



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации  
и выдачи патента: 2016.11.30

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 519/00 (2006.01)

(21) Номер заявки: 201492125

(22) Дата подачи: 2013.06.19

(54) НОВЫЕ 4-(ЗАМЕЩЕННЫЙ АМИНО)-7Н-ПИРРОЛО[2,3-d]ПИРИМИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ LRRK2

(31) 61/666,299; 61/820,828

(32) 2012.06.29; 2013.05.08

(33) US

(43) 2015.06.30

(86) PCT/IB2013/055039

(87) WO 2014/001973 2014.01.03

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

(72) Изобретатель:  
Галатис Пол, Хэйворд Мэттью Меррилл,  
Хендерсон Жаклин, Кормос Бетани Лин,  
Курумбайл Рави Дж., Стипен Антониа  
Фредерике, Верхоэст Патрик Роберт,  
Вэйгер Трэвис Т., Чзан Лей (US)

(74) Представитель:  
Поликарпов А.В. (RU)

(56) BOYER S.H. ET AL.: "Adenosine Kinase Inhibitors. 5. Synthesis, Enzyme Inhibition, and Analgesic Activity of Diaryl-erythro-furanosyltubercidin Analogues", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 48, no. 20, 6 October 2005 (2005-10-06), pages 6430-6441, XP002712715, page 6431, Scheme 3, compounds 12a-12f

UGARKAR B.G. ET AL.: "Adenosine Kinase Inhibitors. 2. Synthesis, Enzyme Inhibition, and Antiseizure Activity of Diaryltubercidin Analogues", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 43, no. 15, 27 July 2000 (2000-07-27), pages 2894-2905, XP002712716, page 2895, Scheme 2, compounds 10a-10e

BOOKSER B.C. ET AL.: "Adenosine Kinase Inhibitors. 6. Water Solubility and Antinociceptive Activity of 5-Phenyl-7-(5-deoxy-beta-D-ribofuranosyl) pyrrolo[2,3-d]pyrimidines Substituted at C4 with Glycinamides and Related Compounds",

JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 48, no. 24, 1 December 2005 (2005-12-01), pages 7808-7820, XP002712717, page 7810, Scheme 3, compound 12

TRAXLER P.M. ET AL.: "4-(Phenylamino) pyrrolopyrimidines: Potent and Selective ATP Site Directed Inhibitors of the EGF-Receptor Protein Tyrosine Kinase", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 39, no. 12, 1 June 1996 (1996-06-01), pages 2285-2292, XP002712718, ISSN: 0022-2623 page 2288, Table 1, compound 29

JORGENSEN A. ET AL.: "Synthesis of 7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amines", LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, vol. 1985, 1 January 1985 (1985-01-01), pages 142-148, XP002712719, page 143, Scheme 1, compounds 2e-2h

WU T. ET AL.: "One-Pot, Two-Step Microwave-Assisted Reaction in Constructing 4,5-Disubstituted Pyrazolopyrimidines", ORGANIC LETTERS, vol. 5, no. 20, 9 June 2003 (2003-06-09), pages 3587-3590, XP002712720, DOI: 10.1021/o1035226w page 3590, scheme 3

WILDER L. ET AL.: "7-Alkyl and 7-Cycloalkyl-5-aryl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines - Potent Inhibitors of the Tyrosine Kinase c-Src", BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 11, 26 March 2001 (2001-03-26), pages 849-852, XP002712721, page 850, Scheme 2

TAYLOR E.C. ET AL.: "Synthesis of 4-Amino-5-cyanopyrrolo[2,3-d]pyrimidine, the Agycone of Toyocamycin", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 86, no. 5, 1 May 1964 (1964-05-01), pages 951-951, XP002712722, page 952, column 2, compounds X and XIII

US-A-6051577

WO-A1-2008075007

WO-A1-9965908

WO-A1-9965909

WO-A2-2008128072

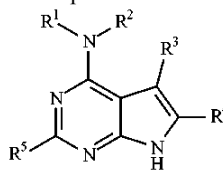
WO-A1-9823613

WO-A1-9640706

WO-A1-2010106333

WO-A1-2011141756

(57) В настоящем изобретении предложены новые 4,5-дизамещенные-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидиновые производные формулы I и их фармацевтически приемлемые соли



I,

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> являются такими, как определено в описании изобретения. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединения формулы I, и к применению соединений в лечении заболеваний, ассоциированных с LRRK2, таких как нейродегенеративные заболевания, включая болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера, рак, болезнь Крона или лепра.

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к небольшим молекулам ингибиторов киназы 2 с лейцин-богатыми повторами (leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2). Данное изобретение также относится к способам ингибирования у млекопитающих, включая людей, LRRK2 путем введения небольших молекул ингибиторов LRRK2. Настоящее изобретение также относится к лечению болезни Паркинсона (PD) и других нейродегенеративных и/или неврологических расстройств у млекопитающих, включая людей, ингибиторами LRRK2. Более конкретно, данное изобретение относится к 4-(замещенный аминок)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидиновым соединениям, полезным для лечения нейродегенеративных и/или неврологических расстройств, таких как PD, болезнь Альцгеймера (AD) и другие LRRK2-ассоциированные расстройства.

### Предшествующий уровень техники

LRRK2 представляет собой активную протеинкиназу 286 кДа в семействе белков ROCO со структурой мультидоменных комплексов, которая имеет структурную гомологию с киназами MAP-киназы (MAPKKK). Было показано, что LRRK2 фосфорилирует моизин (по Thr<sup>558</sup>), эзрин и радиксин *in vitro*. LRRK2 была обнаружена в разных областях мозга, а также в сердце, легком, селезенке и почке. Независимые домены, которые были установлены для белка LRRK2, включают анкиринподобный (ANK) домен, домен с лейцин-богатыми повторами (LRR), домен Ras (система ренин-ангиотензин) комплекса (ROC), С-концевой ROC (COR) домен, киназный (Kinase) домен и С-концевой WD40 домен. ROC домен связывает гуанозинтрифосфат (GTP), и COR домен может быть регулятором активности GTPазы ROC домена.

Принимая во внимание множественные домены, а также активную киназную и гуанозинтрифосфатную (GTPазу) активность, LRRK2, по-видимому, играет сложную роль во множестве клеточных процессов. Например, LRRK2 ассоциирована с ингибированием ядерного фактора активированных Т-лимфоцитов (NFAT) в иммунной системе и связана с миграцией везикул, пресинаптическим гомеостазом, передачей сигнала животной мишени рапамицина (mTOR), передачей сигнала через рецепторную тирозинкиназу MET в папиллярных почечных карциномах и карциномах щитовидной железы, динамическими параметрами цитоскелета, путем митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), фактора-α некроза опухоли (TNF-α), Wnt-путем и аутофагией. Согласно последним полногеномным генетическим исследованиям ассоциаций (GWA), LRRK2 вовлечена в патогенез различных заболеваний человека, таких как PD, воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона), рак и лепра (Lewis, P.A. и Manzoni, C. *Science Signaling* 2012, 5(207), pe2).

Болезнь Паркинсона является относительно распространенным возрастным нейродегенеративным расстройством, возникающим в результате прогрессирующей потери продуцирующих дофамин нейронов, которому подвержено вплоть до 4% населения старше 80 лет. PD характеризуется двигательными и недвигательными симптомами, такими как тремор в состоянии покоя, ригидность, акинезия и постуральная неустойчивость, а также такими недвигательными симптомами, как нарушение познавательной способности, сна и обоняния. Исследования полногеномных ассоциаций показали связь LRRK2 с PD, и множество пациентов с точечными мутациями в LRRK2 проявляет симптомы, которые невозможно отличить от пациентов с идиопатической PD. Свыше 20 LRRK2 мутаций ассоциировано с аутосомно-доминантным паркинсонизмом, и R1441C, R1441G, R1441H, Y1699C, G2019S, I2020T и N1437H миссенс-мутации считаются патогенетическими. Было показано, что LRRK2 R1441G мутация увеличивает высвобождение провоспалительных цитокинов (более высокие уровни TNF-α, IL-1β, IL-12 и более низкие уровни IL-10) в микроглиоцитах из трансгенных мышей, и таким образом могут приводить к непосредственной токсичности в нейронах (Gillardon, F. et al. *Neuroscience* 2012, 208, 41-48). В мышечной модели нейровоспаления было выявлено индуцирование LRRK2 в микроглиоцитах, и ингибирование LRRK2 киназной активности низкомолекулярными ингибиторами LRRK2 (LRRK2-IN-1 или сунитиниб) или выключение гена LRRK2 приводило в результате к ослаблению секреции TNF-α и индуцирования синтазы оксида азота (iNOS) (Moehle, M. et al. *J. Neurosci.* 2012, 32(5), 1602-1611). Наиболее распространенная из LRRK2 мутаций, G2019S, присутствует у более 85% пациентов с PD, несущих LRRK2 мутации. Эта мутация, которая присутствует в LRRK2 киназном домене, приводит к усилению LRRK2 киназной активности. В человеческом мозге экспрессия LRRK2 наиболее высока в тех же областях мозга, что и выявленные у пациентов с PD, и LRRK2 обнаружена в тельцах Леви, что является отличительной особенностью PD. Последние исследования показывают, что сильнодействующие селективные, проникающие в мозг киназные ингибиторы LRRK2 могут представлять терапевтическое лечение PD.

Деменция является результатом широкого разнообразия различных патологических процессов. Наиболее распространенные патологические процессы, вызывающие деменцию, представляют собой AD, церебральную амилоидную ангиопатию (CM) и опосредованные прионами заболевания (см., например, Haan et al., *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1990, 92(4):305-310; Glenner et al., *J. Neurol. Sci.* 1989, 94:1-28). AD является прогрессирующим нейродегенеративным расстройством, характеризующимся нарушением памяти и когнитивной дисфункцией. AD поражает примерно половину всех людей в возрасте старше 85 лет, причем наиболее быстро возрастает доля популяции в США. Как таковое, число пациентов с AD в

США, как ожидается, возрастет от примерно 4 до примерно 14 млн к 2050 г. LRRK2 мутации ассоциированы с подобной AD патологией, которая подтверждает, что имеется частичное перекрытие между нейродегенеративными путями как при AD, так и при PD (Zimprach, A. et al. *Neuron* 2004, 44, 601-607). В дополнение LRRK2 R1628P вариант (COR домен) ассоциирован с повышенным числом случаев AD в определенной популяции, вероятно в результате повышенного апоптоза и клеточной гибели (Zhao, Y. et al.; *Neurobiology of Aging* 2011, 32, 1990-1993).

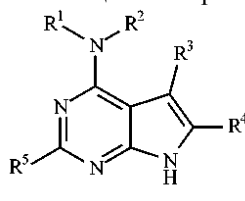
Сообщалось об увеличенном числе случаев некоторых видов рака, не связанного с кожей, таких как рак почек, груди, легких и предстательной железы, а также острого миелоидного лейкоза (AML) у пациентов с болезнью Паркинсона с LRRK2 G2019S мутацией (Saunders-Pullman, R. et al.; *Movement Disorders*, 2010, 25(15), 2536-2541). Поскольку G2019S мутация ассоциирована с повышенной LRRK2 киназной активностью, ингибирование этой активности может быть полезным в лечении рака, такого как рак почек, груди, легких, предстательной железы и рака крови.

Воспалительное заболевание кишечника (IBD) или болезнь Крона (CD) является сложным заболеванием и, как полагают, является результатом неадекватного иммунного ответа на микробиоту в кишечном тракте. Исследования полногеномных ассоциаций в последнее время идентифицировали LRRK2 в качестве основного гена чувствительности для болезни Крона, в частности M2397T полиморфизм в WD40 домене (Liu, Z. et al. *Nat. Immunol.* 2011, 12, 1063-1070). В последнем исследовании LRRK2 дефицитные мыши, как обнаружено, были более чувствительны к колиту, индуцированному декстрансульфатом натрия, по сравнению с контролями дикого типа, указывая на то, что LRRK2 может играть роль в патогенезе IBD (Liu, Z. и Lenardo, M.; *Cell Research* 2012, 1-3).

Были описаны как неселективные, так и селективные низкомолекулярные соединения с LRRK2 ингибирующей активностью, такие как стауроспорин, сунитиниб, LRRK2-IN-1, CZC-25146, TAE684, и описанные в WO 2011/141756, WO 2012/028629 и WO 2012/058193. Желательно предложить соединения, которые являются эффективными и селективными ингибиторами LRRK2 с благоприятным фармакокинетическим профилем и способностью пересекать гематоэнцефалический барьер. Соответственно, настоящее изобретение относится к новым 4-(замещенный amino)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидиновым соединениям с LRRK2 ингибирующей активностью и применению этих соединений в лечении заболеваний, ассоциированных с LRRK2, таких как нейродегенеративные заболевания, включая PD.

#### Краткое изложение сущности изобретения

Первое воплощение первого аспекта настоящего изобретения относится к соединению формулы I

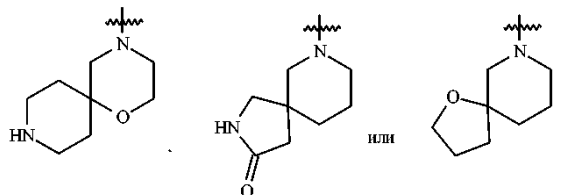


или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_7$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, который содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S; или 5-6-членный гетероарил, который содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанные  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_7$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил возможно замещены  $R^6$  в количестве от одного до трех; или  $R^1$  и  $R^2$ , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членный гетероциклоалкил, который возможно содержит от одного до двух дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S, и возможно содержит одну двойную связь; 6-11-членный гетеробифидициклоалкил, который возможно содержит от одного до двух дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S; или 6-12-членный гетероспироциклоалкил, который возможно содержит от одного до двух дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S; и где указанные 4-7-членный гетероциклоалкил, 6-11-членный гетеробифидициклоалкил или 6-12-членный гетероспироциклоалкил возможно замещены  $R^7$  в количестве от одного до трех;  $R^3$  представляет собой фенил или 5-10-членный гетероарил, который содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S; где фенил и 5-10-членный гетероарил возможно замещены  $R^8$  в количестве от одного до трех, и где фенил возможно конденсирован с  $C_5$ - $C_6$ циклоалкилом или 5-6-членным гетероциклоалкилом, который содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S, и который возможно замещен оксо; каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ алкил;  $R^6$  в каждом случае независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкокси, гидрокси, галогена,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  или 4-7-членного гетероциклоалкила, который содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S;  $R^7$  в каждом случае независимо выбран из галогена, гидрокси, циано,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, или два  $R^7$ , когда они присоединены к одному и тому же атому углерода и взяты вместе, могут представлять собой оксо; где указанные  $C_1$ - $C_6$ алкил, фенил и 5-6-членный гетероарил возможно замещены  $R^8$  в количестве от одного до трех;  $R^8$  в каждом случае независимо выбран из гидрокси, галогена, циано,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $NR^aR^b$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила, возможно заме-

щенного галогеном в количестве от одного до трех,  $C_3$ - $C_7$ циклоалкила, фенокси, возможно замещенного цианогруппой, или 5-6-членного гетероарилокси, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, и который возможно замещен галогеном или  $C_1$ - $C_3$ алкилом в количестве одного или двух;  $R^9$  в каждом случае независимо представляет собой циано, галоген, гидроксиль,  $C_1$ - $C_3$ алкил-S-,  $-CO_2H$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкил, возможно замещенный галогеном или гидроксиль в количестве от одного до трех, или  $C_1$ - $C_3$ алкокси, возможно замещенный галогеном или гидроксиль в количестве от одного до трех; и каждый из  $R^a$  и  $R^b$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_7$ циклоалкил или  $-C(O)C_1$ - $C_6$ алкил.

Второе воплощение первого аспекта настоящего изобретения относится к соединению по первому воплощению первого аспекта, где каждый из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой водород; или его фармацевтически приемлемой соли.

Третье воплощение первого аспекта настоящего изобретения относится к соединению по второму воплощению первого аспекта, где  $R^1$  и  $R^2$ , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, 6-окса-3-аза-бицикло[3.1.1]гептан-3-ил,



каждый из которых возможно замещен  $R^7$  в количестве от одного до трех; или его фармацевтически приемлемой соли.

Четвертое воплощение первого аспекта настоящего изобретения относится к соединению по третьему воплощению первого аспекта, где  $R^1$  и  $R^2$ , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой пиперидин-1-ил или морфолин-4-ил, каждый из которых возможно замещен гидроксиль, метилом или 5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-илом; или его фармацевтически приемлемой соли.

Пятое воплощение первого аспекта настоящего изобретения относится к соединению по четвертому воплощению первого аспекта, где  $R^1$  и  $R^2$ , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой морфолин-4-ил, возможно замещенный метилом или 5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-илом; или его фармацевтически приемлемой соли.

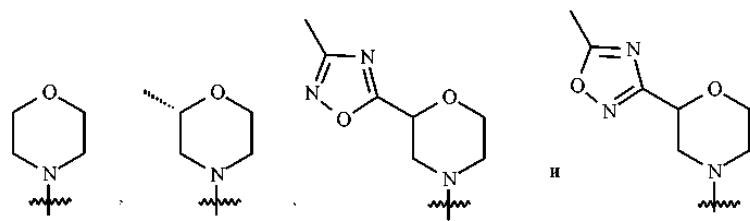
Шестое воплощение первого аспекта настоящего изобретения относится к соединению по второму воплощению первого аспекта, где  $R^1$  и  $R^2$ , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой метиламино, диметиламино, диэтиламино, N-метилциклопропиламино или пиперазидоламино, каждый из которых возможно замещен  $R^6$  в количестве от одного до трех; или его фармацевтически приемлемой соли.

Седьмое воплощение первого аспекта настоящего изобретения относится к соединению по третьему воплощению первого аспекта, где  $R^3$  представляет собой фенил, замещенный одним или двумя  $R^9$ ; и каждый  $R^9$  независимо выбран из циано, фтора, хлора или метокси; или его фармацевтически приемлемой соли.

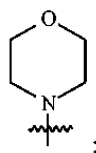
Восьмое воплощение первого аспекта настоящего изобретения относится к соединению по третьему воплощению первого аспекта, где  $R^3$  представляет собой пиперазидолил, изотиазидолил или пиридинил, каждый из которых возможно замещен одним  $R^9$ , и  $R^9$  представляет собой циано или метил; или его фармацевтически приемлемой соли.

Девятое воплощение первого аспекта настоящего изобретения относится к соединению по первому воплощению первого аспекта, где  $R^1$  и  $R^2$ , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, выбраны из группы, состоящей из

Десятое воплощение первого аспекта настоящего изобретения относится к соединению по девятому воплощению, где  $R^1$  и  $R^2$ , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой группу, выбранную из



Одиннадцатое воплощение первого аспекта настоящего изобретения относится к соединению по десятому воплощению первого аспекта, где  $R^1$  и  $R^2$ , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой



Двенадцатое воплощение первого аспекта настоящего изобретения относится к соединению по одиннадцатому воплощению первого аспекта, где R<sup>3</sup> представляет собой 3-цианопенил, 1-метилпирозол-4-ил или 5-циано-1-метилпиррол-3-ил; или его фармацевтически приемлемой соли.

- 4 -

или 2-метокси-5-фторфенил; и каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо представляет собой водород или метил; или его фармацевтически приемлемой соли.

