	++

26	+++
27	+++
28	++
29	++
30	++
31	+++
32	++
33	+++
34	+++
35	+++
36	++
37	+++
38	+++
39	+++
40	+++
41	+++
42	++
43	+++
44	+++
45	+
46	+++
47	++
48	+++
49	+++
50	++
51	+++
52	+++
53	++
54	+++
55	+++
56	+++
57	+++
58	++
59	+++

60	+++
61	+++
62	+++
63	+
64	HO
65	++
66	++
67	++
68	+++
69	++
70	++
71	+++
72	+++
73	+++
74	++
75	++
76	++
77	+++
78	+
79	++
80	+
81	+++
82	+++
83	++
84	++
85	+++
86	++
87	+++
88	HO
89	+++
90	+++
91	++
92	++
93	++

94	+++
95	+
96	+++
97	+++
98	+++
99	+++
100	++
101	++
102	+++
103	+++
104	+++
105	+++
106	+++
107	+++
108	+++
109	+++
110	+++
111	++
112	+++
113	+++
114	+++
115	+++
116	+++
117	++
118	++
119	+++
120	+++
121	+++
122	+++
123	+++
124	++
125	+++
126	+++
127	+++

128	++
129	+++
130	++
131	++
133	+++
134	+++
135	++
136	++
137	++
138	+++
139	++
140	++
141	+++
142	+++
143	++
144	+++
145	+++
146	+++
147	+++
148	++
149	+++
150	+++
151	+++
152	+++
153	+++
154	+++
155	+++
156	+++
157	+++
158	++
159	+++
160	++
161	+++
162	+++

163	+++
164	++
165	+++
166	+
167	+
168	+++
169	+++
170	++
171	+++
172	+++
173	+++
174	+
175	+++
176	+
177	+++

Оценка метаболической стабильности *in vitro*

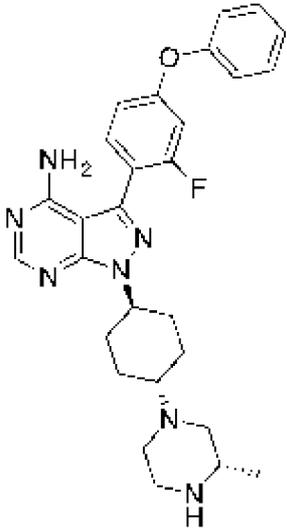
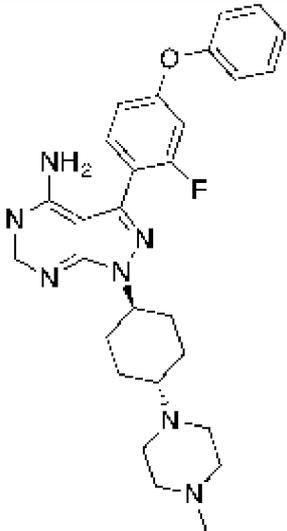
Микросомы печени собаки (0,5 мг/мл) приобретали у Corning. Исходные растворы для тестируемого соединения готовили с концентрацией 10 мМ в ДМСО. Аликвоты исходных растворов разбавляли до 0,5 мМ ацетонитрилом, а затем дополнительно разбавляли при добавлении микросом печени/буфера до 1,5 мкМ. Аликвоту 30 мкл 1,5 мкМ растворов смешивали с 15 мкл 6 мМ НАДФН, предварительно нагретой до 37 °С, конечная концентрация НАДФН составляла 2 мМ. Конечные концентрации тестируемого соединения и кетансерина составляли 1 мкМ. Планшеты выдерживали на водяной бане при 37°С в течение всего эксперимента. В каждой временной точке (0, 5, 15, 30, 45 минут) в соответствующие лунки добавляли 135 мкл ацетонитрила. После гашения ацетонитрилом в конечной временной точке планшеты для анализа встряхивали (ИКА, MTS 2/4) в течение 10 минут (600 об/мин), а затем центрифугировали при 5594 g в течение 15 минут (Thermo Multifuge × 3R). Аликвоты супернатанта отбирали, разбавляли 1:1 в дистиллированной воде и анализировали методом ЖХМС/МС. Отношение площади пика к внутреннему стандарту (PARR) соединений через 5, 15, 30, 45 минут сравнивали с PARR в момент времени 0, чтобы определить процент тестируемого соединения, оставшегося в каждой временной точке. Периоды полураспада рассчитывали с использованием программного обеспечения Excel, подгоняя к уравнению однофазного экспоненциального распада.

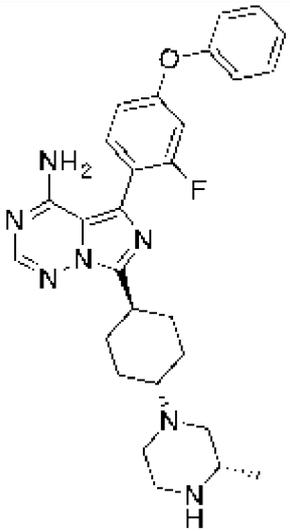
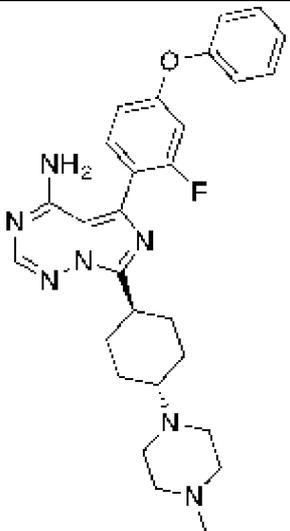
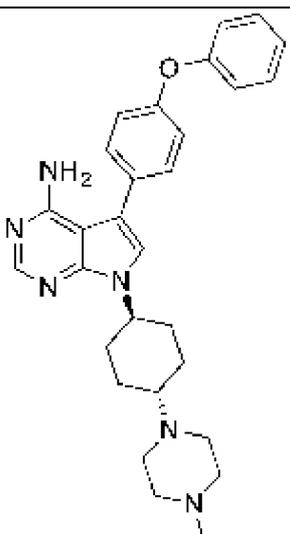
Оценка фармакокинетики *in vivo*

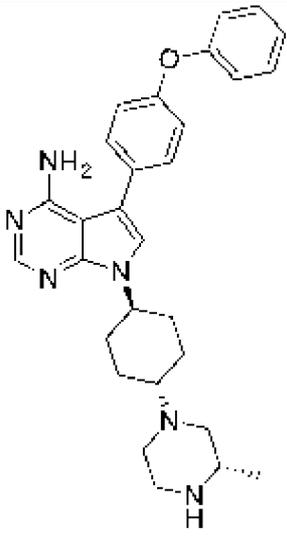
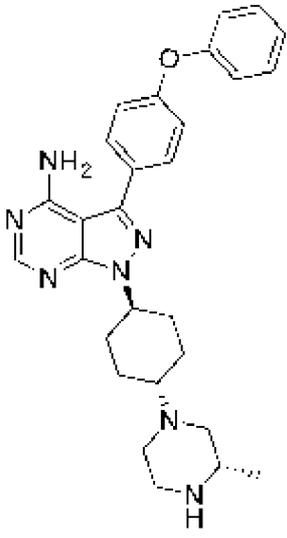
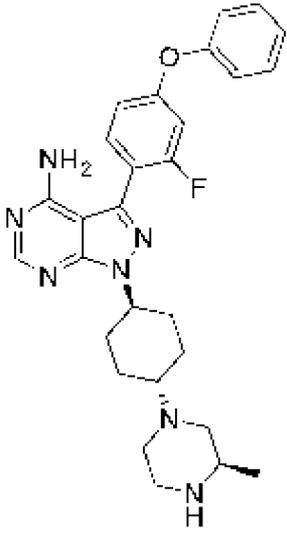
В общей сложности 6 кобелей породы Non-naïve Beagle весом примерно 8,00-10,00 кг (Beijing Marshall Biotechnology Co. LTD) получали дозу 1 мг/кг или 3 мг/кг путем внутривенной инъекции (в/в) или через желудочный зонд (п/о). Носители в/в и п/о

представляют собой 100% физраствор и 100% (0,5% МС в воде), соответственно. В/в дозу вводили путем инъекции в головную вену, п/о - через желудочный зонд. Животных фиксировали вручную, и примерно 0,5 мл крови/в каждую временную точку собирали из головной вены в предварительно охлажденные пробирки с К₂ЭДТА. Образец крови помещали на влажный лед и центрифугировали при 4 °С (2000 g, 5 мин) для получения плазмы в течение 15 минут после сбора образца. Образцы плазмы анализировали с помощью ВЭЖХ/МС-МС. Параметры ФК оценивали по некомпартментной модели с использованием WinNonlin6.4.