Четырнадцатое воплощение первого аспекта настоящего изобретения относится к соединению по первому воплощению первого аспекта, выбранному из группы, состоящей из

- 5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;
- 3-[6-метил-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;
- 6-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]пиридин-2-карбонитрила;
- 3-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;
- 3-[4-(диметиламино)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;
- 3-{4-[(2*S*)-2-метилморфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;
- (3-{4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}фенил)метанола;
- 4-(морфолин-4-ил)-5-(1*H*-пиразол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;
- 3-[2-метил-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;
- {3-[4-(диметиламино)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]фенил}метанола;
- 3-[4-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;
- 3-[4-(пиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;
- 1-(5-фенил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид;
- 3-{4-[(3*S*)-3-гидроксипиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;
- 4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-5-фенил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;
- 3-{4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;
- 4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;
- 5-фенил-4-(пирролидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;
- [1-(5-фенил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил]метанола;
- 1-{5-[3-(гидроксиметил)фенил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил}пиперидин-3-карбонитрила;
- 1-[5-(3-цианофенил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-карбонитрила;
- 4-(3,5-*цис*-диметилпиперидин-1-ил)-5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;
- 4-метокси-3-[4-(3-метилпиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;
- 3-[4-(диметиламино)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-4-метоксибензонитрила;
- 5-(5-хлор-2-метоксифенил)-*N,N*-диметил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин;
- 3-{4-[4-(1*H*-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;
- 3-{4-[3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;
- 3-[4-(9-метил-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундец-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;
- 3-[4-(3-метоксипиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

3-{4-[2-(метоксиметил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

*N*<sup>3</sup>-[5-(3-цианофенил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]-*N,N*-диметил-β-аланинамида;

3-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

3-[4-(4-фторпиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

3-{4-[4-(1*H*-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

3-{4-[(3*S*)-3-фторпирролидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

3-{4-[2-(1*H*-пиразол-3-ил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

3-{4-[3-(1*H*-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

3-{4-[3-(1*H*-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

3-{4-[(1-метилпиперидин-3-ил)амино]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

3-[4-(3-оксо-2,7-диазаспиро[4.5]дец-7-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

3-[4-((3*R*)-3-метилпиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

3-(4-{[2-(морфолин-4-ил)этил]амино}-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)бензонитрила;

3-[4-(2-окса-7-азаспиро[4.5]дец-7-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

*N*-{1-[5-(3-цианофенил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}ацетамида;

5-(1*H*-индазол-5-ил)-4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

3-{4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензолсульфонамида;

5-(2-фторфенил)-4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(1*H*-индазол-4-ил)-4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)-4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-{4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-она;

4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-5-(пиридин-3-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-5-(5-метилпиридин-3-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-5-(7*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 6-{4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-она;  
 4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-5-(1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-6-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 4-{4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил} фенола;  
 4-{4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил} бензамида;  
 3-{4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил} фенола;  
 5-(2-хлор-5-метилпиридин-3-ил)-4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 3-{4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил} бензамида;  
 3-[4-(3-фторпиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-[4-(4-метилпиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-{4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил} бензойной кислоты;  
 3-[4-(метиламино)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-[4-(3,5-*цис*-диметилпиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-4-метоксибензонитрила;  
 4-метокси-3-{4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 2-фтор-3-{4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
*N,N*-диметил-5-фенил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин;  
 3-[4-(диметиламино)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-2-фторбензонитрила;  
 3-[4-(пирролидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-[4-((3*R*)-3-метилпирролидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-[4-(диметиламино)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-4-фторбензонитрила;  
 3-[4-(диэтиламино)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-{4-[(2*R*)-2-(метоксиметил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил} бензонитрила;



3-[4-(диметиламино)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-5-фторбензонитрила;

3-{4-[2-(1*H*-пиразол-3-ил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

3-[4-((3*S*)-3-метилпирролидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

2-фтор-3-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

3-{4-[(2*R*)-2-метилморфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

4-фтор-3-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

4-(4-фторпиперидин-1-ил)-5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

2-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

5-(3-хлорфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(2-фторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(3-фтор-5-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(2,5-дифторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(2,3-дифторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(5-хлор-2-фторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

{2-фтор-3-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]фенил}метанола;

5-(2,4-дифторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(3-фторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(3,5-дифторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

4-(морфолин-4-ил)-5-фенил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(2-хлорфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(5-фтор-2-метилфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(3-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

{2-фтор-5-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]фенил}метанола;

5-(4-фторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

{3-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]фенил}метанола;

5-(2-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-[3-(метилсульфанил)фенил]-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

4-(морфолин-4-ил)-5-(пиридин-3-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

4-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]изохинолина;

5-(5-бромпиридин-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(2-хлор-5-метилфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(3-метилфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 3-[4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-{4-[2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;  
 3-метил-5-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-{4-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;  
 3-[4-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гепт-3-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-хлор-5-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 4-метокси-3-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 5-(5-хлор-2-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 6-метил-5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 3-метокси-5-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-4-(тиоморфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 1-[5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-ола;  
 4-[(2*S*)-2-метилморфолин-4-ил]-5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 4-[(2*R*)-2-метилморфолин-4-ил]-5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 4-(3-фторпиперидин-1-ил)-5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 {4-[5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил}метанола;  
 5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-4-(2-{[(6-метилпиридин-3-ил)окси]метил}морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
*N,N*-диметил-5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин;  
*N*-циклопропил-*N*-метил-5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин;  
 3-[4-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-[4-(3-аминопиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-[4-(2-{[5-(диформетил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метил}морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-{4-[2-(1,3-тиазол-2-ил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-

ил}бензонитрила;

3-[4-(4-оксопиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

3-{4-[4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

3-{4-[2-(3-гидроксифенил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

3-{4-[2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

3-[4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

3-(4-{2-[(3-цианофенокси)метил]морфолин-4-ил}-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)бензонитрила;

3-[4-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

1-[5-(3-цианофенил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-карбоксамид;

3-[4-(2-этилморфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

3-{4-[2-(пиримидин-4-ил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

3-{4-[2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

3-(4-{2-[(диметиламино)метил]морфолин-4-ил}-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)бензонитрила;

3-[4-(1*H*-пиразол-4-иламино)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

3-(4-{2-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]морфолин-4-ил}-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)бензонитрила;

3-{4-[3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

3-[4-(диметиламино)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-5-метоксибензонитрила;

5-(1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(5-метилпиридин-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(5-хлорпиридин-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(6-метоксипиразин-2-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

3-{4-[(3*S*)-3-метилморфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

2-фтор-3-[2-метил-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

3-{4-[(3*R*)-3-гидроксипиперидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

1-[5-(3-фторфенил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-ола;

5-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

2-фтор-3-[4-(4-фторпиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

4-(4-фторпиперидин-1-ил)-5-(2-метоксифенил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(3-фтор-5-метоксифенил)-4-(4-фторпиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

3-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-2-фторбензонитрила;

1-[5-(5-метилпиридин-3-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-ола;

5-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-(4-фторпиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

1-[5-(3-фтор-5-метоксифенил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-ола;

1-[5-(2-метоксифенил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-ола;

2-фтор-3-{4-[2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

2-фтор-3-{4-[2-(метоксиметил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

4-(азетидин-1-ил)-5-(5-фтор-2-метоксифенил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

4-[(2*S*)-2-метилморфолин-4-ил]-5-(5-метилпиридин-3-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(3-фторфенил)-4-(пирролидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(3-фторфенил)-4-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(2-метоксифенил)-4-[(2*S*)-2-метилморфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(2-метоксифенил)-*N,N*-диметил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин;

2-фтор-3-{4-[(3*S*)-3-фторпирролидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

4-[(3*S*)-3-фторпирролидин-1-ил]-5-(2-метоксифенил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(2-метоксифенил)-4-(пирролидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(3-фтор-5-метоксифенил)-*N,N*-диметил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин;

2-фтор-3-[4-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

5-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-[(2*S*)-2-метилморфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-

*d*]пиримидина;

2-фтор-3-{4-[(2*S*)-2-метилморфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

5-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-(3-фторпиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(3-фторфенил)-4-[(2*S*)-2-метилморфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(5-фтор-2-метоксифенил)-*N,N*-диметил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин;

2-фтор-3-[4-(пирролидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

5-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-[(3*S*)-3-фторпирролидин-1-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

2-фтор-3-{4-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

5-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(4-метилпиридин-2-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(2-фтор-6-метоксифенил)-*N,N*-диметил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин;

5-(2-фтор-6-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(2,6-дифторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(3-метил-1,2-тиазол-5-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(2-хлор-3-фтор-6-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

5-(4-метоксипиридин-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

3-{4-[2-((5*R*)-5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

3-{4-[2-((5*S*)-5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

3-{4-[(2*S*)-2-(метоксиметил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

или его фармацевтически приемлемой соли.

Пятнадцатое воплощение первого аспекта настоящего изобретения относится к соединению по первому воплощению первого аспекта, выбранному из группы, состоящей из

5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;

3-[6-метил-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

6-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]пиридин-2-карбонитрила;

3-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

3-{4-[(2*S*)-2-метилморфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

4-(морфолин-4-ил)-5-(1*H*-пиразол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 3-[4-(пиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 2-фтор-3-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 5-(2-фторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 5-(2,3-дифторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 5-(5-хлор-2-фторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 5-(3-фторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 5-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 1-[5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-ола;  
 5-(5-метилпиридин-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 2-фтор-3-[4-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 2-фтор-3-{4-[(2*S*)-2-метилморфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;  
 2-фтор-3-{4-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;  
 5-(3-метил-1,2-тиазол-5-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина; и  
 3-{4-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;

или его фармацевтически приемлемой соли.

Шестнадцатое воплощение первого аспекта настоящего изобретения относится к соединению по первому воплощению первого аспекта, выбранному из группы, состоящей из

3-[6-(дифторметил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 5-(5,6-дигидро-2*H*-пиран-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 5-(3,4-дигидро-2*H*-пиран-5-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 4-(морфолин-4-ил)-5-[3-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 3-{4-[2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрила;  
 2-метил-3-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 4-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]пиридин-2(1*H*)-она;  
 5-(имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-5-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
*rel*-3-{4-[(3*aS*,6*aS*)-гексагидро-5*H*-фуоро[2,3-*c*]пиррол-5-ил]-7*H*-пирроло[2,3-

$d$ ]пиримидин-5-ил}бензонитрила;  
*rel*-3-{4-[(4a*R*,6a*S*)-тетрагидро-1*H*-фуро[3,4-*c*]пиррол-5(3*H*)-ил]-7*H*-пирроло[2,3- $d$ ]пиримидин-5-ил}бензонитрила;  
*rel*-3-{4-[(4a*R*,7a*S*)-гексагидроциклопента[*b*][1,4]оксазин-4(4a*H*)-ил]-7*H*-пирроло[2,3- $d$ ]пиримидин-5-ил}бензонитрила;  
 4-[5-(3-цианофенил)-7*H*-пирроло[2,3- $d$ ]пиримидин-4-ил]морфолин-2-карбонитрила;  
 3-[4-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3- $d$ ]пиримидин-5-ил}бензонитрила;  
 5-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3- $d$ ]пиримидин-5-ил]тиофен-2-карбонитрила;  
 5-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3- $d$ ]пиримидина;  
 2-фтор-3-{4-[2(*R*)-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3- $d$ ]пиримидин-5-ил}бензонитрила;  
 2-фтор-3-{4-[2(*S*)-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3- $d$ ]пиримидин-5-ил}бензонитрила;  
 6-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3- $d$ ]пиримидин-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;  
 4-(морфолин-4-ил)-5-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-7*H*-пирроло[2,3- $d$ ]пиримидина;  
 1-метил-4-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3- $d$ ]пиримидин-5-ил]-1*H*-пиррол-2-карбонитрила;  
 5-(6-метилимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-5-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3- $d$ ]пиримидина;  
 3-[4-[2-(1,2-оксазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3- $d$ ]пиримидин-5-ил}бензонитрила;  
 1-метил-4-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3- $d$ ]пиримидин-5-ил]-1*H*-имидазол-2-карбонитрила;  
 4-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3- $d$ ]пиримидин-5-ил]тиофен-2-карбонитрила;  
 4-(морфолин-4-ил)-5-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)-7*H*-пирроло[2,3- $d$ ]пиримидина;  
 1,5-диметил-4-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3- $d$ ]пиримидин-5-ил]-1*H*-пиррол-2-карбонитрила;  
 1-метил-3-[4-(морфолин-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3- $d$ ]пиримидин-5-ил]-1*H*-пиразол-5-карбонитрила; и  
 3-[4-[2-(цианометил)морфолин-4-ил]-7*H*-пирроло[2,3- $d$ ]пиримидин-5-ил}бензонитрила;  
 или его фармацевтически приемлемой соли.

Первое воплощение второго аспекта настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с любым из воплощений с первого по шестнадцатое согласно первому аспекту изобретения или его фармацевтически приемлемой соли вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Первое воплощение третьего аспекта настоящего изобретения представляет собой способ лечения болезни Паркинсона у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из воплощений с первого по шестнадцатое согласно первому аспекту изобретения.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с любым из воплощений с первого по шестнадцатое согласно первому аспекту изобретения для применения в лечении болезни Паркинсона.

Еще один аспект настоящего изобретения представляет собой применение любого из вышеописанных соединений формулы I и их композиций для ингибирования LRRK2-киназы. В дополнительном воплощении соединения формулы I или его композиции являются полезными для лечения нейродегенеративного заболевания. В еще одном воплощении нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Паркинсона.

Соответственно, изобретение также относится к способам лечения пациента (предпочтительно человека) в отношении заболеваний, в которые вовлечена LRRK2-киназа, таких как болезнь Паркинсона, путем введения терапевтически эффективного количества соединения по любому из воплощений формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

Изобретение также относится к способам ингибирования активности LRRK2-киназы путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя млекопитающему или пациенту, нуждающемуся в этом. Изобретение также относится к способам лечения расстройств, чувствительных к ингибированию активности LRRK2-киназы, таких как неврологические расстройства (в частности болезнь Паркинсона), некоторые виды рака и некоторые иммунологические расстройства (такие как болезнь Крона и лепра) путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя млекопитающему или пациенту, нуждающемуся в этом.

Изобретение также относится к способам лечения состояний или заболеваний центральной нервной системы и неврологических расстройств, в которые вовлечена LRRK2-киназа, в частности болезнь Паркинсона (но также включая другие неврологические заболевания, которые могут включать мигрень; эпилепсию; болезнь Альцгеймера; повреждение мозга; удар; цереброваскулярные заболевания (включая церебральный артериосклероз, церебральную амилоидную ангиопатию, наследственную церебральную геморрагию и гипоксию-ишемию мозга); расстройства познавательной способности (включая амнезию, старческую деменцию, ассоциированную с HIV-инфекцией деменцию, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, деменцию с тельцами Леви, сосудистую деменцию, связанную с приемом лекарств деменцию, позднюю дискинезию, миоклонус, дистонию, делирий, болезнь Пика, синдром Крейтцфельда-Якоба, связанное с HIV заболевание, синдром Жилля де ла Туретта, эпилепсию, мышечный спазм и расстройства, ассоциированные с мышечной спастичностью или слабостью, включая треморы, а также легкое нарушение познавательной способности); слабоумие (включая спастичность, синдром Дауна и синдром ломкой X-хромосомы); расстройства сна (включая гиперсомнию, расстройство циркадного ритма сна, бессонницу, парасомнию и лишение сна) и психиатрические расстройства, такие как тревога (включая острое стрессовое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, агорафобию и обсессивно-компульсивное расстройство); симулятивное расстройство (включая истерическое сумеречное помрачение сознания); расстройства побуждений (включая компульсивное влечение к азартным играм и синдром эпизодического нарушения контроля); расстройства настроения (включая биполярное расстройство I типа, биполярное расстройство II типа, манию, смешанное аффективное расстройство, большую депрессию, хроническую депрессию, сезонную депрессию, психотическую депрессию, временную депрессию, предменструальный синдром (PMS), предменструальное дисфорическое расстройство (PDD) и послеродовую депрессию); психомоторное расстройство; психотические расстройства (включая шизофрению, шизоаффективное расстройство, шизофрениформное и бредовое расстройство); зависимость от веществ (включая наркотическую зависимость, алкоголизм, амфетаминовую зависимость, пристрастие к кокаину, никотиновую зависимость и синдром отмены); расстройства пищевого поведения (включая анорексию, булимию, компульсивное переедание, гиперфагию, ожирение, компульсивные расстройства пищевого поведения и пагофагию); нарушения половой функции; недержание мочи; нейрональное повреждение (включая повреждение глаза, ретинопатию или возрастную дегенерацию желтого пятна, шум в ушах, нарушение слуха и его потерю и отек мозга) и педиатрические психиатрические расстройства (включая синдром дефицита внимания, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, расстройство поведения и аутизм) у млекопитающего, предпочтительно человека, включающим введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Пересмотренное четвертое издание Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-IV-TR) (2000, Американская ассоциация психиатров, Washington D.C.) предоставляет диагностическое руководство для идентификации многих из описанных здесь расстройств. Специалист в данной области осведомлен в том, что имеются альтернативные номенклатуры, нозологические и классификационные системы для описанных здесь расстройств, в том числе такие, как описано в DMS-IV-TR, и что системы терминологии и классификации развиваются вместе с медицинским научным прогрессом.

Предпочтительные способы предназначены для лечения неврологического расстройства, наиболее предпочтительно болезни Паркинсона (но также других неврологических расстройств, таких как мигрень; эпилепсия; болезнь Альцгеймера; болезнь Ниманна-Пика типа C; повреждение мозга; удар; цереброваскулярное заболевание; расстройство познавательной способности; расстройство сна) или психиатрическое расстройство (такое как тревога; симулятивное расстройство; расстройство побуждений; расстройство настроения; психомоторное расстройство; психотическое расстройство; лекарственная зависимость; расстройство пищевого поведения и педиатрическое психиатрическое расстройство) у млекопитающего, предпочтительно человека, включающего введение указанному млекопитающему терапев-



тически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В дополнение соединения формулы I и его фармацевтически приемлемые соли также могут быть использованы в способах лечения других расстройств, ассоциированных с LRRK2, таких как болезнь Крона, лепра и некоторые виды рака, такие как рак почки, груди, легких, предстательной железы, легкого и крови.

Также здесь предложены композиции, содержащие фармацевтически эффективное количество одного или более описанных здесь соединений и фармацевтически приемлемый наполнитель, носитель или эксципиент.

Настоящее изобретение также относится к применению комбинации ингибирующего LRRK2 соединения формулы I и одного или более дополнительных фармацевтически активных агентов.

Другие признаки и преимущества данного изобретения будут очевидны из этого описания и прилагаемой формулы изобретения, которая описывает изобретение.

### Определения

Термин "алкил" относится к линейному или разветвленному насыщенному углеводородному заместителю (то есть заместителю, полученному из углеводорода при удалении водорода); в одном воплощении из 1-6 атомов углерода (то есть C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил); в другом воплощении из 1-3 атомов углерода (то есть C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил). Примеры таких заместителей включают метил, этил, пропил (в том числе н-пропил и изопропил), бутил (в том числе н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил), пентил, изоамил, гексил и тому подобное.

Термин "алкокси" относится к линейному или разветвленному насыщенному углеводородному заместителю (то есть заместителю, полученному из углеводорода при удалении водорода), который в свою очередь присоединен к атому кислорода; в одном воплощении из 1-6 атомов углерода (то есть C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси); в другом воплощении из 1-3 атомов углерода (то есть C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси). Примеры таких заместителей включают метокси, этокси, пропокси (в том числе н-пропокси и изопропокси), бутокси (в том числе н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси), пентокси и тому подобное.

Термин "циклоалкил" относится к карбоциклическому заместителю, полученному при удалении водорода из насыщенной карбоциклической молекулы и имеющей конкретное количество атомов углерода. В одном воплощении циклоалкильный заместитель имеет от трех до семи атомов углерода (то есть C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил). Примеры циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Термин "циклоалкил" включает моно-, би- и трициклические насыщенные карбоциклы, а также связанные мостиком и конденсированные кольцевые карбоциклы, а также спиро-конденсированные кольцевые системы.

В некоторых случаях количество атомов в циклическом заместителе, содержащем один или более гетероатомов (то есть гетероарил или гетероциклоалкил) указано префиксом как "х-у-членный", где х представляет минимальное, а у максимальное количество атомов, образующих циклическую группировку заместителя.

Термин "гетероциклоалкил" относится к заместителю, полученному при удалении водорода из насыщенной или частично насыщенной кольцевой структуры, содержащей конкретное количество кольцевых атомов, где по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой гетероатом (то есть кислород, азот или серу), причем оставшиеся кольцевые атомы независимо выбраны из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота и серы. Если гетероциклоалкильный заместитель в свою очередь является замещенной группой или заместителем, эти группа или заместитель могут быть присоединены к азоту гетероатома или могут быть присоединены к кольцевому атому углерода, как целесообразно. Как используют здесь, термин "гетероциклоалкил" относится к моноциклической кольцевой системе, содержащей гетероатомы N, O или S, как определено. Так, например, "4-7-членный гетероциклоалкил" относится к гетероциклоалкилу, содержащему от 4 до 7 атомов, включая один или более гетероатомов, в циклической группировке гетероциклоалкила. Термин "гетеробикациклоалкил", как он использован здесь, относится к неспиробикациклической кольцевой системе, содержащей гетероатомы N, O или S, как определено. Так, например, "6-12-членный гетеробикациклоалкил" относится к гетеробикациклоалкилу, содержащему от 6 до 12 атомов, включая один или более гетероатомов, в циклических группировках гетеробикациклоалкила. Термин "гетероспироциклоалкил", как он использован здесь, относится к спироциклической кольцевой системе, содержащей гетероатомы N, O или S, как определено. Например, "6-12-членный гетероспироциклоалкил" означает 6-12-членную спироциклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере один гетероатом, как определено.