Следующие соединения оценивали на их ингибирующую активность в отношении НСК и на период полувыведения из кровотока ($t_{1/2}$) у собак LM. Соединения были синтезированы, как описано выше.

Структура	Обр. №	НСК IC ₅₀ (нМ)	Собака LM $t_{1/2}$ (мин)	Собака BAV (%F)
	127	5,1	118	57
	103	4,1	58	24

	165	5,0	167	HO
	163	1,1	108	51
	1	3,3	11	0

	19	17	84	НО
	21	43	128	НО
	17	16,5	НО	НО

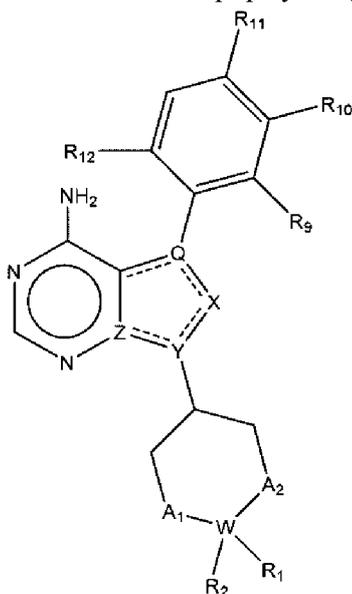
Как показано в таблице данных выше, соединения примеров 127, 103, 165, 163, 19 и 21 имели более высокий $t_{1/2}$, чем соединение примера 1. В то время как соединение примера 1 имело период полувыведения 11 мин, перемещение пиперазинилметильной группы на одно положение неожиданно увеличило $t_{1/2}$ до 84 мин в соединении примера 19. Замена пиррольного кольца примера 19 пирразольным кольцом в соединении примера 21

дополнительно увеличила $t_{1/2}$ до 128 мин. Альтернативно, замена пиррольного кольца в соединении примера 1 пиразольным кольцом и добавление орто-фтор заместителя в соединении примера 103 увеличила $t_{1/2}$ до 58 мин. Перемещение пиперазинилметильной группы в соединении примера 103 на одно положение дополнительно увеличило $t_{1/2}$ до 118 мин в соединении примера 127. Замена пиразольного кольца в соединении примера 127 имидазолом привела к самому высокому наблюдаемому $t_{1/2}$ 167 мин, для соединения примера 165. Перемещение пиперазинилметильной группы в соединении примера 165 назад к концевому атому азота пиперазина незначительно уменьшило $t_{1/2}$ до 108 мин в соединении примера 163. Более длительный $t_{1/2}$ для примеров 103, 127 и 163 был подтвержден более низким плазменным клиренсом и более высокой биодоступностью *in vivo*.

Кроме того, изученные соединения также продемонстрировали неожиданное влияние замещения на активность. Например, соединения примеров 127 и 21 отличаются только группой фтора, но соединение примера 127 неожиданно показывает почти на порядок более высокую активность. В качестве другого примера, соединения примеров 127 и 17 отличаются только стереохимией метильной группы, но соединение примера 127 демонстрирует почти в три раза большую активность.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I),

где

каждый Q, Y и Z независимо выбраны из N и C, и X представляет собой N или C-R^a; при условии, что по меньшей мере один из Q, X, Y и Z представляет собой N, и каждая пунктирная связь независимо представляет собой одинарную или двойную связь, так что образуемый ими бицикл представляет собой гетероарил;

R₁ выбран из алкила, алкенила, алкинила, амино, ациламино, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероаралкила;

либо

a) W представляет собой N, R₂ отсутствует и A₁ и A₂ каждый представляет собой CH₂;

b) W представляет собой C, R₂ выбран из H, галогена, CN, алкила, алкокси, гидрокси, ацилокси и амино и A₁ и A₂ каждый независимо выбран из CH₂ и O; или

c) W представляет собой C и R₁ и R₂, взятые вместе, образуют =CH₂-амидо, циклоалкил и гетероциклил, а A₁ и A₂ каждый независимо выбран из CH₂ и O;

R^a выбран из H, галогена, CN и алкила;

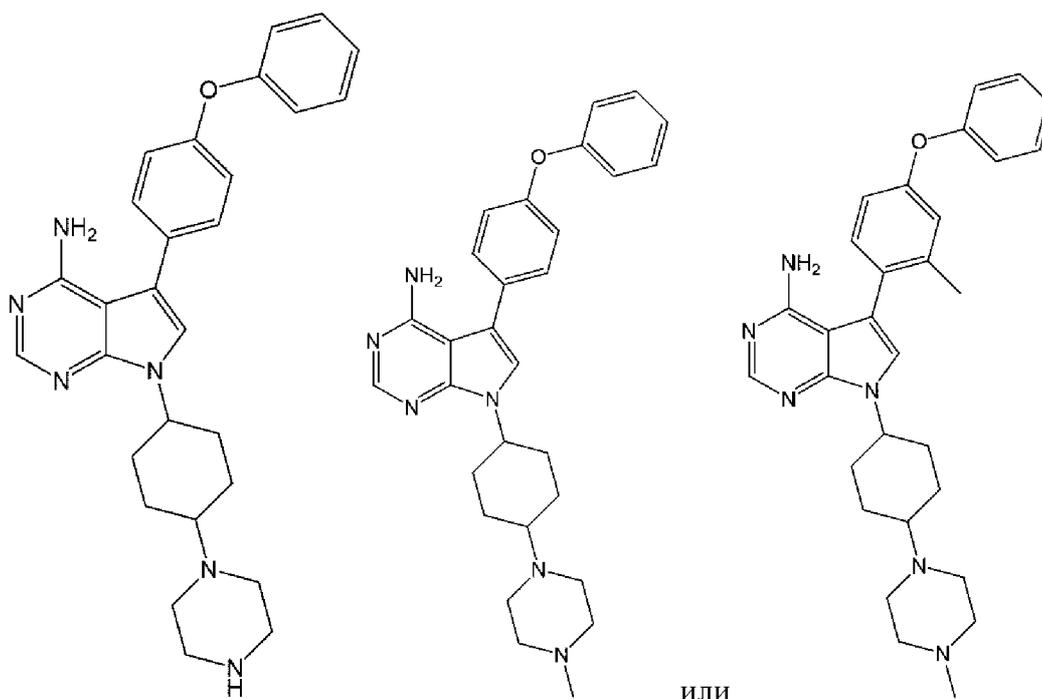
R₉ выбран из H, галогена, алкила, алкокси, гидрокси, ацилокси и амино;

R₁₀ представляет собой H или алкокси;

R₁₁ представляет собой арилокси, гетероарилокси, арилалкил, алкоксикарбонил, уреидо или -C(O)-арил; и

R₁₂ выбран из H, галогена, CN, алкила, алкокси, гидрокси и ацилокси;

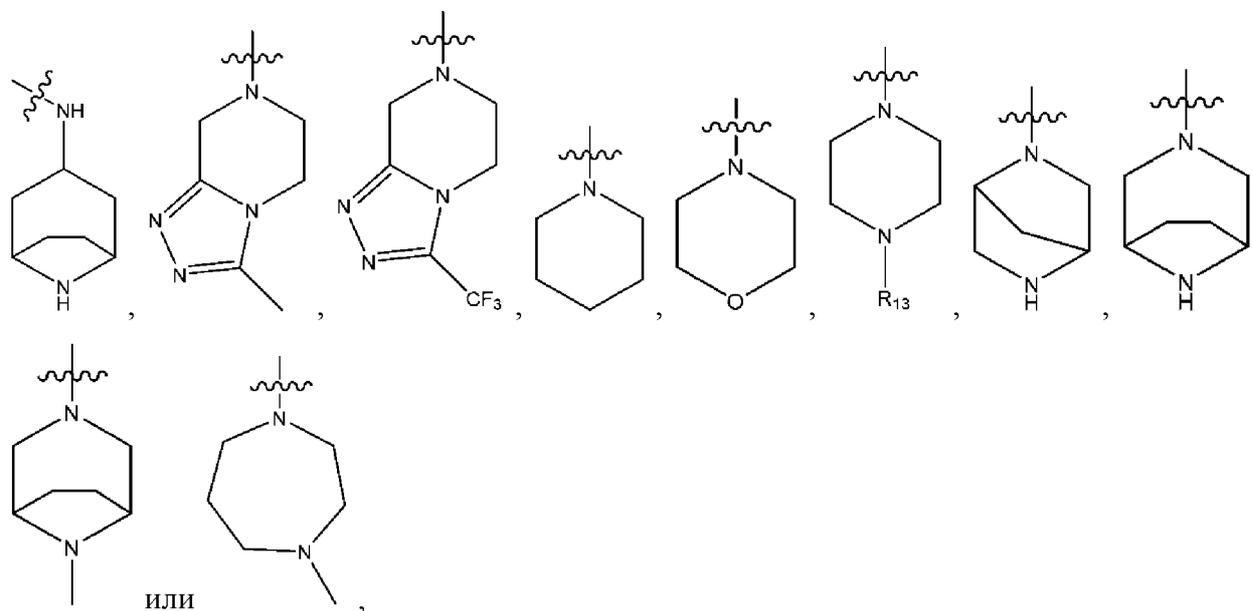
при условии, что соединение формулы (I) не представляет собой



или ; и,

если W представляет собой C , R_2 , R_9 и R_{12} каждый представляет собой водород и R_{11} представляет собой незамещенный фенилокси, тогда

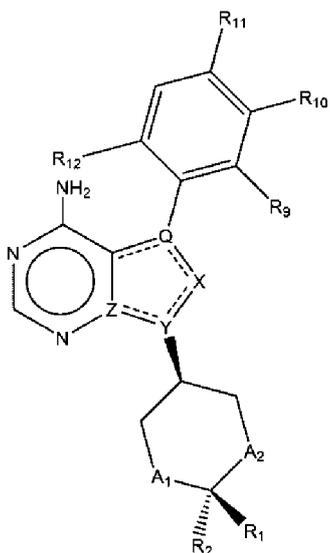
R_1 не представляет собой $-NHCH_2OH$, $-NHCH_2COOH$, $-NHCH_2CONH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-NH(CH_2)_2N(Me)_2$, $-NHCH_2$ -пиридинил, $-NHCO$ -пиридил, $-C(O)OEt$, $-NH$ -тетрагидропиран, $-NH(CH_2)$ пирролидинил, $-NH(CH_2)_3$ имидазолил, $-NH$ пирролидинонил,



где R_{13} выбран из H , этила, изопропила, трет-бутила, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$ и $-CH_2CH_2OCH_3$; и,

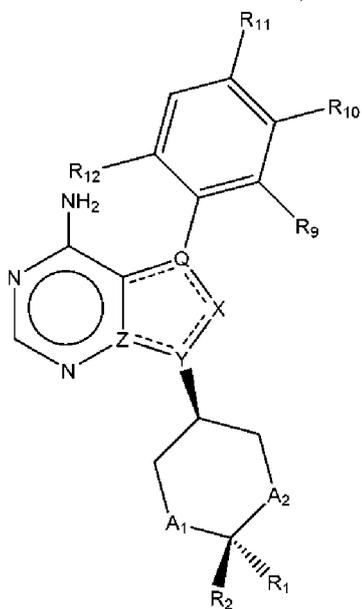
если W представляет собой N , R_9 и R_{12} каждый представляет собой водород и R_{11} представляет собой незамещенный фенилокси, тогда R_1 не является пиперидинилом.

2. Соединение по п. 1, имеющее структуру:



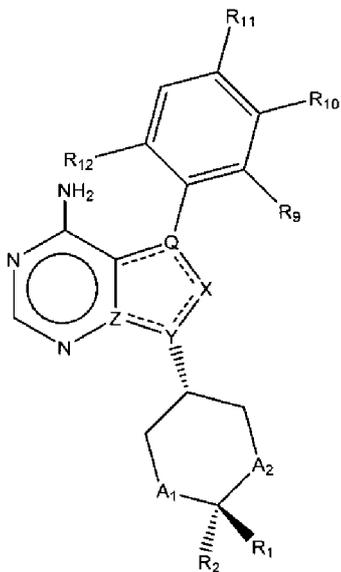
где R_2 представляет собой H.

3. Соединение по п. 1, имеющее структуру:



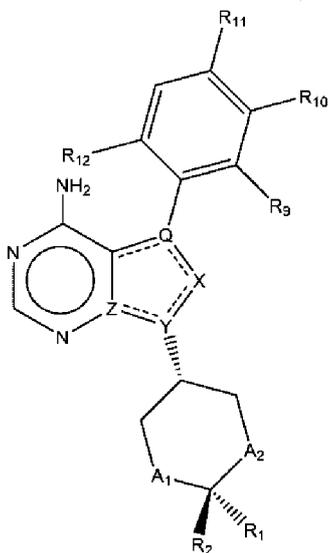
где R_2 представляет собой H.

4. Соединение по п. 1, имеющее структуру:

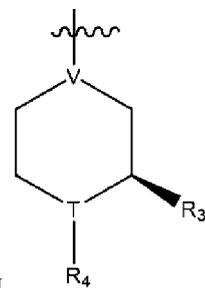


где R_2 представляет собой H.

5. Соединение по п. 1, имеющее структуру:



где R_2 представляет собой H.



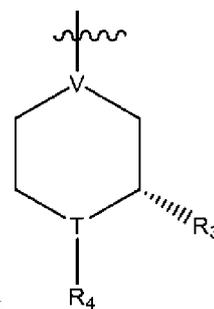
6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R_1 представляет собой

V представляет собой N или CH;

T представляет собой N или CH;

R_3 представляет собой алкил; и

R_4 представляет собой H или алкил.



7. Соединение по любому из пп. 1-5, где R_1 представляет собой

V представляет собой N или CH;

T представляет собой N или CH;

R_3 представляет собой алкил; и

R_4 представляет собой H или алкил.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где

Q представляет собой C, X представляет собой $C-R^a$, R^a представляет собой H, Y представляет собой N и Z представляет собой C;

Q представляет собой C, X представляет собой $C-R^a$, R^a представляет собой галоген, Y представляет собой N и Z представляет собой C;

Q представляет собой C, X представляет собой N, Y представляет собой C и Z представляет собой N;

Q представляет собой C, X представляет собой N, Y представляет собой N и Z представляет собой C;

Q представляет собой N, X представляет собой $C-R^a$, R^a представляет собой H, Y представляет собой C и Z представляет собой C;

Q представляет собой C, X представляет собой $C-R^a$, R^a представляет собой H, Y представляет собой C и Z представляет собой N; или

Q представляет собой C, X представляет собой $C-R^a$, R^a представляет собой H, Y представляет собой N и Z представляет собой C.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где

Q представляет собой C, X представляет собой N, Y представляет собой C и Z представляет собой N;

Q представляет собой C, X представляет собой $C-R^a$, R^a представляет собой H, Y представляет собой N и Z представляет собой C; или

Q представляет собой C, X представляет собой N, Y представляет собой N и Z представляет собой C.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, где A_1 и A_2 оба представляют собой CH_2 .

11. Соединение по любому из пп. 1-9, где A_1 и A_2 оба представляют собой O.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, где W представляет собой N и R_2 отсутствует.

13. Соединение по любому из пп. 1-11, где W представляет собой C.

14. Соединение по п. 13, где R_2 выбран из H, гидрокси и амино.

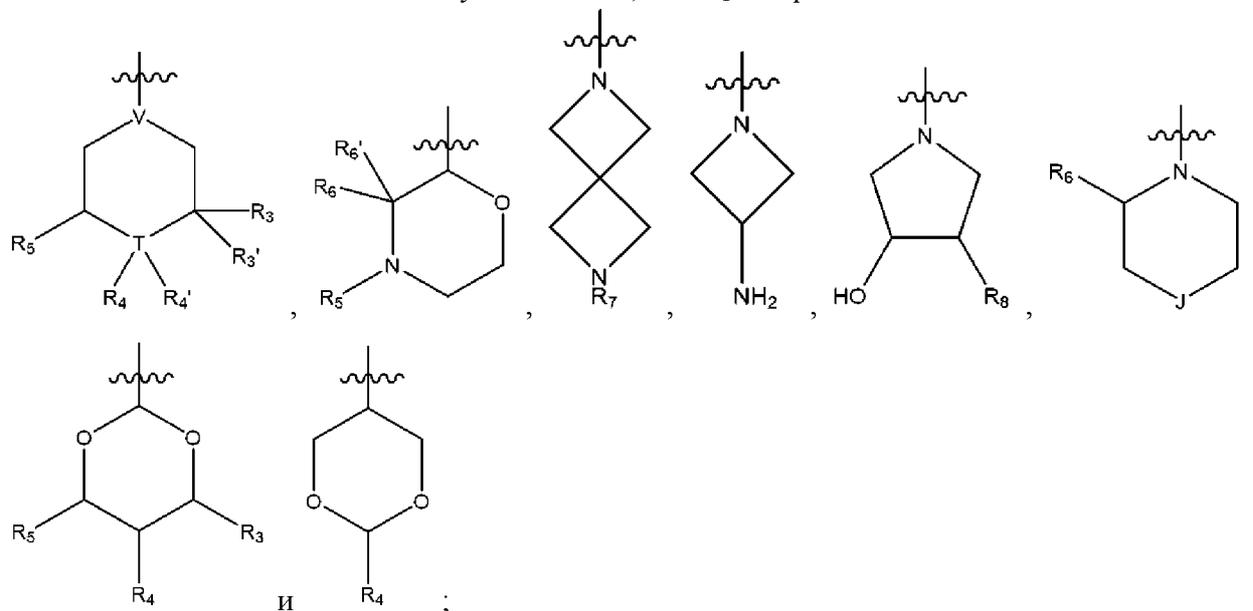
15. Соединение по любому из пп. 1-14, где R_1 выбран из алкила, амино, циклоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила и гетероарила.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, где R_1 представляет собой 6-членный гетероциклил.