Термин "водород" относится к водородному заместителю и может быть обозначен как -H.

Термин "гидрокси" или "гидроксил" относится к -ОН. Соединения, несущие углерод, к которому присоединены один или более заместителей гидрокси, включают, например, спирты, енолы и фенол.

Термин "галоген" или "галогено" относится к фтору (который может быть обозначен как -F), хлору (который может быть обозначен как -Cl), бром (который может быть обозначен как -Br) или йоду (который может быть обозначен как -I).

Термин "гетероарил" относится к ароматической кольцевой структуре, содержащей конкретное количество кольцевых атомов, в которых по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой

гетероатом (то есть кислород, азот или серу), причем оставшиеся кольцевые атомы независимо выбраны из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота и серы. 5-6-Членный гетероарил представляет собой ароматическую кольцевую систему, которая имеет пять или шесть кольцевых атомов, причем по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой N, O или S. Аналогичным образом, 5-10-членный гетероарил представляет собой ароматическую кольцевую систему, которая имеет от пяти до десяти кольцевых атомов, причем по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой N, O или S. Гетероарил может представлять собой одно кольцо или 2 конденсированных кольца. Примеры гетероарильных заместителей включают 6-членные кольцевые заместители, такие как пиридил, пиразил, пиримидинил и пиридазинил; 5-членные кольцевые заместители, такие как триазолил, имидазолил, фуранил, тиофенил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- или 1,3,4-оксадиазолил и изотиазолил; 6/5-членные конденсированные кольцевые заместители, такие как бензотиофуранил, изобензотиофуранил, бензизоксазолил, бензоксазолил, пуринил и антранилил; и 6/6-членные конденсированные кольца, такие как хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил и 1,4-бензоксазинил. В группе, которая имеет гетероарильный заместитель, кольцевой атом гетероарильного заместителя, который присоединен к этой группе, может представлять собой по меньшей мере один гетероатом, или он может представлять собой кольцевой атом углерода, где этот кольцевой атом углерода может быть в том же самом кольце, что и указанный по меньшей мере один гетероатом, или где кольцевой атом углерода может быть в кольце, отличном от того, где находится указанный по меньшей мере один гетероатом. Подобным образом, если гетероарильный заместитель является в свою очередь замещенной группой или заместителем, эти группа или заместитель могут быть присоединены по меньшей мере к одному гетероатому, или они могут быть присоединены к кольцевому атому углерода, где этот кольцевой атом углерода может быть в том же кольце, что и указанный по меньшей мере один гетероатом, или где кольцевой атом углерода может быть в кольце, отличном от того, где находится указанный по меньшей мере один гетероатом. Термин "гетероарил" также включает пиридил-N-оксиды и группы, содержащие пиридин-N-оксидное кольцо.

Примеры однокольцевых гетероциклоалкилов включают азетидинил, оксетанил, тиепанил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, дигидротиофенил, тетрагидротиофенил, пирролинил, пирролидинил, имидазолинил, имидазолидинил, пиразолинил, пиразолидинил, тиазолинил, изотиазолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, дигидропиранил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, азепинил, оксепинил, тиепинил и диазепинил.

Примеры гетероариллов из 2 конденсированных колец включают индолизинил, пиранопирролил, 4Н-хинолизинил, пуринил, нафтиридинил, пиридопиридинил (в том числе пиридо[3,4-*b*]пиридинил, пиридо[3,2-*b*]пиридинил или пиридо[4,3-*b*]пиридинил) и птеридинил, индолил, изоиндолил, индолинил, изоиндазолил, бензазинил, фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил, бензодиазинил, бензопиранил, бензотиопиранил, бензоксазолил, индоксазинил, антранилил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, бензоксадиазолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиенил, изобензотиенил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензимидазолил, бензотриазолил, бензоксазинил, бензизоксазинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил и имидазотиазолил.

Другие примеры гетероариллов с конденсированными кольцами включают бензо-конденсированные гетероарилы, такие как индолил, изоиндолил, индолинил, изоиндазолил, бензазинил (включая хинолинил или изохинолинил), фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил, бензодиазинил (включая циннолинил или хиназолинил).

Вышеупомянутые группы, получаемые из перечисленных выше групп, могут быть С-присоединенными или N-присоединенными, где это возможно. Например, группа, получаемая из пиррола, может представлять собой пиррол-1-ил (N-присоединенная) или пиррол-3-ил (С-присоединенная). Далее группа, получаемая из имидазола, может представлять собой имидазол-1-ил (N-присоединенная) или имидазол-2-ил (С-присоединенная).

Когда заместители описаны как "независимо выбранные" из группы, каждый случай заместителя выбран независимо от другого. Каждый заместитель, таким образом, может быть идентичным или отличным от другого(их) заместителя(ей).

Как используют здесь, термин "формула I" или "формула I" может относиться к "соединению(ям) по изобретению". Такие термины также включают все формы соединения формулы I, включая его гидраты, сольваты, изомеры, кристаллические и некристаллические формы, изоморфы, полиморфы и метаболиты. Например, соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемые соли могут существовать в несольватированных и сольватированных формах. Когда растворитель или вода прочно связаны, комплекс будет иметь точно определенную стехиометрию независимо от влажности. Однако, когда растворитель или вода слабо связаны, как, например, в канальных сольватах и гигроскопичных соединениях, содержание воды/растворителя будет зависеть от влажности и условий сушки. В таких случаях отсутствие стехиометрии будет нормой.

Соединения по изобретению могут существовать в виде клатратов или других комплексов. В объем изобретения включены комплексы, такие как клатраты, комплексы включения "лекарство-хозяин", где лекарство и хозяин присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Также

включены комплексы соединений по изобретению, содержащие два или более органических и/или неорганических компонентов, которые могут присутствовать в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Полученные комплексы могут быть ионизированными, частично ионизированными или неионизированными. Для обзора таких комплексов см. J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288, Halebian (август 1975).

Соединения по изобретению могут иметь асимметрические атомы углерода. Углерод-углеродные связи соединений по изобретению могут быть обозначены здесь с использованием жирной линии (—), жирной клиновидной линии (▴) или пунктирной клиновидной линии (⋯).

Использование жирной линии для изображения связей с асимметрическим атомом углерода означает, что включены все возможные стереоизомеры (например, конкретные энантиомеры, рацемические смеси и так далее) по данному атому углерода. Использование жирной или пунктирной клиновидной линии для обозначения связей с асимметрическим атомом углерода означает, что только показанный стереоизомер должен быть включен. Возможно, что соединения формулы I могут содержать более одного асимметрического атома углерода. В таких соединениях использование жирной линии для обозначения связей с асимметрическими атомами углерода означает, что все возможные стереоизомеры должны быть включены. Например, если не указано иное, предполагается, что соединения формулы I могут существовать в виде энантиомеров и диастереомеров или в виде их рацематов и смесей. Использование жирной линии для обозначения связей с одним или более асимметрическими атомами углерода в соединении формулы I и использование жирной или пунктирной клиновидной линии для обозначения связей с другими асимметрическими атомами углерода в одном и том же соединении означает, что присутствует смесь диастереомеров.

Сtereoизомеры формулы I включают цис- и транс-изомеры, оптические изомеры, такие как R- и S-энантиомеры, диастереомеры, геометрические изомеры, поворотные изомеры, конформационные изомеры и таутомеры соединений по изобретению, включая соединения, проявляющие более одного типа изомерии; и их смеси (такие как рацематы и диастереомерные пары). Также включены соли присоединения кислоты или основания, где противоион является оптически активным, например D-лактат или L-лизин, или рацемическим, например DL-тарtrat или DL-аргинин.

Когда какой-либо рацемат кристаллизуется, возможны кристаллы двух разных типов. Первый тип представляет собой рацемическое соединение (истинный рацемат), упомянутый выше, где образуется гомогенная форма кристалла, содержащая оба энантиомера в эквимоллярных количествах. Второй тип представляет собой рацемическую смесь или конгломерат, где образуются две формы кристаллов в эквимоллярных количествах, причем каждая содержит индивидуальный энантиомер.

Настоящее изобретение включает таутомерные формы соединений по изобретению. Когда структурные изомеры способны к внутреннему взаимопревращению через низкий энергетический барьер, может существовать таутомерная изомерия ("таутомерия"). Она может существовать в форме протонной таутомерии в соединениях по изобретению, содержащих, например, группу имино, кето или оксима, либо так называемой валентной таутомерии в соединениях, которые содержат ароматическую группировку. Очевидно, что индивидуальное соединение может проявлять более одного типа изомерии. Разные соотношения таутомеров в твердой и жидкой форме зависят от разных заместителей в молекуле, а также конкретной методики кристаллизации, используемой для выделения соединения.

Соединения по данному изобретению могут быть использованы в форме соли, полученной из неорганических или органических кислот. В зависимости от конкретного соединения соль соединения может иметь преимущества благодаря одному или более физическим свойствам, таким как повышенная фармацевтическая стабильность при разных значениях температуры и влажности или желаемая растворимость в воде или масле. В некоторых случаях соль соединения также может быть использована с целью выделения, очистки и/или повторного растворения соединения.

Когда соль предназначена для введения пациенту (в противоположность, например, использованию в контексте *in vitro*), соль предпочтительно является фармацевтически приемлемой. Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли, полученной путем объединения соединения формулы I с кислотой или основанием, анион или катион, соответственно, которых в общем считается подходящим для потребления человеком. Фармацевтически приемлемые соли являются особенно полезными в качестве продуктов способов по настоящему изобретению благодаря их более высокой растворимости в воде по сравнению с исходным соединением. Для применения в медицине соли соединений по данному изобретению являются нетоксичными "фармацевтически приемлемыми солями." Соли, охватываемые термином "фармацевтически приемлемые соли", относятся к нетоксичным солям соединений по данному изобретению, которые в общем получают путем взаимодействия свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой.

Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты соединений по настоящему изобретению, где, возможно, включают полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромисто-водородная, фтороводородная, борная, фторборная, фосфорная, метафосфорная, азотная, угольная, сульфоновая и серная кислоты, и органических кислот, таких как уксусная, бензолсульфоновая, бензойная, лимонная, этансульфоновая, фумаровая, глюконовая, гликолевая, изотионовая, молочная,

лактобионовая, малеиновая, яблочная, метансульфоновая, трифторметансульфоновая, янтарная, толуолсульфоновая, винная и трифторуксусная кислоты. Подходящие органические кислоты в общем включают, например, классы органических кислот алифатических, циклоалифатических, ароматических, арилифатических, гетероциклических, карбоновых и сульфоновых.

Конкретные примеры подходящих органических кислот включают ацетат, трифторацетат, формиат, пропионат, сукцинат, гликолят, глюконат, диглюконат, лактат, малат, винную кислоту, цитрат, аскорбат, глюкуронат, малеат, фумарат, пируват, аспартат, глутамат, бензоат, антраниловую кислоту, стеарат, салицилат, парагидроксibenзоат, фенилацетат, манделат, эмболат (памоат), метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, пантотенат, толуолсульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, сульфанилат, циклогексиламиносulьфонат,  $\beta$ -гидроксibuтират, галактарат, галактуронат, адипат, альгинат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цикlopentanпропионат, додецилсульфат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гептаноат, гексаноат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, пальмоат, пектинат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, тиоцианат и ундеканоат.

Кроме того, когда соединения по изобретению несут кислотную группировку, их подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочных металлов, то есть соли натрия или калия; соли щелочно-земельных металлов, например соли кальция или магния; и соли, образованные с подходящими органическими лигандами, например соли четвертичного аммония. В другом воплощении основные соли образуются из оснований, которые образуют нетоксичные соли, включая соли алюминия, аргинина, бензатина, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, меглумина, оламина, трометамин и цинка.

Органические соли могут быть получены из солей вторичных, третичных или четвертичных аминов, таких как трометамин, диэтиламин, N,N'-дibenзилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин (N-метилглюкамин) и прокаин. Основные азот-содержащие группы могут быть кватернизированы с агентами, такими как низший алкил ( $C_1$ - $C_6$ ) галогениды (например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды), арилалкилгалогениды (например, бензил- и фенетилбромиды) и другие.

В одном воплощении также могут быть образованы гемисоли кислот и оснований, например гемисульфат и соли гемикальция.

Также в объем настоящего изобретения входят так называемые "пролекарства" соединения по изобретению. Так, некоторые производные соединения по изобретению, которые могут сами по себе иметь небольшую или не проявлять вообще фармакологическую активность, при введении в организм или нанесении на тело превращаются в соединение по изобретению, имеющее желаемую активность, например, посредством гидролитического расщепления. Такие производные называют "пролекарствами". Дополнительную информацию по применению пролекарств можно найти в "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi и V. Stella) и "Bioreversible Carriers in Drug Design," Pergamon Press, 1987 (ed. E.B. Roche, American Pharmaceutical Association). Пролекарства в соответствии с изобретением могут, например, быть получены путем замены соответствующих функциональных групп, присутствующих в соединениях любой формулы I, некоторыми группировками, известными специалистам в данной области техники как "прогруппировки", как описано, например, в "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Настоящее изобретение также включает меченные изотопами соединения, которые идентичны соединениям, обозначенным в формуле I, но отличаются тем, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как  $^2H$ ,  $^3H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{15}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{18}O$ ,  $^{17}O$ ,  $^{32}P$ ,  $^{35}S$ ,  $^{18}F$  и  $^{36}Cl$  соответственно. Соединения по настоящему изобретению, их пролекарства и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений или указанных пролекарств, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем данного изобретения. Некоторые меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как  $^3H$  и  $^{14}C$ , являются полезными в анализах исследования распределения лекарства и/или субстрата в тканях. Меченные тритием, то есть  $^3H$ , и углерод-14, то есть  $^{14}C$ , изотопы являются особенно предпочтительными благодаря их легкому получению и способности к обнаружению. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть  $^2H$ , может создать некоторые терапевтические преимущества, получаемые в результате более высокой метаболической стабильности, например увеличенному периоду полувыведения *in vivo* или потребности в пониженной дозировке и, тем самым, могут быть предпочтительными в некоторых обстоятельствах. Меченные изотопами соединения формулы I по данному изобретению и их пролекарства могут в общем быть получены путем осуществления методик, раскрытых ниже в схемах и/или в примерах и подготовительных примерах, посредством замещения немеченного изотопами реагента легко доступным меченым изотопом реагента.

### Подробное описание изобретения

Как правило, соединения по изобретению вводят в количестве, эффективном для лечения описанного здесь состояния. Соединения по изобретению вводят любым подходящим путем в форме фармацевтической композиции, адаптированной для такого пути, и в дозе, эффективной для показанного лечения. Терапевтически эффективные дозы соединений, требуемые для лечения прогрессирующего медицинского состояния, легко определяются специалистом в данной области с использованием доклинических и клинических подходов, известных в области медицины.

Термин "лечение", как он использован здесь, если не указано иное, означает обращение симптомов, облегчение, подавление прогрессирования или предупреждение расстройства или состояния, к которому такой термин применим, или одного или более симптомов такого расстройства или состояния. Термин "лечение", как он использован здесь, если не указано иное, относится к акту лечения как этот термин определен непосредственно выше. Термин "лечение" также включает адьювантное и неадьювантное лечение субъекта.

Соединения по изобретению могут быть введены перорально. Пероральное введение может включать проглатывание, так что соединение поступает в желудочно-кишечный тракт, либо может быть использовано трансбуккальное или сублингвальное введение, при котором соединение поступает в кровоток непосредственно из полости рта.

В другом воплощении соединения по изобретению также могут быть введены непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие средства для парентерального введения включают внутривенные, внутриартериальные, внутрибрюшинные, внутриоболочечные, внутрижелудочковые, внутриуретральные, внутригрудные, внутричерепные, внутримышечные и подкожные. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольные (включая микроигольные) инъекторы, безыгольные инъекторы и инфузионные техники.

В другом воплощении соединения по изобретению также могут быть введены местно на кожу или слизистые, а именно дермально или трансдермально. В другом воплощении соединения по изобретению также могут быть введены интраназально или путем ингаляции. В еще одном воплощении соединения по изобретению могут быть введены ректально или вагинально. В еще одном воплощении соединения по изобретению также могут быть введены непосредственно в глаз или ухо.

Схема дозировки для соединений и/или композиций, содержащих соединения, основана на множестве факторов, включая тип, возраст, массу тела, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния; путь введения и активность конкретного используемого соединения. Таким образом, схема дозировки может широко варьировать. Уровни дозировки порядка от примерно 0,01 до примерно 100 мг на 1 кг массы тела в сутки являются полезными в лечении вышеуказанных состояний. В одном воплощении общая суточная доза соединения по изобретению (введенная в однократной или разделенных дозах) составляют как правило от примерно 0,01 до примерно 100 мг/кг. В другом воплощении общая суточная доза соединения по изобретению составляет от примерно 0,1 до примерно 50 мг/кг и в еще одном воплощении от примерно 0,5 до примерно 30 мг/кг (то есть мг соединения по изобретению на кг массы тела). В одном воплощении дозировка составляет от 0,01 до 10 мг/кг/сутки. В еще одном воплощении дозировка составляет от 0,1 до 1,0 мг/кг/сутки. Единица дозировки композиции может содержать такие количества или их подмножества, чтобы составить суточную дозу. Во многих случаях введение соединения повторяют множество раз в сутки (как правило не более 4 раз). Множество доз в сутки обычно может быть использовано для увеличения общей суточной дозы, если желательно.

Для перорального введения композиции могут быть предложены в форме таблеток, содержащих от примерно 0,01 до примерно 500 мг активного ингредиента, или в другом воплощении от примерно 1 до примерно 100 мг активного ингредиента. Дозы для внутривенного введения могут варьировать от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг/мин при постоянной скорости инфузии.

Подходящие субъекты согласно настоящему изобретению включают млекопитающих субъектов. Млекопитающие согласно настоящему изобретению включают, без ограничения, собак, кошек, крупный рогатый скот, коз, лошадей, овец, свиней, грызунов, зайцеобразных, приматов и им подобных и охватывают млекопитающих в утробе. В одном воплощении люди представляют подходящих субъектов. Субъекты люди могут быть как гендерно-дифференцированными, так и на любом этапе развития.

В другом воплощении изобретение включает применение одного или более соединений по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения описанных здесь состояний.

Для лечения указанных выше состояний соединение по изобретению может быть введено в виде соединения как такового. Альтернативно, фармацевтически приемлемые соли являются подходящими для медицинских применений благодаря их более высокой растворимости в воде относительно исходного соединения.

В другом воплощении настоящее изобретение включает фармацевтические композиции. Такие фармацевтические композиции содержат соединение по изобретению, представленное вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Носитель может быть твердым, жидким или и тем, и другим и может быть изготовлен вместе с соединением в виде стандартной дозированной композиции, например таблетки, которая может содержать от 0,05 до 95 мас.% активного соединения. Соединение по изобре-

нию можно сочетать с подходящими полимерами в качестве носителей для направленной доставки лекарств. Также могут присутствовать другие фармакологически активные вещества.

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены любым подходящим путем, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, адаптированной для такого пути, и в дозе, эффективной для предназначенного лечения.

Активные соединения и композиции, например, могут быть введены перорально, ректально, парентерально или местно.

Пероральное введение твердой лекарственной формы может быть представлено, например, в дискретных единицах, таких как твердые или мягкие капсулы, пилюли, облатки, лепешки или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению. В другом воплощении пероральное введение может быть осуществлено в порошковой или гранулированной форме. В другом воплощении пероральная форма является сублингвальной, такой как, например, лепешка. В таких твердых лекарственных формах соединения формулы I обычно объединены с одним или более адьювантами. Такие капсулы или таблетки могут содержать препарат контролируемого высвобождения. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные агенты или могут быть получены с энтеросолюбильными покрытиями.