17. Соединение по п. 16, где 6-членный гетероциклил содержит 2 атома азота в кольце.

18. Соединение по п. 17, где R_1 представляет собой 1,4-пиперазинильное кольцо.

19. Соединение по любому из пп. 1-15, где R_1 выбран из



V представляет собой N или CH ;

либо T представляет собой N и R_4' отсутствует, либо T представляет собой C ;

J выбран из сульфонила, $C(H)$ сульфонамидо и $>P(=O)$ -алкила;

R_3 выбран из H , галогена, CN , алкила, алкокси, гидрокси, ацилокси, амино, амидо, циклоалкила, гетероциклила, карбокси и алкоксикарбонила;

R_3' представляет собой H или алкил, или

R_3 и R_3' взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил;

R_4 выбран из H , галогена, CN , алкила, алкокси, ацилокси, амино и амидо;

R_4' представляет собой H или алкил;

R_5 представляет собой H или алкил;

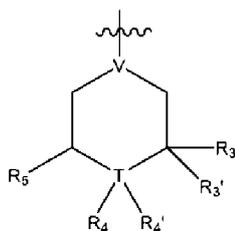
R_6 и R_6' каждый представляет собой H ;

R_6 и R_6' , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо;

R_7 представляет собой H или алкил; и

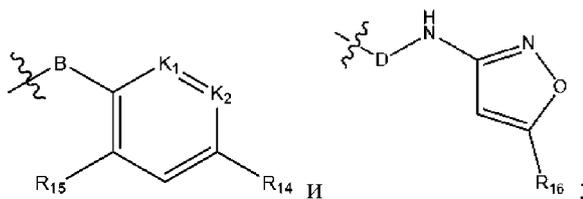
R_8 представляет собой H , гидрокси, ацилокси или амино.

20. Соединение по п. 19, где R_1 представляет собой



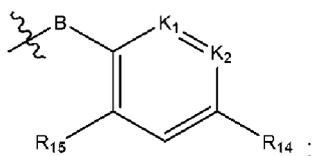
21. Соединение по п. 20, где V представляет собой N.
22. Соединение по п. 20, где V представляет собой СН.
23. Соединение по любому из пп. 20-22, где Т представляет собой N.
24. Соединение по любому из пп. 20-22, где Т представляет собой С.
25. Соединение по п. 19 или п. 20, где
W представляет собой С,
R₂ представляет собой Н,
V представляет собой СН и
Т представляет собой N.
26. Соединение по п. 19 или п. 20, где
W представляет собой С,
R₂ представляет собой Н,
V представляет N и
Т представляет собой С.
27. Соединение по п. 19 или п. 20, где
W представляет собой С,
R₂ представляет собой Н,
V представляет N и
Т представляет собой N.
28. Соединение по п. 19 или п. 20, где
W представляет собой N,
R₂ отсутствует,
V представляет собой СН и
Т представляет собой N.
29. Соединение по любому из пп. 19-28, где R₃ выбран из Н, алкила, амина, циклоалкила, гетероциклила, карбокси и алкоксикарбонила.
30. Соединение по любому из пп. 19-29, где R₃ представляет собой Н.
31. Соединение по любому из пп. 19-29, где R₃ представляет собой алкил.
32. Соединение по п. 31, где R₃ представляет собой метил.
33. Соединение по любому из пп. 19-32, где каждый R₄ независимо выбран из Н, алкила, амина и амидо.
34. Соединение по любому из пп. 19-33, где R₄ представляет собой Н.
35. Соединение по любому из пп. 19-33, где R₄ представляет собой алкил.
36. Соединение по п. 35, где R₄ представляет собой метил.
37. Соединение по любому из пп. 19-36, где R₅ представляет собой Н.

38. Соединение по любому из пп. 19-37, где R_9 представляет собой Н или галоген.
 39. Соединение по любому из пп. 19-38, где R_9 представляет собой Н.
 40. Соединение по любому из пп. 19-37, где R_9 выбран из галогена, алкила, алкокси, гидрокси, ацилокси и амино.
 41. Соединение по любому из пп. 19-38, где R_9 представляет собой галоген.
 42. Соединение по любому из пп. 19-38, где R_9 представляет собой F.
 43. Соединение по любому из пп. 19-42, где R_{12} представляет собой Н или галоген.
 44. Соединение по любому из пп. 19-43, где R_{11} выбран из амидо,



- B выбран из $-O-$, CH_2 , $CHOH$, NH , $N(C_{1-6}алкил)$ и карбонила;
 K_1 и K_2 независимо выбраны из N и CR_{13} ;
 D выбран из $-CH_2-C(O)-$, $-NH-C(O)-$, $N(C_{1-6}алкил)-C(O)$ и $-CH_2S(O)_2-$;
 R_{13} выбран из H , галогена, CN , алкила, алкокси, гидрокси, ацилокси, алкоксикарбонила, амино, амидо и алкоксикарбонила;
 R_{14} выбран из H , галогена, CN , алкила, алкокси, гидрокси, ацилокси, алкоксикарбонила, амино, амидо и алкоксикарбонила;
 R_{15} выбран из H , галогена, CN , алкила, алкокси, гидрокси, ацилокси, алкоксикарбонила, амино, амидо и алкоксикарбонила; и
 R_{16} выбран из H , галогена, CN , алкила, алкокси, гидрокси, ацилокси, амино, амидо и алкоксикарбонила

45. Соединение по п. 44, где B представляет собой $-O-$.
 46. Соединение по п. 44 или п. 45, где K_1 представляет собой CR_{13} .
 47. Соединение по любому из пп. 44-46, где R_{13} выбран из H , галогена, CN и алкила.
 48. Соединение по любому из пп. 44-46, где R_{13} представляет собой H или F .
 49. Соединение по любому из пп. 44-48, где R_{14} представляет собой H или алкил.
 50. Соединение по любому из пп. 44-49, где R_{15} представляет собой H или галоген.
 51. Соединение по любому из пп. 44-50, где D представляет собой $-NHC(O)-$.
 52. Соединение по любому из пп. 44-51, где R_{16} представляет собой H или алкил.
 53. Соединение по п. 44, где R_{11} представляет собой

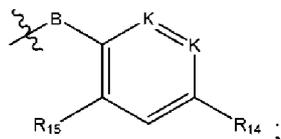


- B представляет собой O ;
 K_1 и K_2 каждый представляет собой CH ;

R_{14} представляет собой H; и

R_{15} представляет собой H,

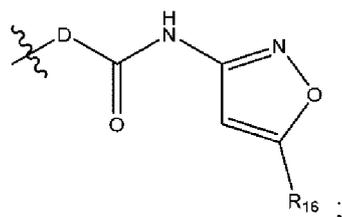
54. Соединение по п. 44, где R_{11} представляет собой



K_1 и K_2 каждый представляет собой N; и

R_{14} и R_{15} каждый представляет собой H.

55. Соединение по п. 44, где R_{11} представляет собой



D представляет собой NH; и

R_{16} представляет собой алкил.

56. Способ совместного ингибирования HСК и BCL-2 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением формулы (I) по любому из пп. 1-55 и ингибитором BCL-2.

57. Способ уничтожения клетки, имеющей мутацию FLT3-ITD, включающий приведение клетки в контакт с соединением формулы (I) по любому из пп. 1-55 и ингибитором BCL-2.

58. Способ по п. 56 или п. 57, в котором соединение формулы (I) представляет собой ингибитор HСК.

59. Способ по любому из пп. 56-58, дополнительно включающий приведение клетки в контакт с ингибитором FLT3-ITD.

60. Способ по п. 58, в котором ингибитор HСК представляет собой двойной ингибитор HСК/FLT3-ITD.

61. Способ лечения острого миелоидного лейкоза, включающий совместное введение субъекту соединения формулы (I) по любому из пп. 1-55 и ингибитора BCL-2.

62. Способ по п. 61, в котором субъект имеет FLT3-ITD+ острый миелоидный лейкоз.

63. Способ по п. 61 или п. 62, в котором субъект имеет злокачественное кроветворение и/или незлокачественное многолинейное кроветворение, характеризующееся клетками, имеющими одну или несколько мутаций в гене, выбранном из DNMT3A, IDH2, IDH1, NPM1, TET2, CEBPA, ASXL1, EZH2, SETBP1, SMC3, KIT, NRAS и WT1.

64. Способ по любому из пп. 61-63, в котором соединение формулы (I) представляет собой ингибитор HСК.

65. Способ по любому из пп. 61-64, дополнительно включающий совместное введение ингибитора FLT3-ITD.

66. Способ по п. 64, в котором ингибитор HCK представляет собой двойной ингибитор HCK/FLT3-ITD.

67. Способ по п. 65 или п. 66, в котором ингибитор HCK, ингибитор FLT3-ITD и ингибитор BCL-2 вводят одновременно или последовательно в отдельных единичных лекарственных формах.

68. Способ по п. 64, включающий введение единичной лекарственной формы, содержащей ингибитор HCK, ингибитор BCL-2 и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду-носитель.

69. Способ по п. 68, в котором единичная лекарственная форма дополнительно содержит ингибитор FLT3-ITD или в котором ингибитор HCK представляет собой двойной ингибитор HCK/FLT3-ITD.

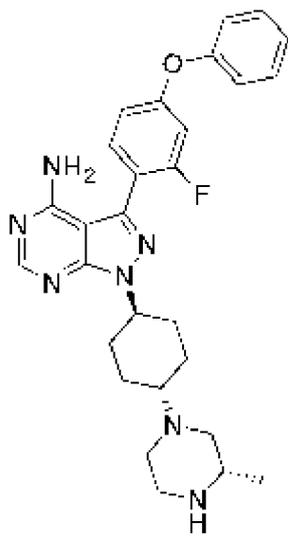
70. Способ по любому из пп. 59, 65, 67 и 69, в котором ингибитор FLT3-ITD выбран из AC220, сорафениба, РКC412, CEP-701, UNC2025, MLN518, KW-2449 и AMG-925, сунитиниба, SU5614, AC2206, креноланиба и PLX3397.

71. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором ингибитор BCL-2 выбран из AT-101, TW-37, TM-1206, госсиполовой кислоты, госсиполоновой кислоты, апогоссипола, апогоссиполона, A385358, АВТ-737, АВТ-263, АВТ-199, WENI-539, ВХI-61, ВХI-72, обатоклакса, JY-1-106 и пептидов SAHB.

72. Способ по п. 71, в котором ингибитор BCL-2 выбран из госсипола, обатоклакса, АВТ-737, АВТ-199 и АВТ-263.

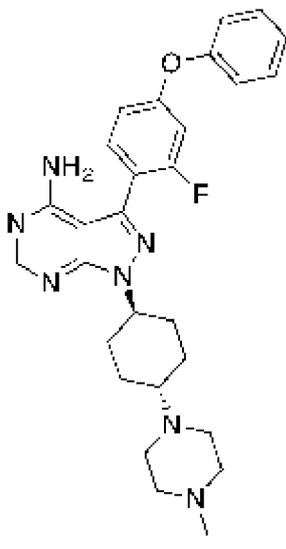
73. Способ по п. 72, в котором ингибитор BCL-2 представляет АВТ-199.

74. Способ по п. 73, в котором ингибитор HCK представляет собой



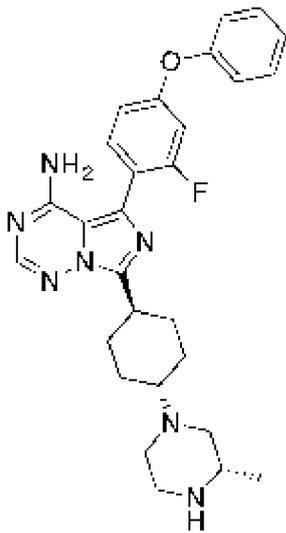
а ингибитор BCL-2 представляет собой АВТ-199.

75. Способ по п. 73, в котором ингибитор HCK представляет собой



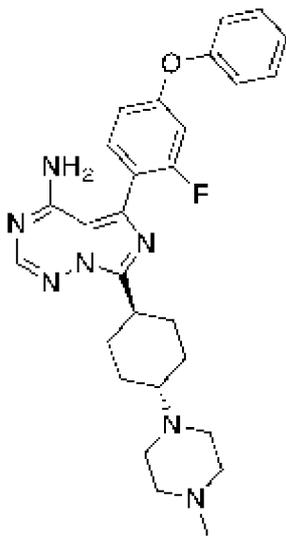
, а ингибитор BCL-2 представляет собой АВТ-199.

76. Способ по п. 73, в котором ингибитор HСК представляет собой



, а ингибитор BCL-2 представляет собой АВТ-199.

77. Способ по п. 73, в котором ингибитор HСК представляет собой



, а ингибитор BCL-2 представляет собой АВТ-199.

78. Способ по п. 73, в котором ингибитор FLT3-ITD представляет собой AC220, а ингибитор BCL-2 представляет собой АВТ-199.

79. Способ по п. 72, в котором ингибитор FLT3-ITD представляет собой SU5614, а ингибитор BCL-2 представляет собой АВТ-737.

80. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором ингибитор HCK, и/или ингибитор FLT3-ITD, и/или ингибитор BCL-2 каждый присутствует в виде фармацевтически приемлемой соли.

81. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором ингибитор HCK, и/или ингибитор FLT3-ITD, и/или ингибитор BCL-2 каждый присутствует в фармацевтически приемлемой композиции.

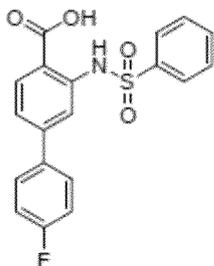
82. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором ингибитор HCK, и/или ингибитор FLT3-ITD, и/или ингибитор BCL-2 вводят совместно с дексаметазоном.

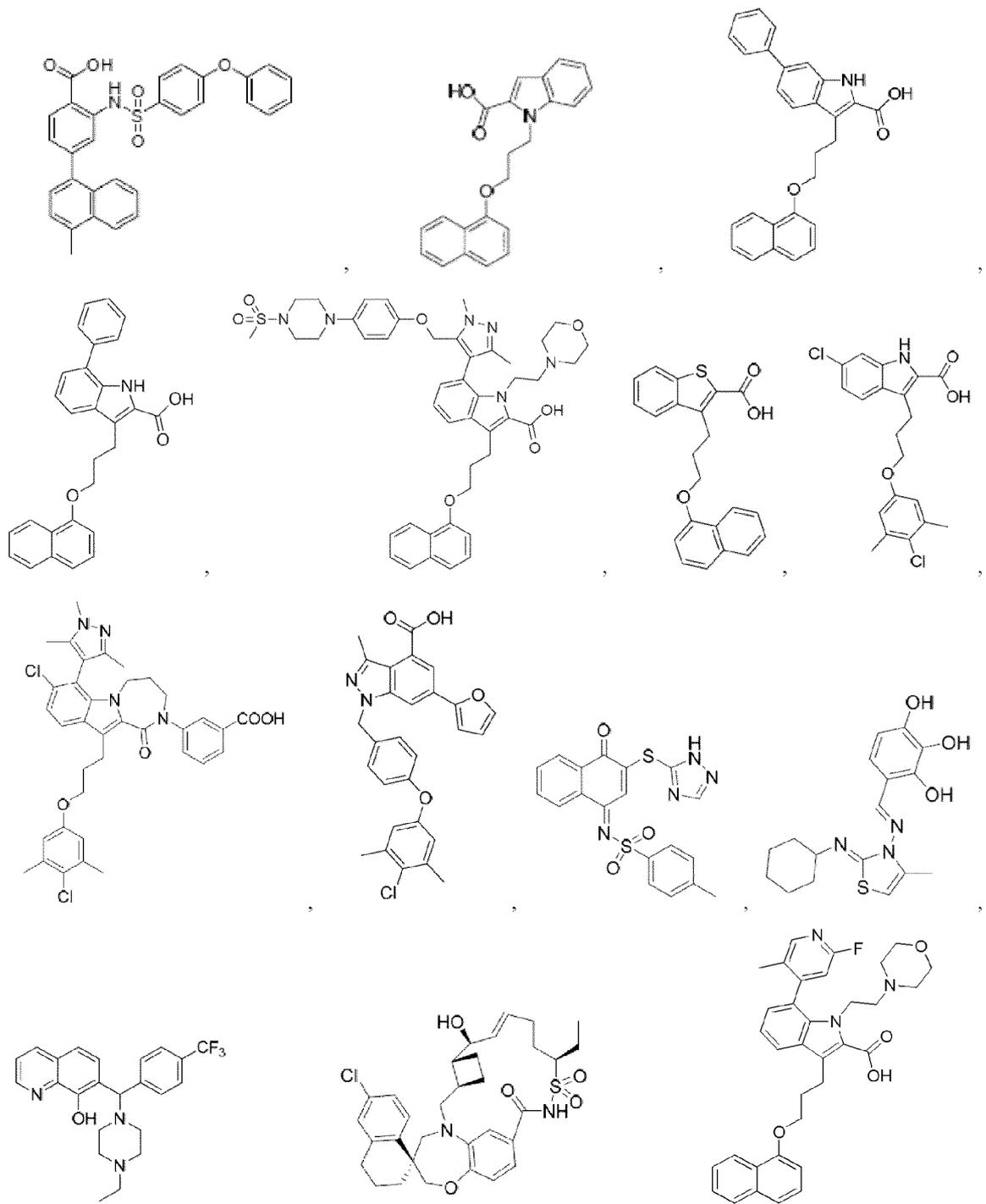
83. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором ингибитор HCK, и/или ингибитор FLT3-ITD, и/или ингибитор BCL-2 вводят совместно с агентом против апоптоза.