В другом воплощении пероральное введение может быть осуществлено в жидкой лекарственной форме. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, например, фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, обычно используемые в данной области (например, воду). Такие композиции также могут содержать адьюванты, такие как увлажняющие агенты, эмульгаторы, суспендирующие агенты, корригенты (например подсластители) и/или ароматизаторы.

В другом воплощении настоящее изобретение включает парентеральные лекарственные формы. "Парентеральное введение" включает, например, подкожные инъекции, внутривенные инъекции, внутрибрюшинные инъекции, внутримышечные инъекции, внутригрудные инъекции и инфузии. Инъецируемые препараты (например стерильные инъецируемые водные или масляные суспензии) могут быть приготовлены согласно известному в данной области использованию подходящих диспергирующих, увлажняющих и/или суспендирующих агентов.

В другом воплощении настоящее изобретение включает местные лекарственные формы. "Местное введение" включает, например, трансдермальное введение, такое как посредством трансдермальных пластырей или устройств для ионофореза, внутриглазное введение или интраназальное или ингаляционное введение. Композиции для местного введения также включают, например, местные гели, спреи, мази и кремы. Местное введение может включать соединение, которое усиливает всасывание и проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные области. Когда соединения по данному изобретению вводят посредством трансдермального устройства, введение осуществляют с использованием резервуара и пористой мембраны или разнообразных твердых матриц. Типичные препараты для этой цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пенки, пленки, кожные пластыри, облатки, имплантаты, губки, волокна, бандаж и микроэмульсии. Также могут быть использованы липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Могут быть включены усилители проникновения; см., например, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958, Finnin and Morgan (октябрь 1999).

Препараты, подходящие для местного введения в глаз, включают, например, глазные капли, где соединение по данному изобретению растворено или суспензировано в подходящем носителе. Местный препарат, подходящий для глазного или ушного введения, может находиться в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом стерильном растворе с подведенным значением pH. Другие препараты, подходящие для глазного и ушного введения, включают мази, биоразлагаемые (например, рассасывающиеся гелевые губки, коллаген) и бионеразлагаемые (например, силикон) имплантаты, облатки, линзы и системы множества частиц или везикулярные системы, такие как нисомы или липосомы. Полимер, такой как перекрестно-сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например (гидроксипропил)метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например геллановая камедь, может быть включен вместе с консервантом, таким как хлорид бензалкония. Такие препараты могут также быть доставлены посредством ионофореза.

Для интраназального введения или введения путем ингаляции активные соединения по изобретению подходящим образом доставляют в форме раствора или суспензии из пульверизатора, который сжимается или накачивается пациентом, или в форме аэрозольного спрея из герметичного контейнера или небулайзера, с использованием подходящего пропеллента. Препараты, подходящие для интраназального введения, обычно вводят в форме сухого порошка (либо в отдельности, в виде смеси, например в сухой смеси с лактозой, или в виде частицы смешанного компонента, например смешанного с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из ингалятора сухого порошка или в виде аэрозольного спрея из герметичного контейнера, помпы, спрея, распылителя (предпочтительно распылителя, использующего электрогидродинамику для получения тонкого тумана) или небулайзера, с использованием или без использо-

вания подходящего пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивный агент, например хитозан или циклодекстрин.

В другом воплощении настоящее изобретение включает ректальную лекарственную форму. Такая ректальная лекарственная форма может быть представлена в форме, например, суппозитория. Масло какао является традиционной основой суппозитория, но могут быть использованы и различные альтернативы при целесообразности.

Другие материалы-носители и пути введения, известные в фармацевтической области, также могут быть использованы. Фармацевтические композиции по изобретению могут быть получены любыми хорошо известными технологиями фармации, такими как методики эффективного приготовления и введения. Вышеупомянутые обсуждения относительно эффективных препаратов и методик введения хорошо известны в данной области техники и описаны в стандартных руководствах. Препараты лекарственных средств обсуждаются, например, в Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; и Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3<sup>rd</sup> Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами в лечении разных состояний и заболеваний. Соединение(я) по настоящему изобретению и другой(ие) терапевтический(е) агент(ы) могут быть введены одновременно (либо в одной лекарственной форме, либо в отдельных лекарственных формах) или последовательно.

Два или более соединений могут быть введены одновременно, параллельно или последовательно. Дополнительно одновременное введение может быть осуществлено путем смешивания соединений перед введением или путем введения соединений в один и тот же момент времени, но в разные анатомические места или с использованием разных путей введения.

Фразы "параллельное введение", "совместное введение", "одновременное введение" и "вводят одновременно" означают, что соединения вводят в комбинации.

Настоящее изобретение включает применение комбинации соединения-ингибитора LRRK2, как предложено в формуле I, и одного или более дополнительных фармацевтически активных агентов. Если вводят комбинацию активных агентов, их можно тогда вводить последовательно или одновременно, в отдельных лекарственных формах или объединенные в одну лекарственную форму. Соответственно, настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие количество: (а) первого агента, содержащего соединение формулы I или фармацевтически приемлемую соль соединения; (б) второго фармацевтически активного агента; и (в) фармацевтически приемлемого носителя, наполнителя или разбавителя.

Разные фармацевтически активные агенты могут быть выбраны для использования в комбинации с соединениями формулы I, в зависимости от заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению. Например, фармацевтическая композиция для применения в лечении болезни Паркинсона может содержать соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вместе с другим агентом, таким как дофамин (леводопа, в отдельности или с ингибитором DOPA декарбоксилазы), ингибитор моноаминоксидазы (MAO), ингибитор катехол-О-метилтрансферазы (COMT) или антихолинергический агент или их любая комбинация. Особенно предпочтительные агенты для объединения с соединениями формулы I для применения в лечении болезни Паркинсона включают леводопу, карбидопу, толкапон, энтакапон, селегилин, бензтропин и тригексифенидил или любая их комбинация. Фармацевтически активные агенты, которые могут быть использованы в комбинации с соединениями формулы I и их композициями, включают, без ограничения, следующие:

(1) леводопа (или его метиловый или этиловый эфир), отдельно или в комбинации с ингибитором DOPA декарбоксилазы (например, карбидопой (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), бензеразидом (MA-DOPAR),  $\alpha$ -метилдопой, монофторметилдопой, дифторметилдопой, бромкрезином или метатгидроксibenзилгидразином);

(2) антихолинергические агенты, такие как амитриптилин (ELAVIL, ENDEP), бутриптилин, бензтропина мезилат (COGENTIN), тригексифенидил (ARTANE), дифенгидрамин (BENADRYL), орфенадрин (NORFLEX), гиосциамин, атропин (ATROPEN), скополамин (TRANSDERM-SCOP), скополамина метилбромид (PARMINE), дицикловерин (BENTYL, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE), толтеродин (DETROL), оксибутинин (DITROPAN, LYRINEL XL, OXYTROL), пентиенат бромид, пропантелин (PRO-BANTHINE), циклизин, имипрамина гидрохлорид (TOFRANIL), имипрамина малеат (SURMONTIL), лофепрамин, дезипрамин (NORPRAMIN), доксефин (SINEQUAN, ZONALON), тримипрамин (SURMONTIL) и гликопирролат (ROBINUL);

(3) ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (COMT), такие как нитекапон, толкапон (TASMAR), энтакапон (COMTAN) и трополон;

(4) ингибиторы моноаминоксидазы (MAO), такие как селегилин (EMSAM), селегилина гидрохлорид (1-депренил, ELDEPRYL, ZELAPAR), диметилселегилин, брофаромин, фенелзин (NARDIL), транилципромин (PARNATE), моклобемид (AURORIX, MANERIX), бефлосатон, сафинамид, изокарбокса-

зид (MARPLAN), ниаламид (NIAMID), разагилин (AZILECT), ипрониазид (MARSILID, IPROZID, IPRONID), ипроклозид, толлоксатон (HUMORYL, PERENUM), бифемелан, дезоксипеганин, хармин (также известный как телепатин или банастерин), хармалин, линезолид (ZYVOX, ZYVOXID) и паргилин (EUDATIN, SUPIRDYL);

(5) ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как донепезила гидрохлорид (ARICEPT®, MEMAC), физостигмина салицилат (ANTILIRIUM®), физостигмина сульфат (ESERINE), ганстигмин, ривастигмин (EXELON®), ладостигил, NP-0361, галантамина гидробромид (RA3ADYNE®, REMINYL®, NIVALIN®), такрин (COGNEX®), толсерин, мемокин, гуперзин А (HUP-A; Neuro-Hitech), фенсерин, биснорцимсерин (также известный как BNC) и INM-176;

(6) амилоид-β (или его фрагменты), например  $A\beta_{1-15}$ , конъюгированный с универсальным HLA DR-связывающим эпитопом (PADRE®), ACC-001 (Elan/Wyeth) и Affitope;

(7) антитела к амилоиду-β (или его фрагментам), такие как понезумаб, соланезумаб, бапинеузумаб (также известный как AAB-001), AAB-002 (Wyeth/Elan), гантенерумаб, внутривенный Ig (GAMMA-GARD®), LY2062430 (гуманизированное m266; Lilly) и описанные в публикациях международных заявок WO 04/032868, WO 05/025616, WO 06/036291, WO 06/069081, WO 06/118959, в публикациях заявок на патент США US 2003/0073655, US 2004/0192898, US 2005/0048049, US 2005/0019328, в европейских патентных публикациях EP 0994728 и 1257584 и в патенте US № 5750349;

(8) амилоид-понижающие или -ингибирующие агенты (включая те, которые снижают амилоидное продуцирование, накопление и фибриллизацию), такие как эпролизат, целекоксиб, ловастатин, анапсос, колостринин, пиоглитазон, клиохинол (также известный как PBT1), PBT2 (Prana Biotechnology), флурбипрофен (ANSAID®, FROBEN®) и его R-энантиомер таренфлурбил (FLURIZAN®), нитрофлурбипрофен, фенопрофен (FENOPRON, NALFON®), ибупрофен (ADVIL®, MOTRIN®, NUROFEN®), ибупрофена лизинат, меклофенаминовая кислота, меклофенамат натрия (MECLOMEN®), индометацин (INDOCIN®), диклофенак натрия (VOLTAREN®), диклофенак калия, сулиндак (CLINORIL®), сулиндак сульфид, дифлунизал (DOLOBID®), напроксен (NAPROSYN®), напроксен натрия (ANAPROX®, ALEVE®), инсулин-разрушающий фермент (также известный как инсулизин), экстракт гинкго билоба EGb-761 (ROKAN®, TEBONIN®), трамипрозат (CEREBRIL®, ALZHEMED®), KИACTA®, неприлизин (также известный как нейтральная эндопептидаза (NEP)), сцилло-инозитол (также известный как сциллитол), аторвастатин (LIPITOR®), симвастатин (ZOCOR®), ибутаморена мезилат, ингибиторы BACE (β-секретаза 1), такие как LY450139 (Lilly), BMS-782450, GSK-188909; модуляторы и ингибиторы γ-секретазы, такие как ELND-007, BMS-708163 (Avagacestat) и DSP8658 (Dainippon); и ингибиторы RAGE (рецептор для конечных продуктов усиленного гликозилирования), такие как TTP488 (Transtech) и TTP4000 (Transtech), а также описанные в патенте США № 7285293, включая PTI-777;

(9) агонисты α-адренергического рецептора и агенты, блокирующие β-адренергический рецептор (β-блокаторы); антихолинергические агенты; противосудорожные агенты; антипсихотические агенты; блокаторы кальциевых каналов; ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (COMT); стимуляторы центральной нервной системы; кортикостероиды; агонисты и антагонисты дофаминовых рецепторов; ингибиторы обратного захвата дофамина; агонисты рецептора гамма-аминомасляной кислоты (GABA); иммуносупрессоры; интерфероны; агонисты мускариновых рецепторов; нейропротекторные лекарственные средства; агонисты никотиновых рецепторов; ингибиторы обратного захвата норэпинефрина (норадреналина); хинолины и трофические факторы;

(10) антагонисты гистамина 3 (H3), такие как PF-3654746 и описанные в публикациях заявок на патент США US 2005-0043354, US 2005-0267095, US 2005-0256135, US 2008-0096955, US 2007-1079175 и US 2008-0176925; публикациях международных заявок WO 2006/136924, WO 2007/063385, WO 2007/069053, WO 2007/088450, WO 2007/099423, WO 2007/105053, WO 2007/138431 и WO 2007/088462; и патенте США № 7115600;

(11) антагонисты рецептора N-метил-О-аспартата (NMDA), такие как мемантин (NAMENDA, AX-URA, EBIXA), амантадин (SYMMETREL), акампросат (CAMPRAL), бесонпродил, кетамин (KETALAR), делюцеин, дексанабинол, дексефароксан, декстрометорфан, декстрофан, траксопродил, CP-283097, гимантан, идантадол, ипенексозон, L-701252 (Merck), ланцицеин, леворфанол (DROMORAN), метадон, (DOLOPHINE), нерамексан, перзинфотел, фенциклидин, тианептин (STABLON), дизоциллин (также известный как МК-801), ибогаин, воакангин, тилетамин, рилузол (RILUTEK), аптиганел (CERESTAT), гавестинел и ремацимид;

(12) ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE), включая ингибиторы (а) PDE1; (б) ингибиторы PDE2; (в) ингибиторы PDE3; (г) ингибиторы PDE4; (д) ингибиторы PDE5; (е) ингибиторы PDE9 (например, PF-04447943, BAY 73-6691 (Bayer AG) и описанные в публикациях заявок на патент США US 2003/0195205, US 2004/0220186, US 2006/0111372, US 2006/0106035 и USSN 12/118062 (поданной 9 мая 2008 г.)); и (ж) ингибиторы PDE10, такие как 2-(4-[1-метил-4-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил]фенокси)метилхинолин (PF-2545920);

(13) антагонисты рецептора серотонина (5-гидрокситриптамин) 1A (5-HT<sub>1A</sub>), такие как спиперон,



левопиндолол, лекозотан;

(14) агонисты рецептора серотонина (5-гидрокситриптамин) 2C (5-HT<sub>2C</sub>), такие как вабикасерин и цикронапин; агонисты/антагонисты рецептора серотонина (5-гидрокситриптамин) 4 (5-HT<sub>4</sub>), такие как PRX-03140 (EPIX) и PF-04995274;

(15) антагонисты рецептора серотонина (5-гидрокситриптамин) 3C (5-HT<sub>3C</sub>), такие как ондансетрон (Zofran);

(16) антагонисты рецептора серотонина (5-гидрокситриптамин) 6 (5-HT<sub>6</sub>), такие как миансерин (TOLVON, BOLVIDON, NORVAL), метиттепин (также известный как метитепин), ритансерин, SB-271046, SB-742457 (GlaxoSmithKline), Lu AE58054 (Lundbeck A/S), SAM-760 и PRX-07034 (EPIX);

(17) ингибиторы обратного захвата серотонина (5-HT), такие как алапроклат, циталопрам (CELEXA, CIPRAMIL), эсциталопрам (LEXAPRO, CIPRALEX), кломипрамин (ANAFRANIL), дулоксетин (CYMBALTA), фемоксетин (MALEXIL), фенфлурамин (PONDIMIN), норфенфлурамин, флуоксетин (PROZAC), флувоксамин (LUVOX), индалпин, милнаципран (IXEL), пароксетин (PAXIL, SEROXAT), сертралин (ZOLOFT, LUSTRAL), тразодон (DESYREL, MOLIPAXIN), венлафаксин (EFFEXOR), зимелидин (NORMUD, ZELMID), бицифадин, дезвенлафаксин (PRISTIQ), бразофензин, вилазодон, карипразин и тезофензин;

(18) ингибиторы транспортера-1 глицина, такие как палифлутин, ORG-25935 и ORG-26041; и модуляторы mGluR, такие как AFQ-059 и амантидин;

(19) модуляторы глутаматного рецептора AMPA-типа, такие как перампанел, мибампатор, селурампанел, GSK-729327 и N-[(3S,4S)-4-[4-(5-цианотиофен-2-ил)-фенокси]тетрагидрофуран-3-ил]пропан-2-сульфонамид;

(20) ингибиторы P450, такие как ритонавир;

(21) мишени тау-терапии, такие как давунетид; и тому подобное.

Настоящее изобретение дополнительно включает наборы, которые подходят для использования в осуществляемых способах лечения, описанных выше. В одном воплощении набор содержит первую лекарственную форму, содержащую одно или более соединений по настоящему изобретению и контейнер для лекарственной формы, в количествах, достаточных для осуществления способов по настоящему изобретению.

В другом воплощении набор по настоящему изобретению содержит одно или более соединений по изобретению.

### Общие схемы синтеза

Соединения формулы I могут быть получены описанными ниже способами вместе со способами синтеза, известными в области органической химии, или модификациями и трансформациями, очевидными специалистам в данной области техники. Используемые здесь исходные материалы имеются в продаже или могут быть получены стандартными способами, известными в данной области техники [такими как способы, раскрытые в стандартных руководствах, таких как Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XII (опубликовано Wiley-Interscience)]. Предпочтительные способы включают, без ограничения, описанные ниже способы.

Во время осуществления следующих последовательностей синтеза может быть необходимо и/или желательно защитить чувствительные или реакционноспособные группы любых интересующих молекул. Это может быть достигнуто посредством традиционных защитных групп, таких как описано в T.W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T.W. Greene и P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991; и T.W. Greene и P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, которые включены в данное описание посредством ссылки.

Соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены в соответствии со схемами реакций, которые обсуждаются ниже. Если не указано иное, заместители в схемах являются такими, как определено выше. Выделение и очистку продуктов осуществляют стандартными методами, которые известны специалисту-химику.

Специалисту в данной области техники понятно, что во многих случаях соединения на схемах 1-4 получают в виде смеси диастереомеров и/или энантиомеров; они могут быть разделены на разных стадиях схем синтеза с использованием стандартных методик и комбинаций таких методик, например, без ограничения, кристаллизацией, хроматографией с нормальной фазой, хроматографией с обращенной фазой и хиральной хроматографией, с получением индивидуальных энантиомеров по изобретению.

Специалисту в данной области техники понятно, что разные символы, надписи и подписи, используемые в схемах, способах и примерах, используют для удобства представления и/или для отображения порядка, в котором их включают в схемы, и не предназначены для того, чтобы обязательно соответствовать символам, надписям и подписям в прилагаемых пунктах формулы изобретения. Схемы являются иллюстративным представлением способов, полезных в синтезе соединений по настоящему изобретению. Они никоим образом не ограничивают объем данного изобретения.

Реакции для получения соединений по изобретению могут быть осуществлены в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подхо-

дящие растворители могут, по существу, не реагировать с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых реакции осуществляют, например температурах, которые могут находиться в интервале от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть осуществлена в одном растворителе или смеси более одного растворителя. В зависимости от конкретной реакционной стадии, подходящие растворители для конкретной реакционной стадии могут быть выбраны специалистом в данной области.

Реакции можно контролировать в соответствии с любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образуемый продукт можно контролировать средствами спектроскопии, такими как ядерно-магнитная резонансная спектроскопия (например,  $^1\text{H}$  или  $^{13}\text{C}$ ), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, видимая в УФ-области), масс-спектроскопия, или хроматографическими способами, такими как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ).

### Подробное описание изобретения

Соединения формулы I и его промежуточные соединения могут быть получены согласно следующим реакционным схемам и сопровождающему их обсуждению. Если не указано иное,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$  в реакционных схемах и последующих обсуждениях являются такими, как определено выше. В общем, соединения по данному изобретению могут быть получены способами, включающими способы, аналогичные известным в области химии, в частности в свете содержащегося здесь описания. Некоторые способы получения соединений по данному изобретению и их промежуточные соединения предложены в виде дополнительных аспектов изобретения и проиллюстрированы на следующих реакционных схемах. Другие способы могут быть описаны в экспериментальном разделе. Схемы и примеры, предложенные здесь (включая соответствующее описание), даны только для иллюстрации и не предназначены ограничивать объем настоящего изобретения.

Схема 1 относится к получению соединений формулы I. Ссылаясь на схему 1 соединения формулы 1-1 и 1-2 [где X представляет собой уходящую группу, такую как Br или I, и Pg представляет собой подходящую защитную группу, такую как 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM), паратолуолсульфонил (тозил) или трет-бутоксикарбонил (BOC)] имеются в продаже или могут быть получены описанными здесь способами или другими способами, хорошо известными специалистам в данной области техники.