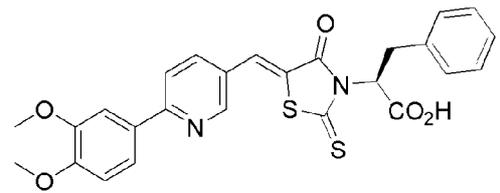
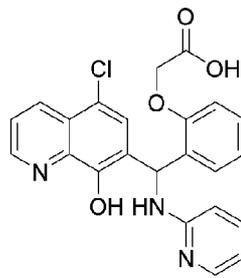
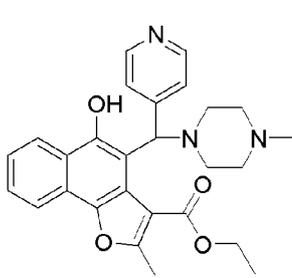
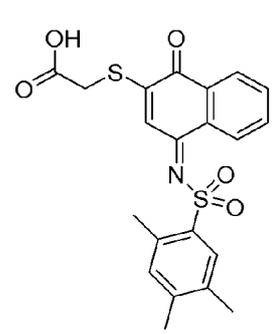
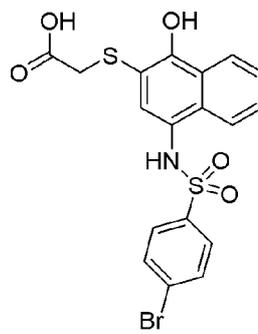
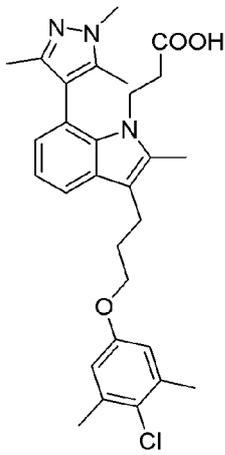
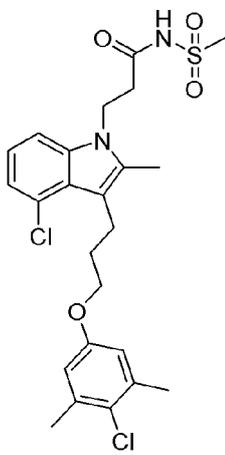
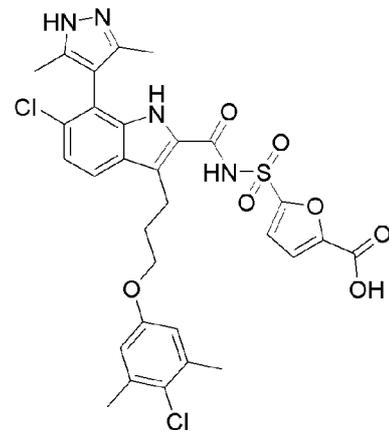
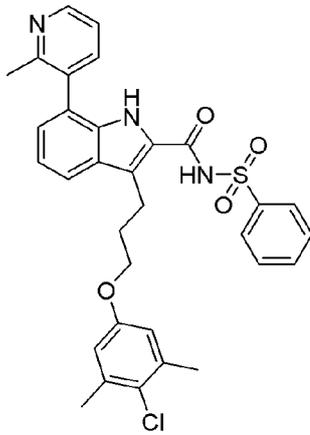
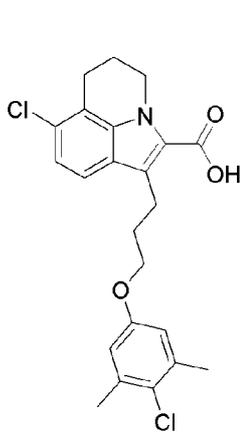
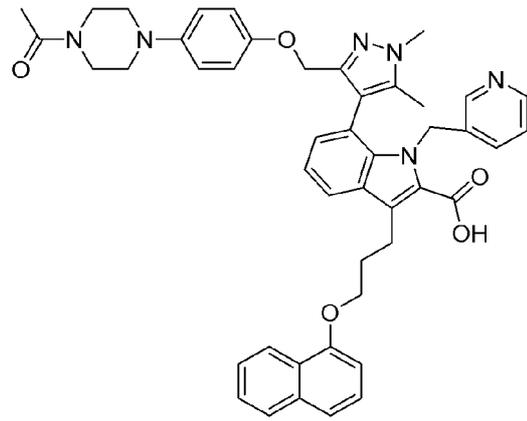
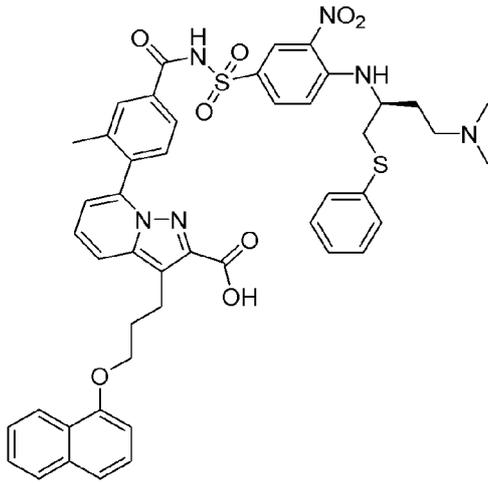
84. Способ по п. 83, в котором агент против апоптоза представляет собой третиноин, соль GGTI 298 TFA, BTSA1, AT406, SM-406, элескломол, STA-4783, ганетеспиб, STA-9090, NQDI-1 или золедоновую кислоту.

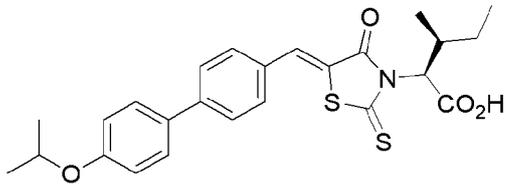
85. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором ингибитор HCK, и/или ингибитор FLT3-ITD, и/или ингибитор BCL-2 вводят совместно с ингибитором Mcl-1

86. Способ по п. 85, в котором ингибитор Mcl-1 представляет собой

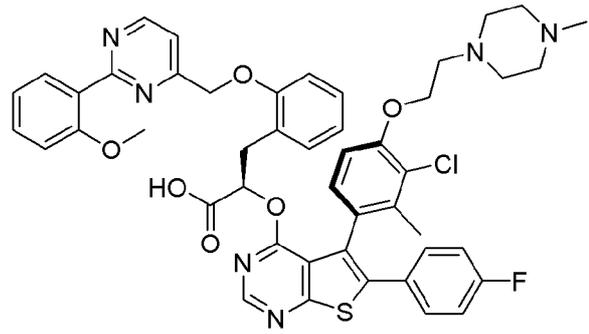






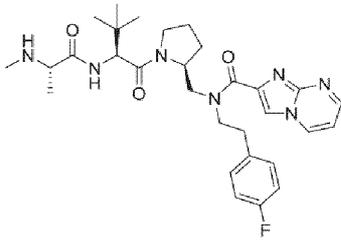


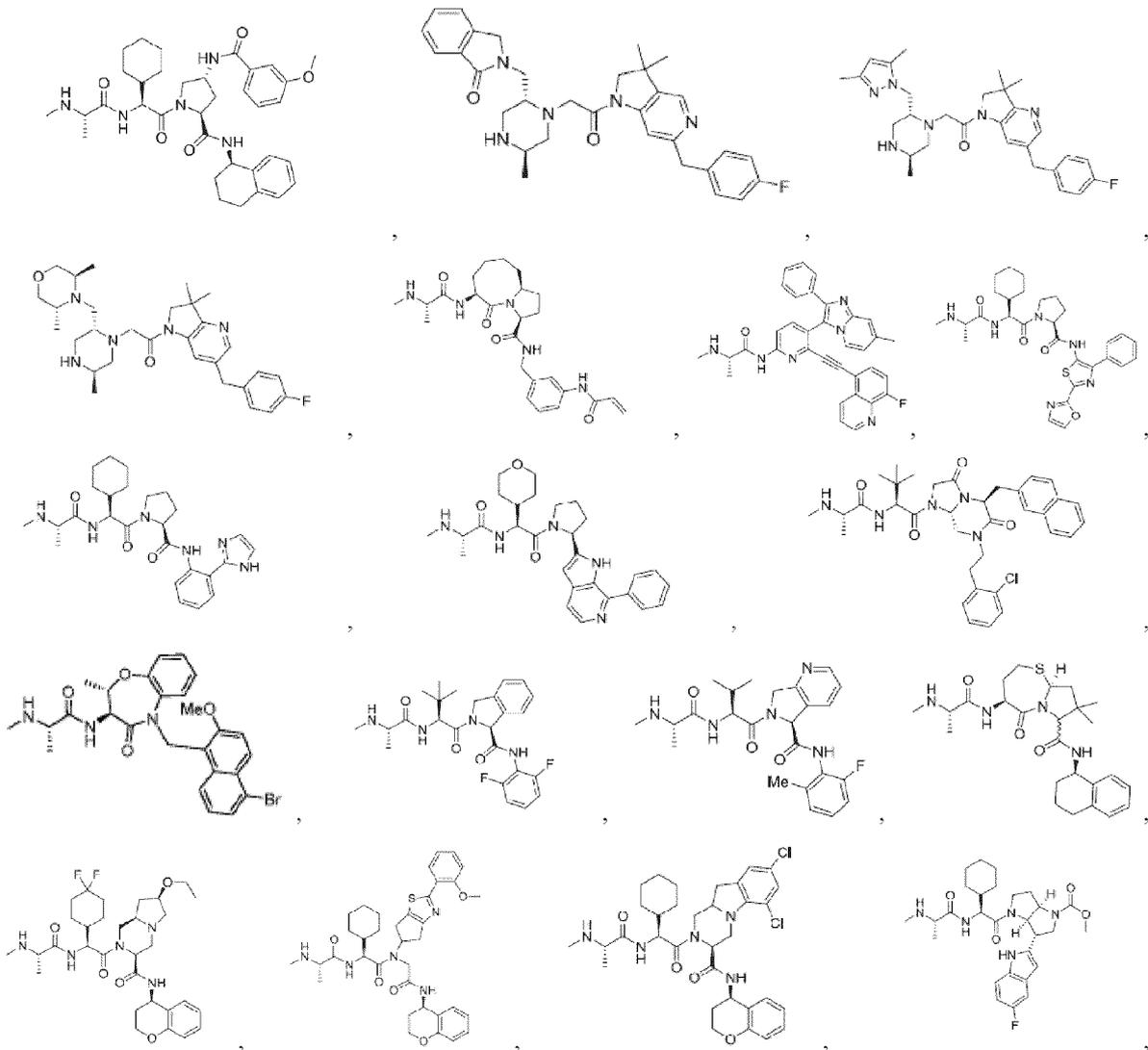
или

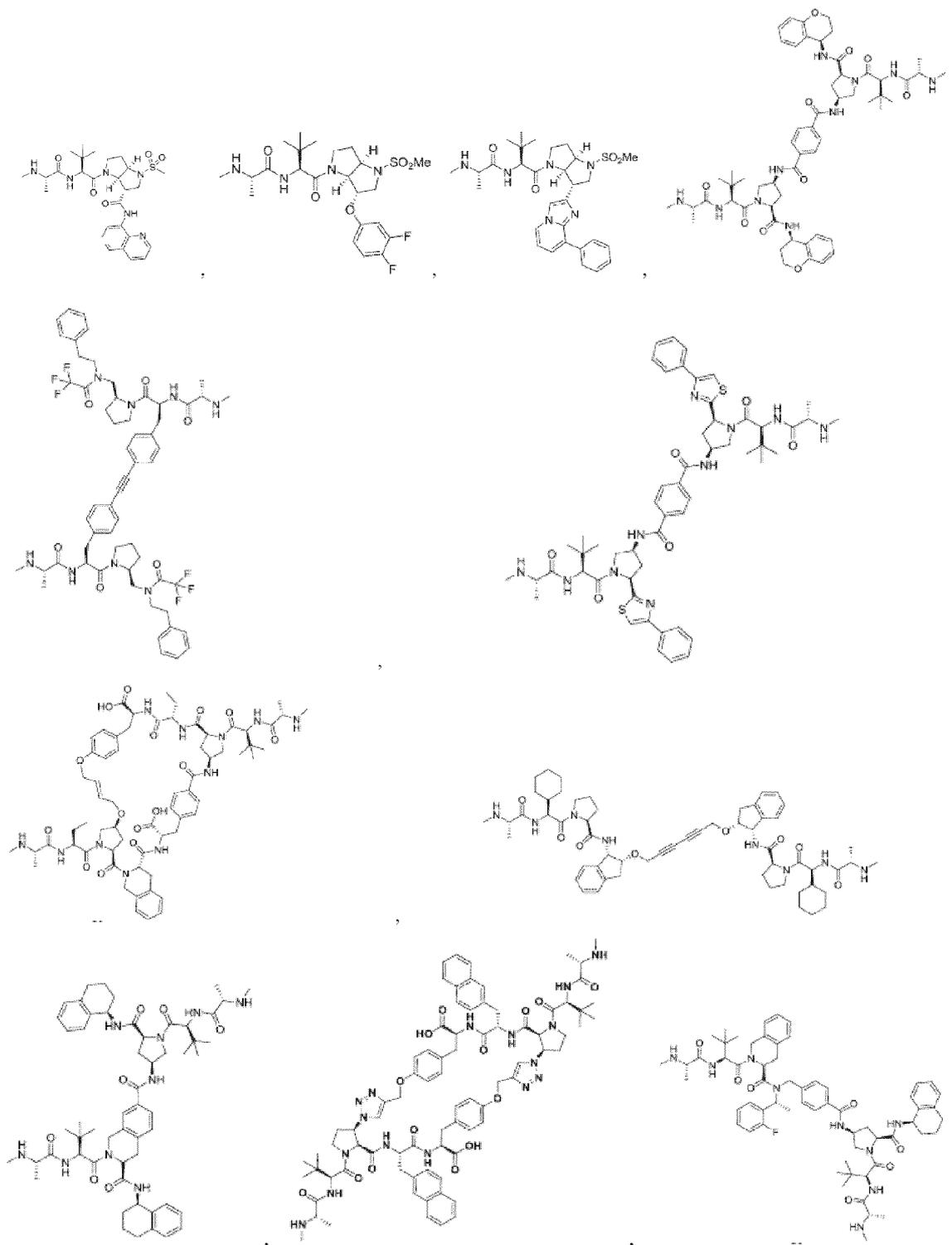


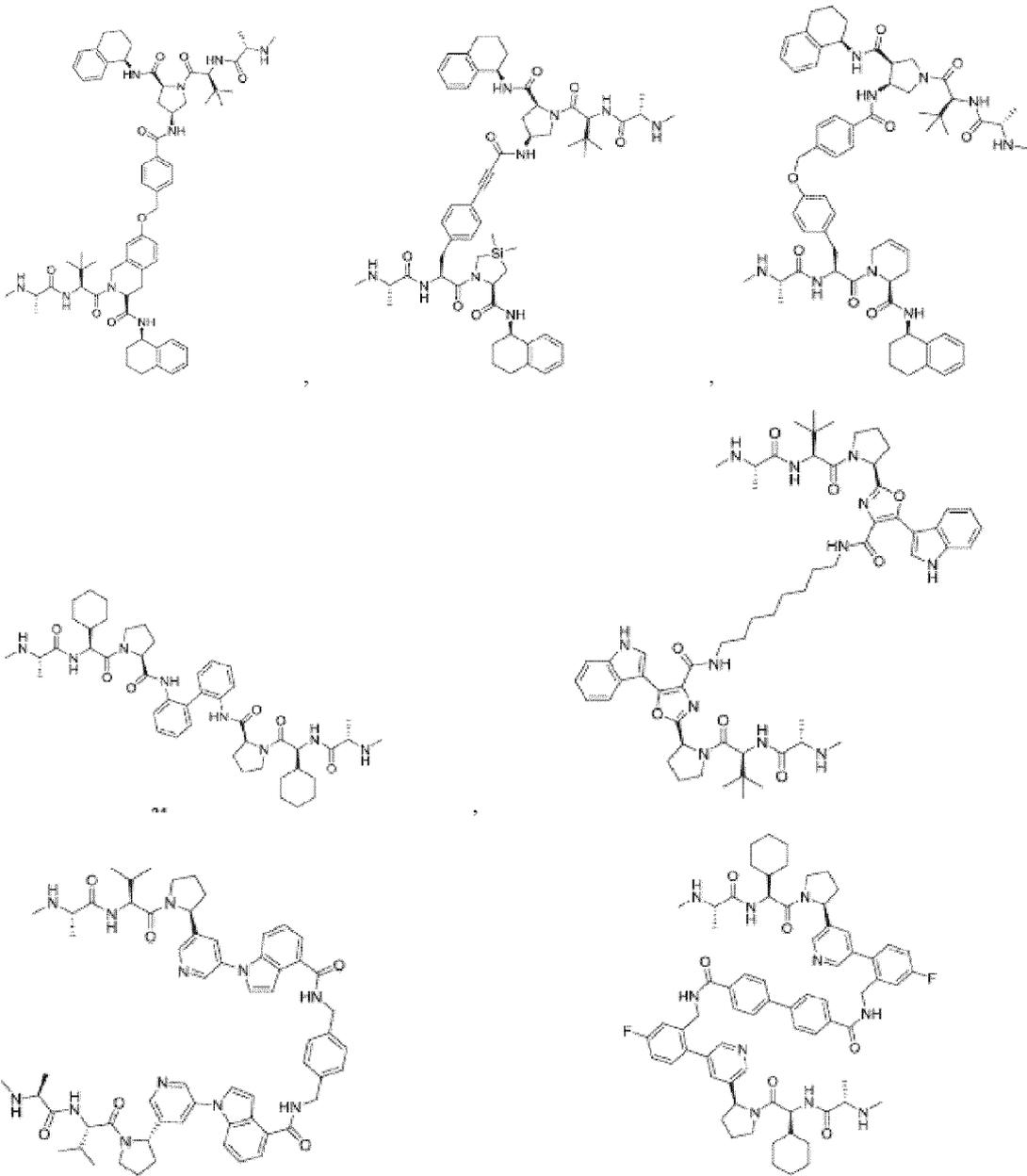
87. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором ингибитор HCK, и/или ингибитор FLT3-ITD, и/или ингибитор BCL-2 вводят совместно с антагонистом IAP.