Соединение формулы 1-3 может быть получено путем сочетания соединения формулы 1-1 с соединением формулы 1-2, например, посредством нагревания смеси соединения формулы 1-1 с соединением формулы 1-2 в присутствии основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как н-бутанол, при температурах в интервале от 50 до 200°C. Подходящее время реакции составляет, как правило, от 20 мин до 48 ч. Альтернативно, катализируемое металлом (таким как палладиевый или медный катализатор) сочетание может быть осуществлено для проведения вышеуказанного сочетания. В этом варианте сочетания смесь соединения формулы 1-1 и соединения формулы 1-2 можно нагревать при температурах в интервале от 50 до 120°C в присутствии основания [такого как карбонат цезия], металлического катализатора [такого как палладиевый катализатор, например ацетат палладия(II)] и лиганда [такого как 1,1'-бинафталин-2,2'-диилбис(дифенилфосфан) (BINAP)] в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан. Подходящее время реакции составляет, как правило, от 30 мин до 48 ч.

Соединение формулы 1-3 может затем быть подвергнуто взаимодействию с соединением формулы  $\text{R}^3\text{-M}$  [где M может представлять собой  $\text{B}(\text{OH})_2$ ;  $\text{B}(\text{OR})_2$ , где каждый R независимо представляет собой H или  $\text{C}_{1-6}$ алкил, или где две (OR) группы, вместе с атомом B, к которому они присоединены, образуют 5-10-членное гетероциклическое кольцо, возможно замещенное одним или более чем одним  $\text{C}_{1-6}$ алкилом; группировку триалкилолова; или тому подобное] путем катализируемой металлом (таким как палладиевый катализатор) реакции сочетания с получением соединения формулы 1-4. Соединения формулы  $\text{R}^3\text{-M}$  имеются в продаже или могут быть получены способами, аналогичными описанным в области химии. Альтернативно, соединение формулы 1-3 может быть превращено в соединение формулы 1-5 [где M является таким, как определено выше]. Соединение формулы 1-5 можно затем подвергнуть взаимодействию с соединением формулы  $\text{R}^3\text{-X}$  [где X является таким, как определено выше] путем катализируемой металлом (таким как палладиевый катализатор) реакции сочетания с получением соединения формулы 1. Соединения формулы  $\text{R}^3\text{-X}$  имеются в продаже или могут быть получены способами, аналогичными описанным в области химии. Тип осуществляемой реакции зависит от выбора X и M. Например, когда X представляет собой галоген или трифлат и  $\text{R}^3\text{-M}$  реагент представляет собой бороновую кислоту или сложный эфир бороновой кислоты, может быть использована реакция Сузуки [A. Suzuki, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147-168; N. Miyauchi и A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; A.F. Littke et al., J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028]. Альтернативно, когда X представляет собой галоген или трифлат и M представляет собой триалкилолово, может быть использовано сочетание Стилла [V. Farina et al., Organic Reactions 1997, 50, 1-652]. Когда X представляет собой Br, I или трифлат и M представляет собой Zn или Mg, может быть использовано сочетание Негиши (Negishi) или сочетание Кумады (Kumada) [E. Erdik, Tetrahedron 1992, 48, 9577-9648; T. Banno et al., J. Organomet. Chem. 2002, 653, 288-291]. Удаление защитной группы из соединений формулы 1-4 в условиях, хорошо известных специалистам в данной об-

ласти техники, дает соединения формулы I.

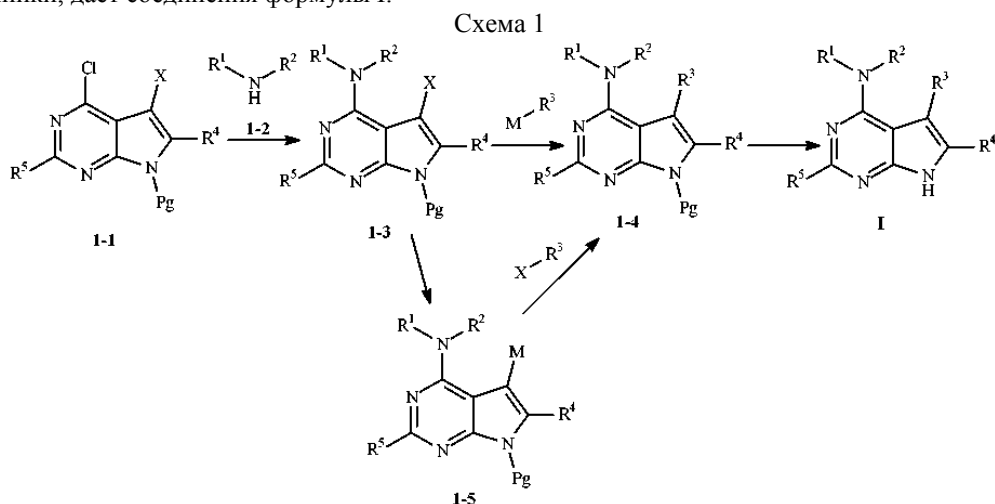


Схема 2 также относится к получению соединений формулы I. Ссылаясь на схему 2 соединения формулы I могут быть получены с использованием химических трансформаций, аналогичных описанным на схеме 1, но с другим порядком осуществления стадий. Соединение формулы 1-1 (как на схеме 1) можно превратить в соединение формулы 2-1 либо непосредственно, либо после превращения в соединение формулы 2-2, используя способы, аналогичные описанным на схеме 1. Соединение формулы 2-1 может быть затем подвергнуто сочетанию с соединением формулы 1-2, как на схеме 1, с получением соединения формулы 1-4. Используемые условия сочетания могут быть аналогичными описанным для получения соединения формулы 1-3 на схеме 1.

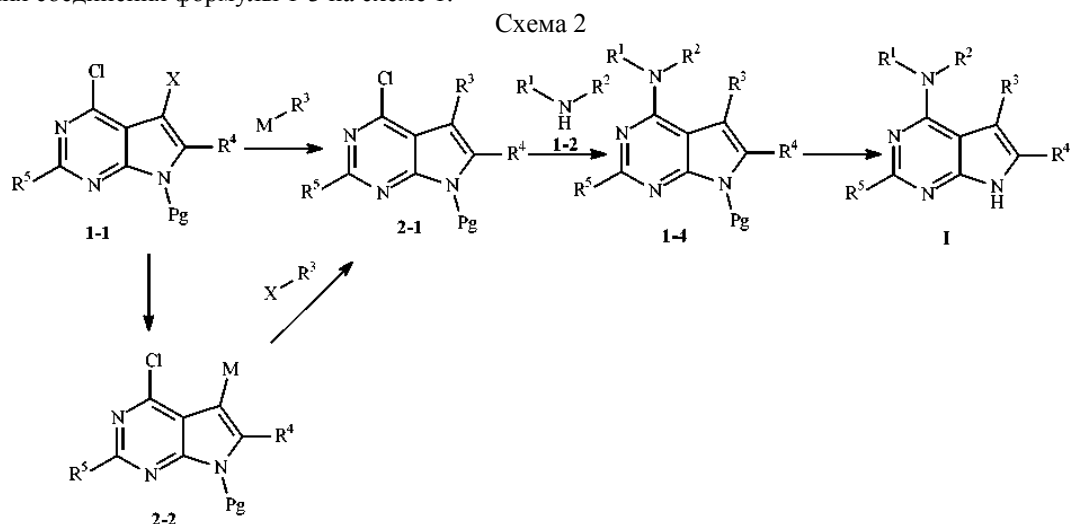


Схема 3 относится к получению соединения формулы 1-1. Ссылаясь на схему 3 соединения формулы 3-1 имеются в продаже или могут быть получены описанными здесь способами или другими способами, хорошо известными специалистам в данной области техники. Соединение формулы 3-1 может быть обработано сильным основанием, и промежуточное соединение затем может быть подвергнуто взаимодействию с электрофилом с получением соединения формулы 1-1. Примеры подходящих реакционных условий для взаимодействия включают смешивание соединения формулы 3-1 с подходящим основанием, таким как диизопропиламид лития, в подходящем реакционном растворителе, таком как тетрагидрофуран, с последующим добавлением электрофила, такого как алкилиодид или бромид. Подходящие температуры для вышеописанного взаимодействия обычно составляют от -78 и 30°C. Подходящее время реакции обычно составляет от 20 мин до 48 ч. Соединение формулы 1-1 можно превратить в соединение формулы I с использованием химических способов, описанных на схемах 1 и 2.

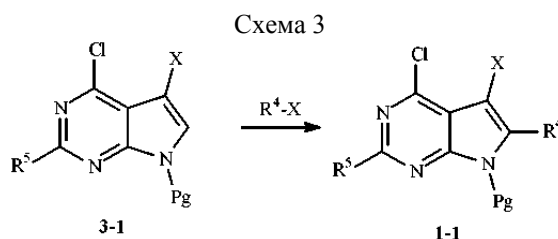
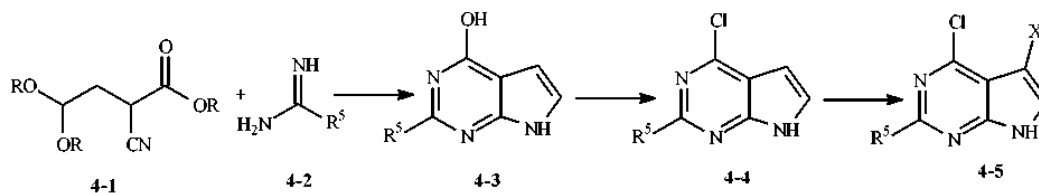


Схема 4 относится к получению соединения формулы 4-5, где X представляет собой уходящую группу, такую как Br или I. Ссылаясь на схему 4 соединения формулы 4-1 (где каждый R независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>-алкил) и формулы 4-2 имеются в продаже или могут быть получены описанными здесь способами или другими способами, хорошо известными специалистам в данной области техники.

Соединения формулы 4-3 могут быть получены путем конденсации соединения формулы 4-1 с соединением формулы 4-2, например посредством нагревания соединения формулы 4-1 и соединения формулы 4-2 в присутствии основания, такого как метоксид натрия, в подходящем растворителе, таком как этанол, при температурах в интервале от 50 до 100°C. Подходящее время реакции обычно составляет от 1 до 24 ч. Соединение формулы 4-3 можно превратить в соединение формулы 4-4 путем обработки хлорирующим агентом, таким как оксихлорид фосфора, либо в присутствии подходящего растворителя, либо неразбавленным, при температуре в интервале от 70 до 120°C и времени реакции от 1 до 24 ч. Соединение формулы 4-4 может быть затем обработано подходящим галогенирующим агентом, таким как N-йодсукцинимид, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, с получением соединения формулы 4-5. Подходящие температуры реакции находятся в интервале от 0 до 50°C, и подходящее время реакции обычно составляет от 30 мин до 24 ч. Соединение формулы 4-5 может быть защищено (а именно, азот в пиррольном кольце защищен) способами, хорошо известными в данной области техники, и затем соответствующее защищенное соединение может быть превращено в соединение формулы I с использованием химических способов, описанных на схемах 1, 2 и 3.

Схема 4



### Экспериментальные методики и рабочие примеры

Ниже проиллюстрирован синтез различных соединений по настоящему изобретению. Дополнительные соединения в пределах объема данного изобретения могут быть получены с использованием способов, проиллюстрированных в этих примерах, либо в отдельности, либо в сочетании с методиками, в общем известными в данной области техники.

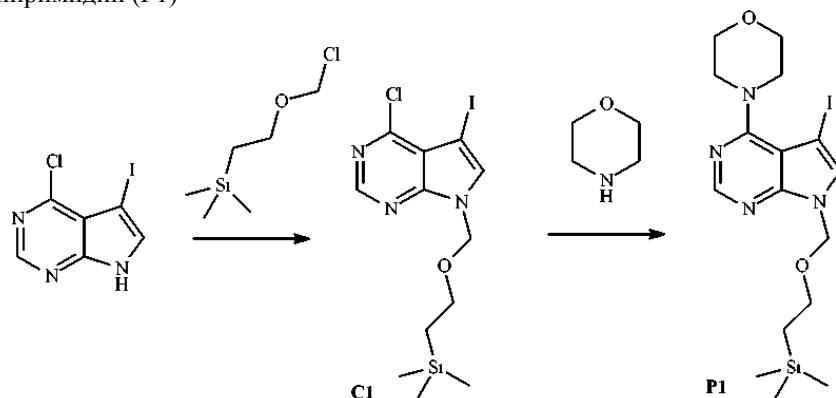
Эксперименты в целом осуществляли в атмосфере инертного газа (азота или аргона), особенно в случаях использования чувствительных к кислороду или влажности реагентов или промежуточных соединений. Имеющиеся в продаже растворители и реагенты в общем использовали без дополнительной очистки, включая безводные растворители, где подходит. В некоторых случаях использовали Sure-Seal™ продукты от Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin. В других случаях имеющиеся в продаже растворители пропускали через колонки, упакованные с 4 Å молекулярными ситами, до достижения следующих стандартов контроля качества (QC) для воды: а) <100 м.д. для дихлорметана, толуола, N,N-диметилформамида и тетрагидрофурана; б) <180 м.д. для метанола, этанола, 1,4-диоксана и диизопропиламина. Для очень чувствительных реакций растворители дополнительно обрабатывали металлическим натрием, гидридом кальция или молекулярными ситами и дистиллировали прямо перед применением.

Продукты в общем сушили под вакуумом, а затем осуществляли дополнительные реакции или подвергали биологическому тестированию. Данные масс-спектрометрии записывали на оборудовании для жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (ЖХ-МС), химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД) или газовой хроматографии/масс-спектроскопии (ГХ-МС). Данные химических сдвигов для ядерного магнитного резонанса (ЯМР) выражены в миллионных долях (м.д.,  $\delta$ ) относительно остаточных пиков от использованных дейтерированных растворителей.

Для стандартных методик синтеза в других примерах или способах условиями реакций (продолжительность реакций и температура) можно варьировать. В общем, после взаимодействий осуществляют тонкослойную хроматографию или масс-спектрометрию и подвергают обработке, где подходит. Очистки можно варьировать между экспериментами: в общем, используемые растворители и соотношения растворителей для элюентов/градиентов выбирали с получением подходящих значений R<sub>f</sub> или времени

удерживания.

Подготовительный пример P1. 5-Йод-4-(морфолин-4-ил)-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*] пиримидин (P1)



Стадия 1. Синтез 4-хлор-5-йод-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (C1).

Раствор 4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (9,8 г, 35 ммоль) в тетрагидрофуране (250 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали гидридом натрия (60% в масле, 1,54 г, 38,5 ммоль) в трех порциях. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 1 ч добавляли по каплям 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (6,4 г, 38 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида натрия (250 мл) и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле (элюент 10:1 петroleйный эфир/этилацетат) дала продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 8 г, 20 ммоль, 57%.

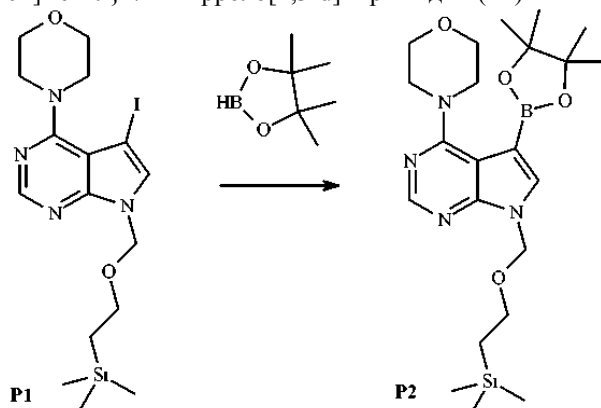
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.69 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.51 (t, J=8 Гц, 2H), 0.82 (t, J=8 Гц, 2H), -0.10 (s, 9H).

Стадия 2. Синтез 5-йод-4-(морфолин-4-ил)-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (P1).

К раствору 4-хлор-5-йод-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (C1) (10,5 г, 25,6 ммоль) в *n*-бутаноле (300 мл) добавляли морфолин (2,45 г, 28,1 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (6,63 г, 51,3 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли водную соляную кислоту (0,1 М, 100 мл) и полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой (20 мл) и сушили под вакуумом с получением продукта в виде желтого твердого вещества. Выход: 8,0 г, 17 ммоль, 66% ЖХ-МС *m/z* 461,2 [M+H<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.39 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.80-3.86 (m, 4H), 3.46-3.53 (m, 6H), 0.77-0.84 (m, 2H), -0.10 (s, 9H).

Подготовительный пример P2. 4-(Морфолин-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (P2)

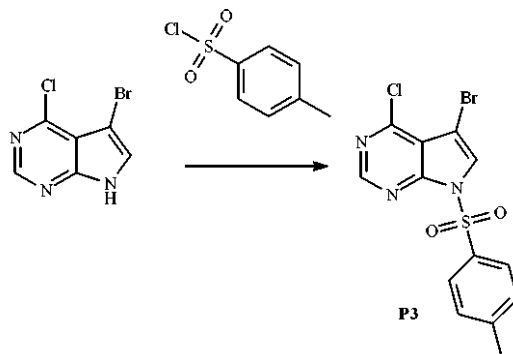


К раствору 5-йод-4-(морфолин-4-ил)-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (P1) (500 мг, 1,09 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (543 мг, 4,24 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (99,7 мг, 0,109 ммоль), триэтиламин (439 мг, 4,34 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos, 51,8 мг, 0,109 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), су-

шили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 30% этилацетата в петролейном эфире) дала продукт в виде желтого масла. Выход: 415 мг, 0,901 ммоль, 83%. ЖХ-МС  $m/z$  461,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.45 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.87-3.93 (m, 4H), 3.68-3.74 (m, 4H), 3.49-3.56 (m, 2H), 1.35 (s, 12H), 0.87-0.93 (m, 2H), -0.06 (s, 9H).

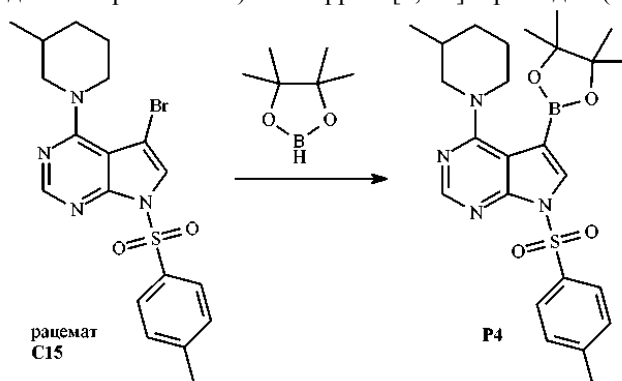
Подготовительный пример Р3. 5-Бром-4-хлор-7-[(4-метилфенил)сульфонил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (Р3)



4-Метилбензолсульфонилхлорид (5,21 г, 27,3 ммоль) добавляли к суспензии 5-бром-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (6,34 г, 27,3 ммоль) в ацетоне (70 мл). После добавления водного раствора гидроксида натрия (1,11 г, 27,8 ммоль в 15 мл воды) реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь затем разбавляли водой (125 мл), перемешивали в течение 10 мин и фильтровали. Собранное твердое вещество промывали водой с получением продукта в виде твердого вещества. Выход: 8,88 г, 23,0 ммоль, 84%. ЖХ-МС  $m/z$  385,9, 387,9, 389,8  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.84 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.06 (br d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H), 2.37 (br s, 3H).

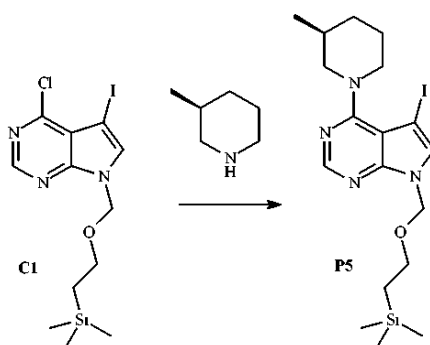
Подготовительный пример Р4. 7-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-(3-метилпиперидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (Р4)



5-Бром-7-[(4-метилфенил)сульфонил]-4-(3-метилпиперидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (рацемический вариант C15, см. пример 7) (1,44 г, 3,20 ммоль) добавляли к раствору триэтиламина (1,3 г, 13 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл). Затем медленно добавляли 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,64 г, 12,8 ммоль) и смесь дегазировали барботированием через нее азота в течение 5 мин. Затем вводили 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos, 137 мг, 0,287 ммоль) и трис(дибензильденацетон)дипалладий(0) (146 мг, 0,160 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 18 ч. После охлаждения смесь фильтровали через вату и фильтрат концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0 до 75% этилацетата в гептане) дала продукт в виде твердого вещества. Выход: 1,25 г, 2,52 ммоль, 79%.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.41 (s, 1H), 8.10 (br d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.30 (br d,  $J=8,6$  Гц, 2H), 4.28 (br d,  $J=13$  Гц, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 2.99 (ddd,  $J=13, 11, 4$  Гц, 1H), 2.70 (dd,  $J=12,9, 10,9$  Гц, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 4H), 1.35 (s, 12H), 0.88 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H).