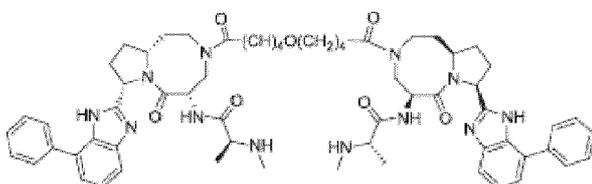
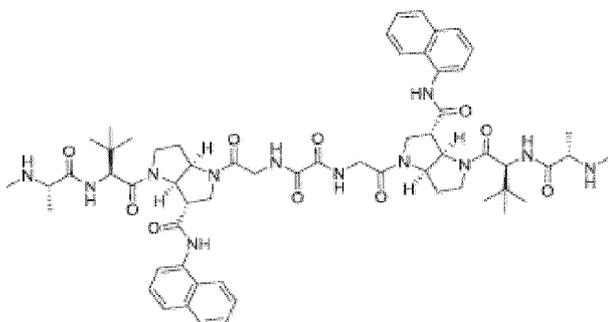
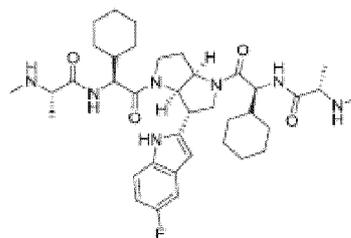
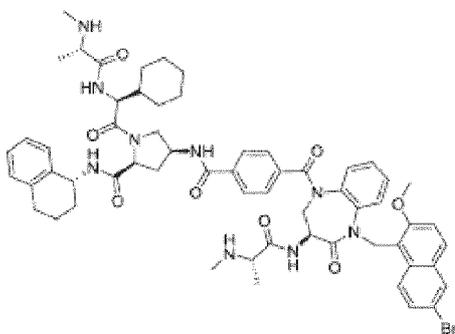
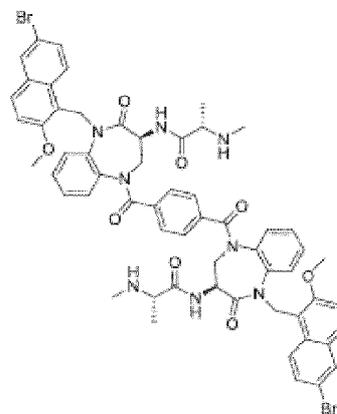
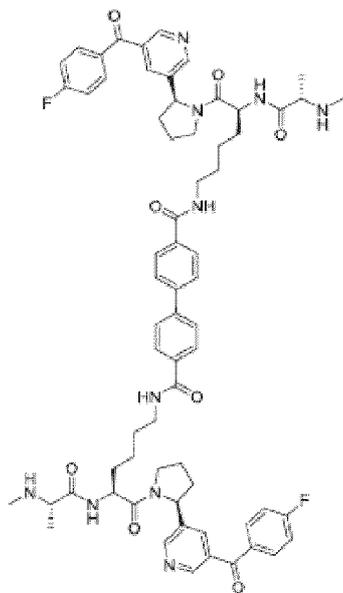
88. Способ по п. 87, в котором антагонист IAP представляет собой

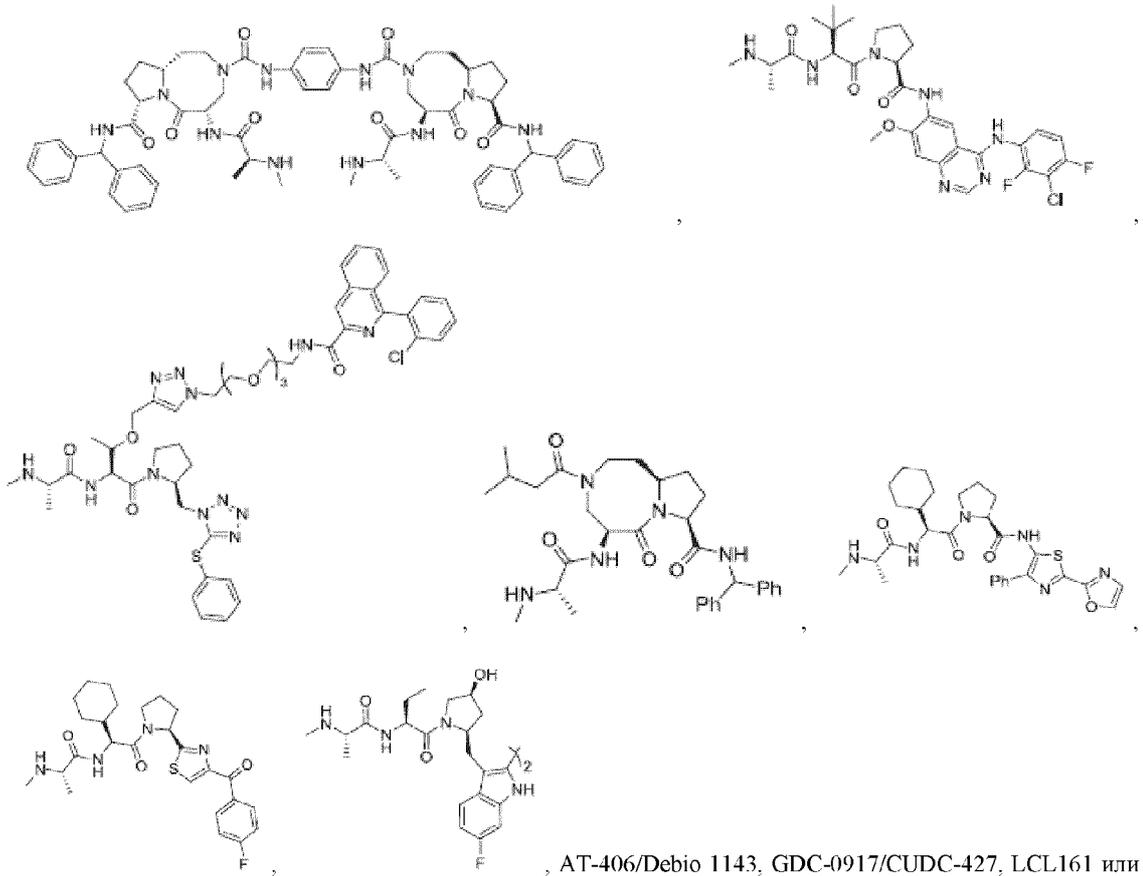












TL-32711.

89. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором ингибитор HCK, и/или ингибитор FLT3-ITD, и/или ингибитор BCL-2 вводят совместно с ингибитором клеточного цикла.

90. Способ по п. 89, в котором ингибитор клеточного цикла выбран из палбоциклиба, рибоциклиба, абемациклиба, флавопиридола, AT9283, ализертиба и МК-1775.

По доверенности