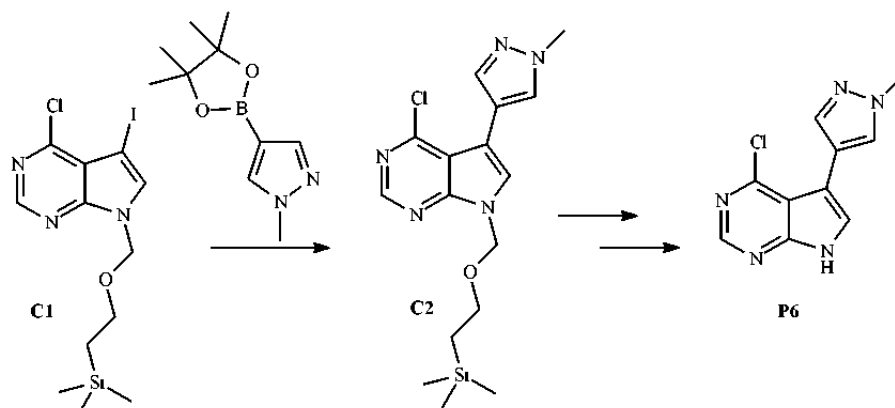
Подготовительный пример Р5. 5-Йод-4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7-{[2-(триметилсилил) этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (Р5)



4-Хлор-5-йод-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (C1) превращали в продукт, используя способ, описанный для синтеза 5-бром-7-[(4-метилфенил)сульфонил]-4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (C15) в примере 7. Выход: 7,38 г, 15,6 ммоль, 80%. ЖХ-МС  $m/z$  473,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.42 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.06-4.17 (m, 2H), 3.50-3.57 (m, 2H), 2.91 (ddd,  $J=12,6, 11,5, 3,5$  Гц, 1H), 2.58 (dd,  $J=12,6, 10,8$  Гц, 1H), 1.95-2.07 (m, 1H), 1.76-1.95 (m, 3H), 1.11-1.23 (m, 1H), 0.96 (d,  $J=6,8$  Гц, 3H), 0.88-0.94 (m, 2H), -0.04 (s, 9H).

Подготовительный пример Р6. 4-Хлор-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (Р6)



Стадия 1. Синтез 4-хлор-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (C2).

К раствору 4-хлор-5-йод-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (C1) (4,1 г, 10 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (2,1 г, 10 ммоль) и карбоната калия (2,8 г, 20 ммоль) в водном 1,4-диоксане добавляли дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (350 мг, 0,50 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и продували азотом; эту методику осуществляли полностью три раза. После кипячения с обратным холодильником в течение 18 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (градиент: от 0 до 10% этилацетата в петролейном эфире) дала продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 2,0 г, 5,5 ммоль, 55%.

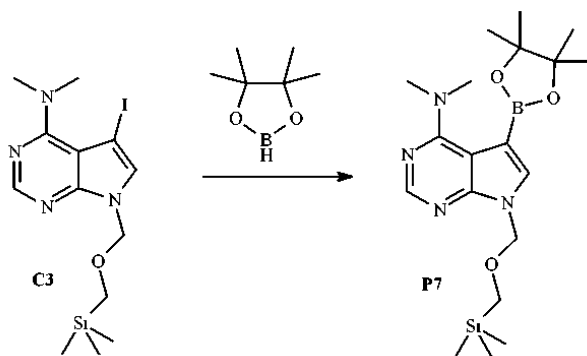
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.66 (s, 1H), 7.68 (d,  $J=0,5$  Гц, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.54-3.59 (m, 2H), 0.91-0.97 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).

Стадия 2. Синтез 4-хлор-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (Р6).

4-Хлор-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (C2) превращали в продукт, используя способ, описанный для синтеза 3-[6-метил-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-бензонитрила (2) в примере 2. В этом случае продукт, полученный в виде желтого твердого вещества, очищали перекристаллизацией из этилацетата, а не посредством препаративной ВЭЖХ. Выход: 1,0 г, 4,3 ммоль, 43% за две стадии. ЖХ-МС  $m/z$  234,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12.66 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7.63 (d,  $J=0,7$  Гц, 1H), 3.89 (s, 3H).

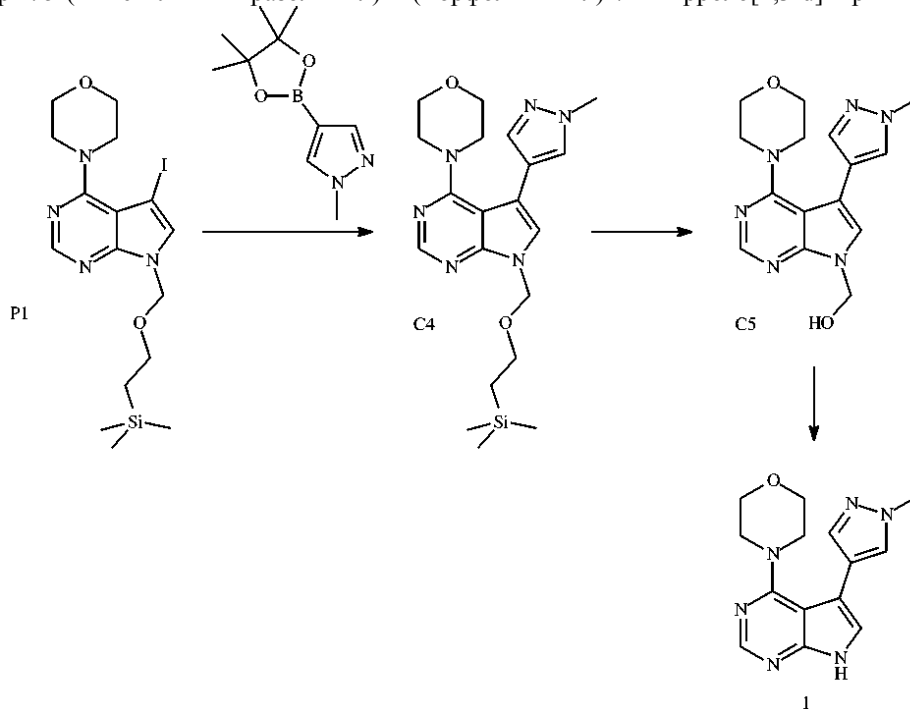
Подготовительный пример Р7. N,N-Диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (Р7)



5-Йод-N,N-диметил-7-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин [C3] получен из 4-хлор-5-йод-7-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (C1) согласно способу, описанному для синтеза 3-[4-(диметиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила (5) в примере 5] превращали в продукт согласно способу, описанному для синтеза 4-(морфолин-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (P2) в подготовительном примере P2. Продукт получали в виде желтого твердого вещества. Выход: 342 мг, 0,817 ммоль, 69%. ЖХ-МС  $m/z$  419,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.49-3.57 (m, 2H), 3.25 (s, 6H), 1.36 (s, 12H), 0.86-0.94 (m, 2H), -0.06 (s, 9H).

Пример 1. 5-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (1)



Стадия 1. Синтез 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (C4).

К раствору 5-йод-4-(морфолин-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (P1) (500 мг, 1,1 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (272 мг, 1,31 ммоль) в смеси этанола и воды (4:1, 10 мл) добавляли дихлор-бис(трифенилфосфин)палладий(II) (41 мг, 58 мкмоль) и карбонат калия (447 мг, 3,23 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и продували азотом; эту процедуру проводили в общей сложности три раза. Смесь затем нагревали при 100°C в течение 18 ч. После концентрирования в вакууме остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: смесь 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта в виде желтого твердого вещества. Выход: 200 мг, 0,48 ммоль, 44%.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.39 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.50-3.58 (m, 6H), 3.20-3.27 (m, 4H), 0.83 (dd,  $J=8,0, 7,9$  Гц, 2H), 0.09 (s, 9H).

Стадия 2. Синтез [5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метанола (C5).

Раствор 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (C4) (200 мг, 0,48 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) перемешивали



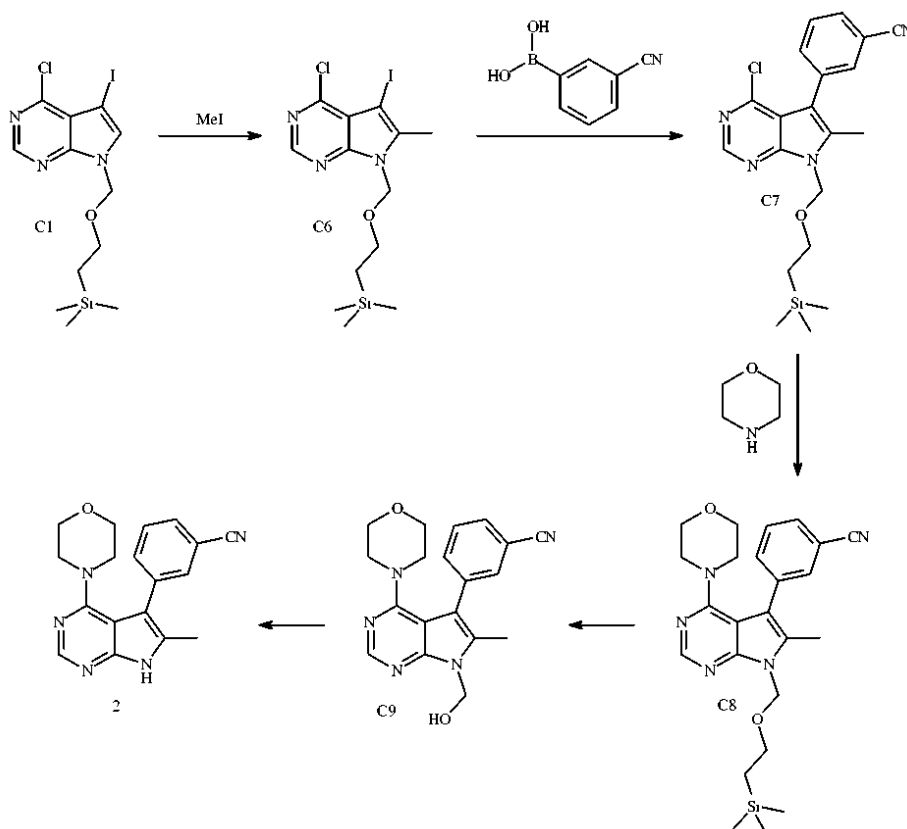
при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. Синтез 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (1).

Раствор [5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил]метанола (C5) (материал с предыдущей стадии, не более 0,48 ммоль) в метаноле (5 мл) довели до величины pH более 12 посредством добавления твердого карбоната калия. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agella Venusil ASB C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,225%-ная муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; элюент: 13% В) получали продукт в виде желтого твердого вещества. Выход за две стадии: 90 мг, 0,32 ммоль, 67%. ЖХ-МС  $m/z$  285,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.96 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.53-3.59 (m, 4H), 3.45-3.51 (m, 4H).

Пример 2. 3-[6-Метил-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрил (2)



Стадия 1. Синтез 4-хлор-5-йод-6-метил-7-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (C6).

К раствору 4-хлор-5-йод-7-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (C1) (15,0 г, 36,6 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) при  $-78^\circ C$  добавляли диизопропиламид лития (2 М раствор в смеси гептан/тетрагидрофуран/этилбензол, 183 мл, 366 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при  $-20^\circ C$  в течение 2 ч, затем снова охлаждали до  $-78^\circ C$ . При  $-78^\circ C$  добавляли йодметан (52,1 г, 367 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при  $-20^\circ C$  в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 500$  мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством хроматографии на силикагеле (элюент: смесь 10:1 петролейный эфир/этилацетат) получали продукт в виде желтого масла. Выход: 10 г, 24 ммоль, 66%. ЖХ-МС  $m/z$  424,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.48-3.54 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 0.88-0.95 (m, 2H), 0.05 (s, 9H).

Стадия 2. Синтез 3-(4-хлор-6-метил-7-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)бензонитрила (C7).

К раствору 4-хлор-5-йод-6-метил-7-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (C6) (300 мг, 0,71 ммоль) и (3-цианофенил)бороновой кислоты (104 мг, 0,708 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтана и воды (5:1, 10 мл) добавляли карбонат калия (193 мг, 1,40 ммоль) и [1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (17 мг, 23 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали и продували азотом; эту процедуру осуществляли в общей сложности три раза. После нагревания с обратным холодильником в течение 18 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 20% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде желтого масла. Выход: 140 мг, 0,351 ммоль, 50%. ЖХ-МС  $m/z$  399,2  $[M+H]^+$ .

Стадия 3. Синтез 3-[6-метил-4-(морфолин-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила (C8).

К раствору 3-(4-хлор-6-метил-7-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)бензонитрила (C7) (140 мг, 0,351 ммоль) в *n*-бутаноле (5 мл) добавляли морфолин (30,6 мг, 0,351 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (90,9 мг, 0,703 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества. Выход: 125 мг, 0,278 ммоль, 79%. ЖХ-МС  $m/z$  450,3  $[M+H]^+$ .

Стадия 4. Синтез 3-[7-(гидроксиметил)-6-метил-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила (C9).

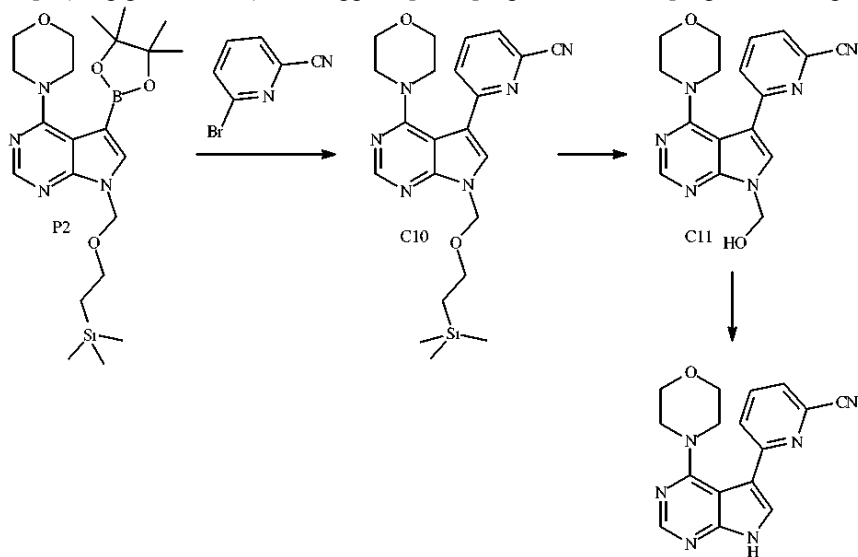
Раствор 3-[6-метил-4-(морфолин-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила (C8) (125 мг, 0,278 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (125 мг). Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС  $m/z$  349,9  $[M+H]^+$ .

Стадия 5. Синтез 3-[6-метил-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила (2).

Раствор 3-[7-(гидроксиметил)-6-метил-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила (C9) (с предыдущей стадии, 125 мг, не более 0,278 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) довели до величины pH более 11 посредством добавления твердого карбоната калия. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме; в результате очистки посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Boston Symmetrix ODS-H, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,225%-ная муравьиная кислота в воде, подвижная фаза В ацетонитрил, градиент от 19% до 39% В) получали продукт в виде желтого твердого вещества. Выход 54 мг, 0,17 ммоль, 61% за две стадии ЖХ-МС  $m/z$  319,9  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12.17 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.65-7.74 (m, 2H), 3.27-3.33 (m, 4H), 2.98-3.06 (m, 4H), 2.36 (s, 3H).

Пример 3. 6-[4-(Морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]пиридин-2-карбонитрил (3)



3

Стадия 1. Синтез 6-[4-(морфолин-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]пиридин-2-карбонитрила (C10).

К раствору 6-бромпиридин-2-карбонитрила (80 мг, 0,44 ммоль) и 4-(морфолин-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (P2) (241 мг, 0,523 ммоль) в 1,4-диоксане (2,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (51 мг, 44 мкмоль) и карбонат натрия (140 мг, 1,32 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C под воздействием микроволнового излучения в течение 15 мин, затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои

промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме; в результате очистки посредством препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: смесь 1:1 петролейный эфир/этилацетат) получали продукт в виде коричневого масла. Выход: 110 мг, 0,252 ммоль, 57%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52 (s, 1H), 7.84-7.93 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (dd,  $J=7,0$ , 1,2 Гц, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.56-3.65 (m, 6H), 3.34-3.40 (m, 4H), 0.93 (dd,  $J=8,3$ , 8,0 Гц, 2H), 0.05 (s, 9H).

Стадия 2. Синтез 6-[7-(гидроксиметил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]пиридин-2-карбонитрила (C11).

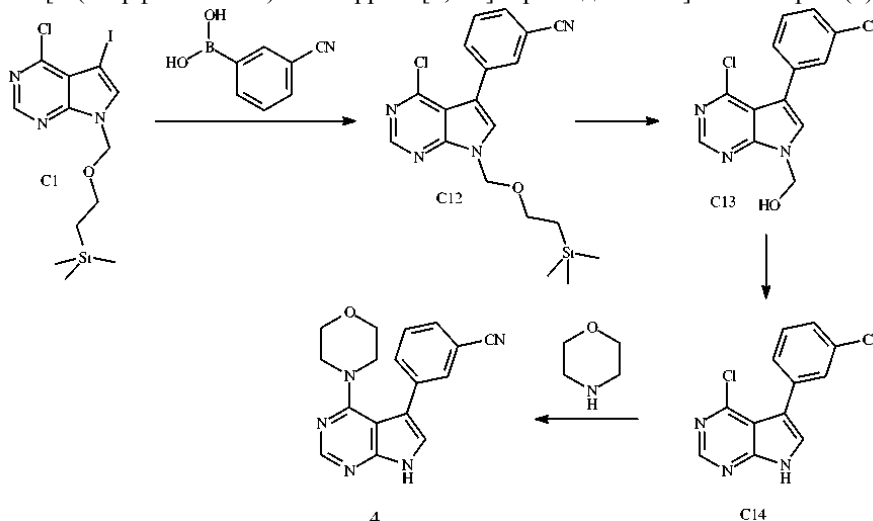
Раствор 6-[4-(морфолин-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]пиридин-2-карбонитрила (C10) (110 мг, 0,252 ммоль) в трифторуксусной кислоте (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. Синтез 6-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]пиридин-2-карбонитрила (3).

Раствор 6-[7-(гидроксиметил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]пиридин-2-карбонитрила (C11) (с предыдущей стадии, 85 мг, не более 0,25 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) доводили до величины pH более 12 посредством добавления твердого карбоната калия. Спустя 30 мин при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18, 8 мкм; подвижная фаза А: аммиак в воде, pH 10; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 10 до 50% В) получали продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 15,2 мг, 49,6 мкмоль, 20% за две стадии. ЖХ-МС  $m/z$  307,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.38 (s, 1H), 8.13 (dd,  $J=8,1$ , 7,7 Гц, 1H), 7.96 (br d,  $J=8$  Гц, 1H), 7.89 (br d,  $J=8$  Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 3.50-3.55 (m, 4H), 3.19-3.24 (m, 4H).

Пример 4. 3-[4-(Морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил (4)



Стадия 1. Синтез 3-(4-хлор-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)бензонитрила (C12).

К перемешиваемой смеси 4-хлор-5-йод-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (C1) (8,2 г, 20 ммоль), (3-цианофенил)бороновой кислоты (3,2 г, 22 ммоль) и карбоната калия (8,3 г, 60 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтана и воды (соотношение 4:1, 250 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (731 мг, 1,00 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и затем загружали азотом; эту процедуру осуществляли в общей сложности три раза. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: смесь 10:1 петролейный эфир/этилацетат) получали продукт в виде желтого масла. Выход: 5,0 г, 12 ммоль, 60%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.75 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00-8.02 (m, 1H), 7.84-7.92 (m, 2H), 7.68 (dd,  $J=7,8$ , 7,8 Гц, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.60 (dd,  $J=8,0$ , 8,0 Гц, 2H), 0.86 (dd,  $J=8,0$ , 8,0 Гц, 2H), -0.08 (s, 9H).

Стадия 2. Синтез 3-[4-хлор-7-(гидроксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила (C13).

Раствор 3-(4-хлор-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)бензонитрила (C12) (3,8 г, 9,9 ммоль) в трифторуксусной кислоте (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением продукта

(4 г, выход более 100 мас.%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. Синтез 3-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)бензонитрила (C14).

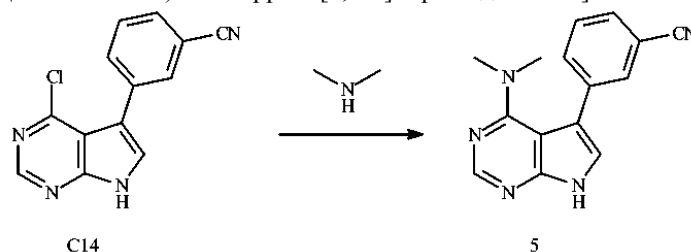
Раствор 3-[4-хлор-7-(гидроксиметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила (C13) (4 г с предыдущей стадии, не более 9,9 ммоль) в метаноле (100 мл) доводили до величины pH более 12 посредством добавления твердого карбоната калия. Растворитель удаляли в вакууме и остаток смешивали с водой (100 мл). Полученное твердое вещество выделяли посредством фильтрования и промывали водой, получая продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 1,3 г, 5,1 ммоль, 52% за две стадии. ЖХ-МС  $m/z$  255,0  $[M+H]^+$ .

Стадия 4. Синтез 3-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила (4).

Морфолин (871 мг, 10 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (2,6 г, 20 ммоль) добавляли к раствору 3-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)бензонитрила (C14) (2,5 г, 9,8 ммоль) в *n*-бутаноле (100 мл) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворители удаляли в вакууме и остаток очищали, используя хроматографию на силикагеле (элюент: смесь 1:1 этилацетат/петролейный эфир). В результате последующей перекристаллизации из этилацетата и трет-бутилметилового эфира получали продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 770 мг, 2,52 ммоль, 26%. ЖХ-МС  $m/z$  306,0  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.34 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.99-8.02 (m, 1H), 7.89 (br d,  $J=8$  Гц, 1H), 7.76 (br d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (dd,  $J=7,8$ , 7,8 Гц, 1H), 3.44-3.50 (m, 4H), 3.11-3.17 (m, 4H).

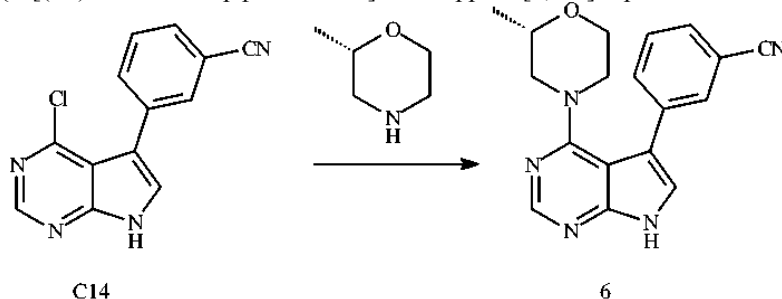
Пример 5. 3-[4-(Диметиламино)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрил (5)



Смесь 3-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)бензонитрила (C14) (157 мг, 0,616 ммоль), диметиламина (189 мг, 4,19 ммоль) и триэтиламина (182 мг, 1,80 ммоль) в *n*-бутаноле (12 мл) нагревали под действием микроволнового излучения при 150°C в течение 25 мин. После концентрирования в вакууме остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18, 8 мкм; подвижная фаза А: аммиак в воде, pH 10; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 25 до 65% В) с получением продукта в виде белого твердого вещества. Выход: 72,1 мг, 0,274 ммоль, 44%. ЖХ-МС  $m/z$  263,8  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.15 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.78 (br d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7.73 (br d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7.62 (br dd,  $J=8,0$ , 7,8 Гц, 1H), 7.57 (br s, 1H), 2.73 (s, 6H).

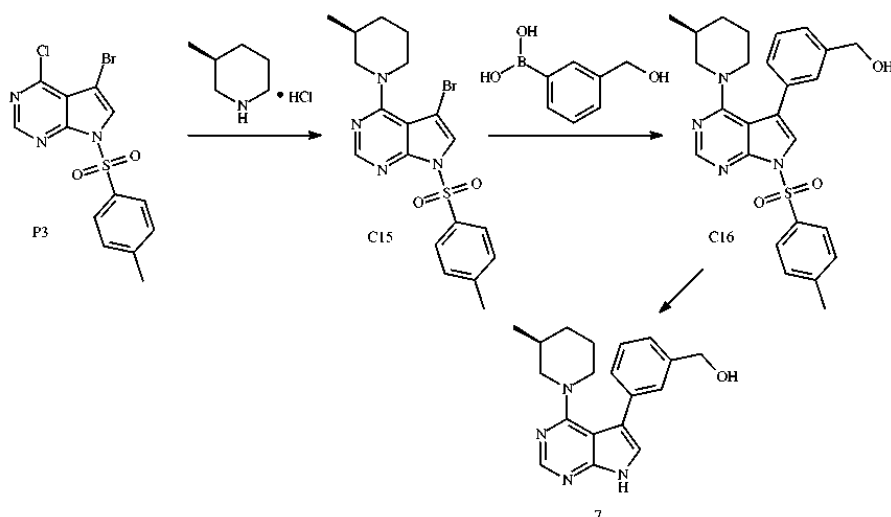
Пример 6. 3-{4-[(2S)-2-Метилморфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}бензонитрил (6)



К раствору 3-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)бензонитрила (C14) (100 мг, 0,393 ммоль) и (2S)-2-метилморфолина (54 мг, 0,53 ммоль) в *n*-бутаноле (20 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (152 мг, 1,18 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме; в результате очистки посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18, 8 мкм; подвижная фаза А: аммиак в воде, pH 10; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 27 до 47% В) получали продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 17,5 мг, 54,8 мкмоль, 14%. ЖХ-МС  $m/z$  320,2  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$ )  $\delta$  10.71 (br s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 7.73-7.89 (m, 2H), 7.51-7.69 (m, 2H), 7.28 (s, 1H, предполагаемый; частично скрыт пиком растворителя), 3.56-3.77 (m, 3H), 3.39-3.54 (m, 2H), 2.86-2.98 (m, 1H), 2.53-2.65 (m, 1H), 0.93-1.03 (m, 3H).

Пример 7. (3-{4-[(3S)-3-Метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил}фенил)метанол (7)



Стадия 1. Синтез 5-бром-7-[(4-метилфенил)сульфонил]-4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пириимидина (C15).

5-Бром-4-хлор-7-[(4-метилфенил)сульфонил]-7Н-пирроло[2,3-d]пириимидин (P3) подвергали взаимодействию с гидрохлоридной солью (3S)-3-метилпиперидина в соответствии со способом, описанным для получения 3-{4-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-5-ил}бензонитрила (6) в примере 6. В этом случае очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле (элюент: смесь 5:1 петролейный эфир/этилацетат), получая продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 4,3 г, 9,6 ммоль, 92%.

Стадия 2. Синтез (3-{7-[(4-метилфенил)сульфонил]-4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-5-ил}фенил)метанола (C16).

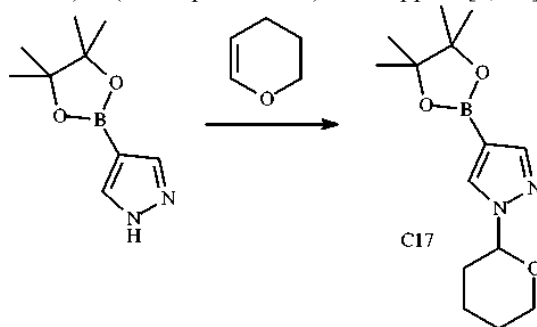
Смесь 5-бром-7-[(4-метилфенил)сульфонил]-4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пириимидина (C15) (0,225 г, 0,501 ммоль), [3-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислоты (0,104 г, 0,684 ммоль), карбоната натрия (0,159 г, 1,50 ммоль) и дихлорбис(трифенилфосфин)палладия(II) (36 мг, 51 мкмоль) в ацетонитриле (2 мл) и воде (2 мл) нагревали до 150°C под воздействием микроволнового излучения в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением продукта (0,35 г, более 100%), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

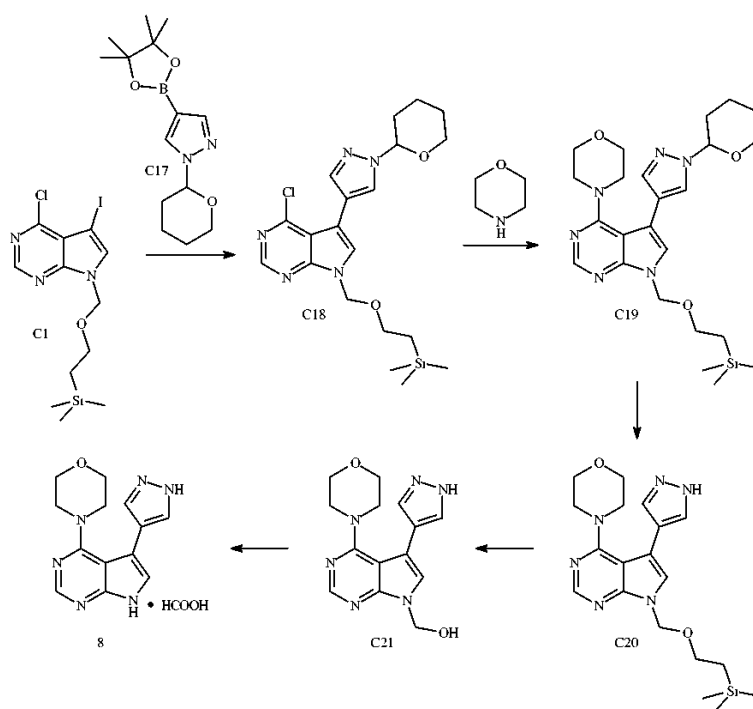
Стадия 3. Синтез (3-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-5-ил}фенил)метанола (7).

К перемешиваемому раствору (3-{7-[(4-метилфенил)сульфонил]-4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-5-ил}фенил)метанола (C16) с предыдущей стадии (менее 0,50 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (0,42 г, 10 ммоль) и воду (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После концентрирования в вакууме остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge; подвижная фаза А: 0,1%-ный аммиак в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 44 до 60% В) с получением продукта в виде белого твердого вещества. Выход: 130 мг, 0,403 ммоль, 80% за две стадии. ЖХ-МС  $m/z$  323,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.24 (s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.30 (br d,  $J=6$  Гц, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.89 (br d,  $J=13$  Гц, 1H), 3.79 (br d,  $J=12$  Гц, 1H), 2.58-2.69 (m, 1H), 2.27 (dd,  $J=12,0, 11,0$  Гц, 1H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.30-1.52 (m, 3H), 0.87-1.01 (m, 1H), 0.60 (d,  $J=6,5$  Гц, 3H).

Пример 8. 4-(Морфолин-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пириимидин, соль формиат (8)





Стадия 1. Синтез 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (C17).

3,4-Дигидро-2H-пиран (5,6 г, 67 ммоль) и трифторуксусную кислоту (1,17 г, 10,3 ммоль) добавляли к раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (10,0 г, 51,5 ммоль) в толуоле (200 мл) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между этилацетатом (200 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате хроматографии на силикагеле (градиент: от 10 до 50% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 13,4 г, 48,2 ммоль, 94%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.41 (dd, J=9,5, 2,5 Гц, 1H), 4.01-4.08 (m, 1H), 3.65-3.74 (m, 1H), 1.98-2.18 (m, 3H), 1.6-1.76 (m, 3H), 1.32 (s, 12H).

Стадия 2. Синтез 4-хлор-5-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (C18).

Смесь 4-хлор-5-йод-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (C1) (2,0 г, 4,9 ммоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (C17) (1,91 г, 6,87 ммоль), фосфата калия (4,0 г, 19 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,10 г, 87 мкмоль) несколько раз дегазировали азотом и облучали в микроволновой установке для синтеза при 130°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (400 мл) и водой (60 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате хроматографии на силикагеле (градиент: от 10 до 80% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде коричневого масла. Выход: 1,33 г, 3,06 ммоль, 62%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.46 (dd, J=9,4, 2,9 Гц, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 3.71-3.79 (m, 1H), 3.57 (dd, J=8,3, 8,0 Гц, 2H), 2.04-2.24 (m, 3H), 1.61-1.79 (m, 3H), 0.94 (dd, J=8,3, 8,3 Гц, 2H), -0.03 (s, 9H).

Стадия 3. Синтез 4-(морфолин-4-ил)-5-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (C19).

Раствор 4-хлор-5-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (C18) (3,3 г, 7,6 ммоль), морфолина (0,99 г, 11 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (6 мл, 34 ммоль) в н-бутаноле (15 мл) облучали в микроволновой установке для синтеза при 100°C в течение 30 мин. После удаления растворителей в вакууме остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 10 до 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением продукта в виде коричневого масла. Выход: 2,6 г, 5,4 ммоль, 71%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.44 (dd, J=6,5, 6,0 Гц, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 3.71-3.79 (m, 1H), 3.62-3.67 (m, 4H), 3.58 (dd, J=8,5, 8,0 Гц, 2H), 3.33-

3.39 (m, 4H), 2.06-2.19 (m, 3H), 1.62-1.79 (m, 3H), 0.93 (dd,  $J=8,5, 7,5$  Гц, 2H), -0.04 (s, 9H).

Стадия 4. Синтез 4-(морфолин-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиридина (C20).

К раствору 4-(морфолин-4-ил)-5-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиридина (C19) (4,0 г, 8,2 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 М, 100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем вливали в смесь этилацетата (300 мл) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (300 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×300 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 10 до 80% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде желтого масла. Выход: 2,18 г, 5,44 ммоль, 66%. ЖХ-МС  $m/z$  401,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.51 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.56-3.66 (m, 6H), 3.34-3.40 (m, 4H), 0.91-0.98 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).

Стадия 5. Синтез [4-(морфолин-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил]метанола (C21).

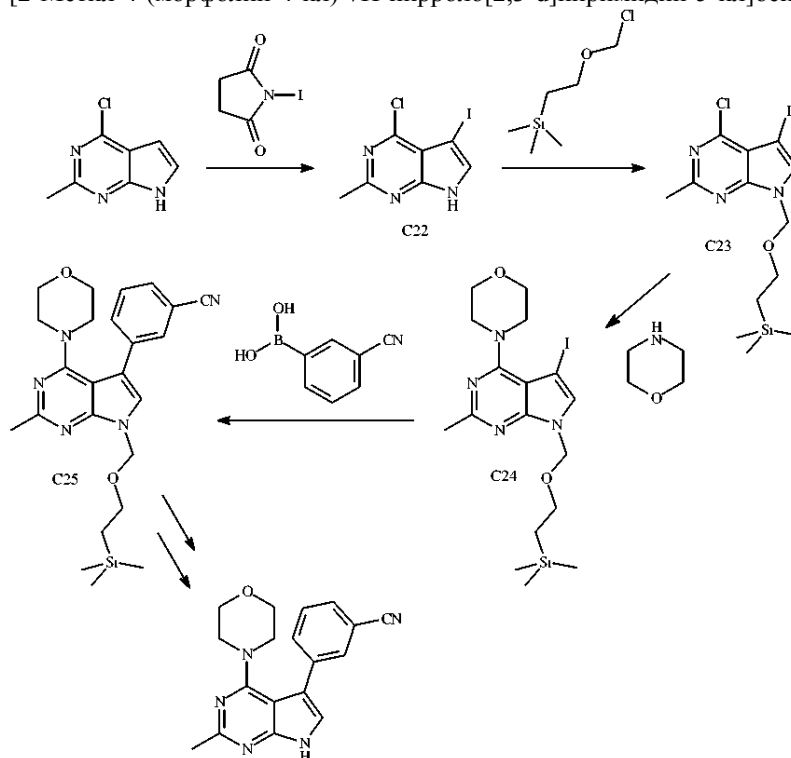
4-(Морфолин-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиридин (C20) (0,13 г, 0,32 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В результате удаления растворителя в вакууме получали продукт (100 мг) в виде коричневого твердого вещества; его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС  $m/z$  301,2  $[M+H]^+$ .

Стадия 6. Синтез 4-(морфолин-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиридина, соли формиат (8).

К раствору [4-(морфолин-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил]метанола (C21) (с предыдущей стадии, 0,10 г, не более 0,32 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли карбонат калия (0,34 г, 2,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме; в результате очистки посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: DIKMA Diamonsil(2) C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,225%-ная муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 0 до 17% В) получали продукт в виде бледного твердого вещества. Выход: 36 мг, 0,11 ммоль, 34% за 2 стадии. ЖХ-МС  $m/z$  271,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10.72 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 3.60-3.67 (m, 4H), 3.41-3.48 (m, 4H).

Пример 9. 3-[2-Метил-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиридин-5-ил]бензонитрил (9)



Стадия 1. Синтез 4-хлор-5-йод-2-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (C22).

К раствору 4-хлор-2-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (400 мг, 2,4 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли N-йодсукцинимид (537 мг, 2,39 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем промывали водным раствором сульфита натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде коричневого твердого вещества. Выход: 330 мг, 1,12 ммоль, 47%. ЖХ-МС  $m/z$  293,8  $[M+H]^+$ .

Стадия 2. Синтез 4-хлор-5-йод-2-метил-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (C23).

4-Хлор-5-йод-2-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (C22) превращали в продукт в соответствии с методом, использованным для синтеза 4-хлор-5-йод-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (C1) в подготовительном примере Р1. Продукт получали в виде желтого масла. Выход: 400 мг, 0,94 ммоль, 84%. ЖХ-МС  $m/z$  424,0  $[M+H]^+$ .

Стадия 3. Синтез 5-йод-2-метил-4-(морфолин-4-ил)-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (C24).

Продукт получали из 4-хлор-5-йод-2-метил-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (C23) в соответствии с методом, описанным для синтеза 3-{{4-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}бензонитрила (6) в примере 6. В этом случае очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением продукта в виде желтого масла. Выход: 300 мг, 0,63 ммоль, 67%. ЖХ-МС  $m/z$  475,2  $[M+H]^+$ .

Стадия 4. Синтез 3-[2-метил-4-(морфолин-4-ил)-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила (C25).

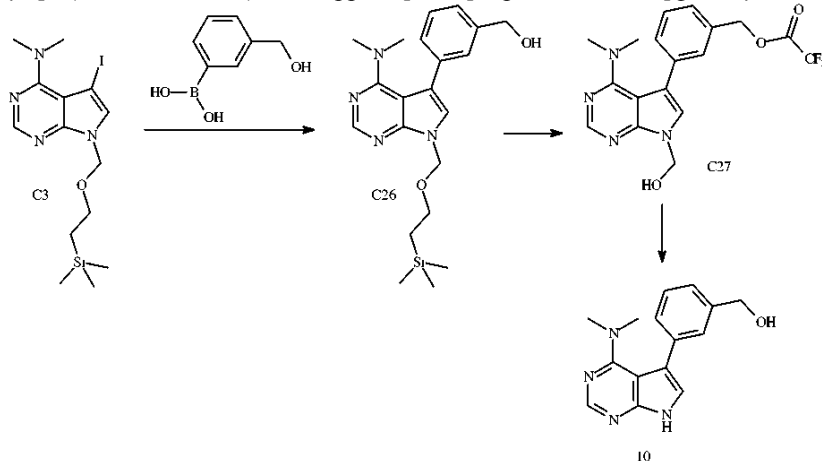
К раствору 5-йод-2-метил-4-(морфолин-4-ил)-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (C24) (100 мг, 0,21 ммоль), (3-цианопенил)бороновой кислоты (62 мг, 0,42 ммоль) и карбоната калия (100 мг, 0,72 ммоль) в смесь этанола и воды (4:1, 5 мл) добавляли дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (15 мг, 21 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали и продували азотом; эту процедуру осуществляли в общей сложности три раза. После того как реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч, ее оставляли охлаждаться и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: смесь 1:1 петролейный эфир/этилацетат) получали продукт в виде желтого масла. Выход: 52 мг, 0,12 ммоль, 57%. ЖХ-МС  $m/z$  451,3  $[M+H]^+$ .

Стадия 5. Синтез 3-[2-метил-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила (9).

3-[2-Метил-4-(морфолин-4-ил)-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил (C25) превращали в продукт, используя метод, описанный для синтеза 5-(1-метил-1Н-пирразол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (1) в примере 1. В этом случае очистку посредством препаративной ВЭЖХ осуществляли, используя колонку Phenomenex Gemini C18, 8 мкм; подвижная фаза А: аммиак в воде, pH 10; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 30 до 50% В. Продукт получали в виде белого твердого вещества. Выход: 17,3 мг, 54,2 мкмоль, 45% за 2 стадии. ЖХ-МС  $m/z$  320,1  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.91-7.93 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 3.51-3.55 (m, 4H), 3.24-3.28 (m, 4H), 2.59 (s, 3H).

Пример 10. {3-[4-(Диметиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил}метанол (10)



Стадия 1. Синтез {3-[4-(диметиламино)-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил}метанола (C26).

Раствор 5-йод-N,N-диметил-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-



амин (С3) (418 мг, 1,00 ммоль), [3-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислоты (228 мг, 1,50 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (115 мг, 0,100 ммоль) и карбоната цезия (625 мг, 1,92 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (1,5 мл) продували азотом, затем нагревали под воздействием микроволнового излучения при 120°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×60 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате хроматографии на силикагеле (градиент: от 2 до 17% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде коричневого масла. Выход: 369 мг, 0,926 ммоль, 93%. ЖХ-МС  $m/z$  399,0  $[M+H]^+$ .

Стадия 2. Синтез 3-[4-(диметиламино)-7-(гидроксиметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензилтрифторацетата (С27).

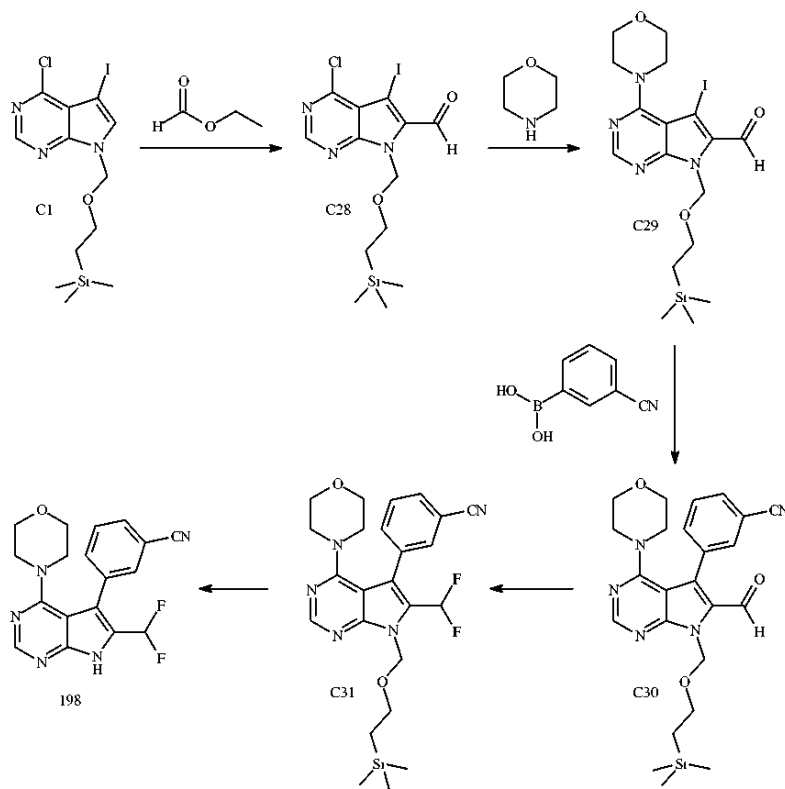
Раствор {3-[4-(диметиламино)-7-{2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]фенил}метанола (С26) (397 мг, 0,996 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением продукта (400 мг) в виде коричневого масла. Этот материал переносили непосредственно на следующую стадию. ЖХ-МС  $m/z$  395,1  $[M+H]^+$ .

Стадия 3. Синтез 3-[4-(диметиламино)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]фенил}метанола (10).

Смесь 3-[4-(диметиламино)-7-(гидроксиметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензилтрифторацетата (С27) (с предыдущей стадии, 400 мг, не более 0,996 ммоль) и карбонат калия (500 мг, 3,6 ммоль) в метаноле (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×60 мл); объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini C18, 8 мкм; подвижная фаза А: аммиак в воде, pH 10; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 21 до 33% В) получали продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 77,7 мг, 0,290 ммоль, 29% за две стадии. ЖХ-МС  $m/z$  268,9  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.83 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.84 (s, 6H).

Пример 198. 3-[6-(Дифторметил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрил (198).



Стадия 1. Синтез 4-хлор-5-йод-7-{2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбальдегида (С28).

Раствор диизопропиламина (2,9 г, 29 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) охлаждали до -78°C и обрабатывали капельным образом *n*-бутиллитием (2,5 М, 11,6 мл, 29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем охлаждали до -78°C. По каплям добавляли раствор 4-хлор-5-йод-7-{2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (С1) (8,0 г, 20 ммоль) в тетрагидрофу-

ране (10 мл) и перемешивание продолжали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. После капельного добавления раствора этилформиата (2,6 г, 35 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) к реакционной смеси при  $-78^{\circ}\text{C}$ , ее оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешиваться в течение 18 ч. Ее затем охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$  и реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (20 мл), затем экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 50$  мл).

Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате очистки посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 25% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде желтого масла. Выход: 5,0 г, 11 ммоль, 55%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.11 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.55-3.62 (m, 2H), 0.89-0.96 (m, 2H), -0.05 (s, 9H).

Стадия 2. Синтез 5-йод-4-(морфолин-4-ил)-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегида (C29).

Морфолин (1,09 г, 12,5 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,94 г, 22,7 ммоль) добавляли к раствору 4-хлор-5-йод-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегида (C28) (5,0 г, 11 ммоль) в ацетонитриле (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч, после чего ее охлаждали и концентрировали в вакууме; остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент: от 0 до 20% этилацетата в петролейном эфире) с получением продукта в виде желтого масла. Выход: 4,0 г, 8,2 ммоль, 74%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.99 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.92-3.98 (m, 4H), 3.70-3.75 (m, 4H), 3.58-3.65 (m, 2H), 0.91-0.96 (m, 2H), -0.05 (s, 9H).

Стадия 3. Синтез 3-[6-формил-4-(морфолин-4-ил)-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила (C30).

5-Йод-4-(морфолин-4-ил)-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегид (C29) превращали в продукт, используя метод, описанный для синтеза 3-(4-хлор-6-метил-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила (C7) в примере 2. Продукт получали в виде желтого твердого вещества. Выход: 1,5 г, 3,2 ммоль, 78%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.67 (br dd,  $J=8$ , 8 Гц, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.66-3.71 (m, 2H), 3.38-3.44 (m, 4H), 3.23-3.28 (m, 4H), 0.94-1.01 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).

Стадия 4. Синтез 3-[6-(диформетил)-4-(морфолин-4-ил)-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила (C31).

Раствор 3-[6-формил-4-(морфолин-4-ил)-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила (C30) (200 мг, 0,43 ммоль) и трифторида (диэтиламино)серы (276 мг, 1,71 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при  $40^{\circ}\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали; в результате очистки препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (элюент: смесь 1:1 этилацетат/петролейный эфир) получали продукт в виде желтого твердого вещества. Выход: 150 мг, 0,31 ммоль, 72%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 7.76 (ddd,  $J=7,3$ , 1,6, 1,5 Гц, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.61-7.70 (m, 2H), 6.74 (t,  $J_{\text{HF}}=52,5$  Гц, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.65-3.72 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 4H), 3.15-3.21 (m, 4H), 0.95-1.02 (m, 2H), -0.02 (s, 9H).

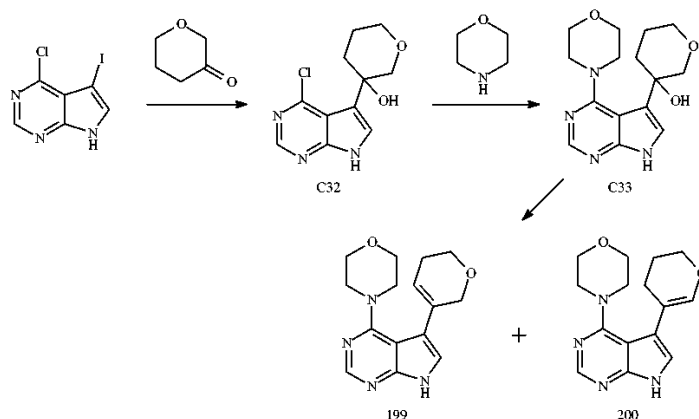
Стадия 5. Синтез 3-[6-(диформетил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила (198).

Раствор 3-[6-(диформетил)-4-(морфолин-4-ил)-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила (C31) (10 мг, 21 мкмоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой (колонок: DIKMA Diamonsil(2) C18, 5 мкм; элюент: 22%-ный ацетонитрил в воде, содержащий 0,225% муравьиной кислоты) с получением продукта в виде белого твердого вещества. Выход: 2,0 мг, 5,6 мкмоль, 27%. ЖХ-МС  $m/z$  355,9  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.06 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.92 (ddd,  $J=6,7$ , 2,1, 1,7 Гц, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.69-7.76 (m, 2H), 7.02 (t,  $J_{\text{HF}}=52,5$  Гц, 1H), 3.22-3.30 (m, 4H), 3.03-3.10 (m, 4H).

Примеры 199 и 200.

5-(5,6-Дигидро-2Н-пиран-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]-пиримидин (199) и 5-(3,4-дигидро-2Н-пиран-5-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (200)



Стадия 1. Синтез 3-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ола (C32).

К раствору 4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (1,5 г, 5,4 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М, 6,4 мл, 16,1 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч, ее обрабатывали дигидро-2Н-пиран-3(4Н)-оном (1,61 г, 16,1 ммоль), нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×30 мл); объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде желтого масла. Выход: 200 мг, 0,79 ммоль, 15%. ЖХ-МС  $m/z$  254,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

Стадия 2. Синтез 3-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]тетрагидро-2Н-пиран-3-ола (C33).

К раствору 3-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ола (C32) (200 мг, 0,79 ммоль) и морфолина (134 мг, 1,54 моль) в *n*-бутаноле (10 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (305 мг, 2,36 моль) и реакционную смесь нагревали при  $70^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. После концентрирования в вакууме и препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (колонок: Phenomenex Gemini C18, 8 мкм; подвижная фаза А: водный аммиак, pH 10; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 9 до 29% В) получали продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 180 мг, 0,59 ммоль, 75%. ЖХ-МС  $m/z$  305,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.73 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.92-4.03 (m, 4H), 3.74-3.88 (m, 4H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.15-3.24 (m, 2H), 2.07-2.16 (m, 1H), 1.88-2.06 (m, 2H), 1.57-1.68 (m, 1H).

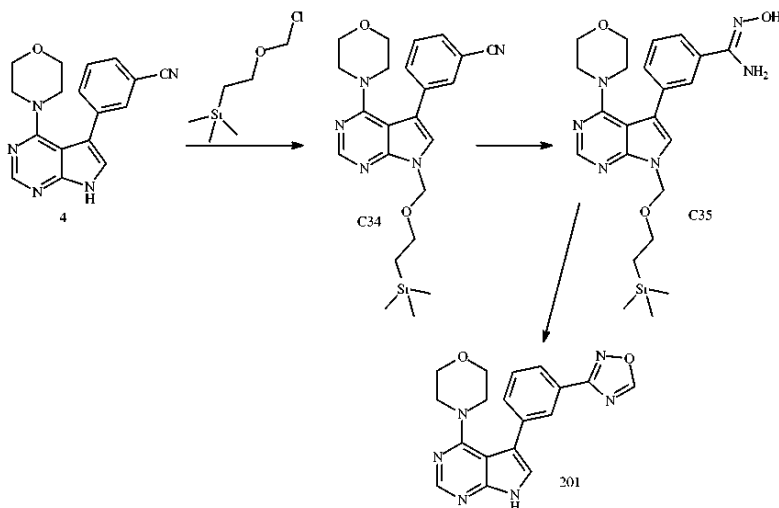
Стадия 3. Синтез 5-(5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (199) и 5-(3,4-дигидро-2Н-пиран-5-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (200).

Триэтилсилан (10 мл) и трифторуксусную кислоту (10 мл) добавляли в течение 10 мин к раствору 3-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]тетрагидро-2Н-пиран-3-ола (C33) (40 мг, 0,13 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего ее концентрировали в вакууме. В результате препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (колонок: Boston Symmetrix ODS-H, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,225% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 11 до 31% В) получали 199 в виде белого твердого вещества (выход: 11,3 мг, 39,5 мкмоль, 30%) и 200, также в виде белого твердого вещества (выход: 7,0 мг, 24 мкмоль, 18%).

199: ЖХ-МС  $m/z$  287,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.97 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.87-5.93 (m, 1H), 4.30-4.36 (m, 2H), 3.68-3.78 (m, 6H), 3.36-3.43 (m, 4H), 2.21-2.29 (m, 2H).

200: ЖХ-МС  $m/z$  287,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.83 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.92-3.97 (m, 2H), 3.69-3.76 (m, 4H), 3.40-3.46 (m, 4H), 2.29-2.36 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H).

Пример 201. 4-(Морфолин-4-ил)-5-[3-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (201)



Стадия 1. Синтез 3-[4-(морфолин-4-ил)-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил]бензонитрила (C34).

3-[4-(Морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил]бензонитрил (4) превращали в продукт, используя метод, описанный для синтеза 4-хлор-5-йод-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина (C1) в подготовительном примере P1. Продукт получали в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,90 г, 2,1 ммоль, 70%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.79 (br d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7.63 (br d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7.57 (dd,  $J=7,6, 7,6$  Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.58-3.64 (m, 2H), 3.52-3.58 (m, 4H), 3.27-3.32 (m, 4H), 0.92-0.98 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).

Стадия 2. Синтез N'-гидрокси-3-[4-(морфолин-4-ил)-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил]бензолкарбоксимидамида (C35).

Гидрохлорид гидроксиламина (278 мг, 4,00 ммоль) и карбонат натрия (318 мг, 3,00 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-[4-(морфолин-4-ил)-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил]бензонитрила (C34) (436 мг, 1,00 ммоль) в этаноле (10 мл) и воде (5 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме, вливали в воду (25 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 280 мг, 0,60 ммоль, 60%.

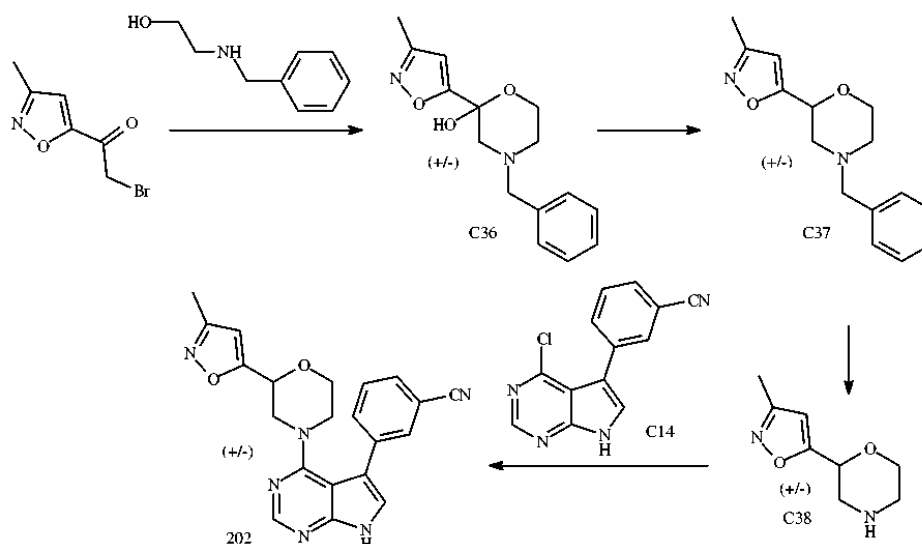
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (br d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7.53 (br d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7.46 (dd,  $J=7,6, 7,6$  Гц, 1H), 5.89 (br s, приблизительно 1.6H), 5.61 (s, 2H), 3.53-3.61 (m, 2H), 3.39-3.47 (m, 4H), 3.13-3.21 (m, 4H), 0.81-0.88 (m, 2H), -0.09 (s, 9H).

Стадия 3. Синтез 4-(морфолин-4-ил)-5-[3-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина (201).

Триэтилортоформиат (760 мг, 5,1 моль) и диэтиловый эфират трифторида бора (370 мг, 2,6 моль) добавляли к раствору N'-гидрокси-3-[4-(морфолин-4-ил)-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил]бензолкарбоксимидамида (C35) (600 мг, 1,3 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь нагревали при  $40^\circ\text{C}$  в течение 18 ч, затем вливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 25$  мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате очистки посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (колонок: Phenomenex Gemini C18, 8 мкм; подвижная фаза А: водный аммиак, pH 10; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 30 до 50% В) получали продукт в виде желтого твердого вещества. Выход: 62 мг, 0,18 ммоль, 14%. ЖХ-МС  $m/z$  349,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.77 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.98 (br d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7.82 (br d,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 3.39-3.45 (m, 4H), 3.13-3.20 (m, 4H).

Пример 202. 3-{4-[2-(3-Метил-1,2-оксазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил}бензонитрил (202)



Стадия 1. Синтез 4-бензил-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)морфолин-2-ола (C36).

Раствор 2-бром-1-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)этанона (2,50 г, 12,2 ммоль) и 2-(бензиламино)этанола (3,70 г, 24,5 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) перемешивали при 35°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали, используя хроматографию на силикагеле (градиент: от 0 до 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением продукта в виде желтого масла. Выход: 1,2 г, 4,4 ммоль, 36%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27-7.38 (m, 5H), 6.22 (s, 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.60 (AB кватер,  $J_{\text{AB}}=13,0$  Гц,  $\Delta\nu_{\text{AB}}=13,2$  Гц, 2H), 2.99 (br d,  $J=11,0$  Гц, 1H), 2.71-2.79 (m, 1H), 2.55 (d,  $J=11,0$  Гц, 1H), 2.42 (ddd,  $J=11,7, 11,5, 3,6$  Гц, 1H), 2.29 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез 4-бензил-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)морфолина (C37).

Триметилсилилтрифторметансульфонат (2,9 г, 13 ммоль) и триэтилсилан (2,6 г, 22 ммоль) добавляли к раствору 4-бензил-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)морфолин-2-ола (C36) (1,2 г, 4,4 ммоль) в дихлорметане (15 мл) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем доводили до величины pH приблизительно от 5 до 6 посредством добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. После экстрагирования дихлорметаном (3×20 мл) объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате очистки посредством хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде желтого масла. Выход: 500 мг, 1,9 ммоль, 43%. ЖХ-МС  $m/z$  258,9  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27-7.37 (m, 5H), 6.07 (s, 1H), 4.75 (dd,  $J=9,7, 2,3$  Гц, 1H), 3.96 (ddd,  $J=11,3, 2,8, 2,4$  Гц, 1H), 3.81 (ddd,  $J=11,3, 10,8, 2,5$  Гц, 1H), 3.52-3.61 (m, 2H), 3.02 (br d,  $J=11,4$  Гц, 1H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27-2.37 (m, 2H).

Стадия 3. Синтез 2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)морфолина (C38).

Нитрат аммония-церия(IV) (442 мг, 0,806 ммоль) добавляли к раствору 4-бензил-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)морфолина (C37) (100 мг, 0,39 ммоль) в смеси ацетонитрил/вода (смесь 5:1, 6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч, затем концентрировали в вакууме; в результате препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюент: смесь 10:1 дихлорметан/метанол) получали продукт в виде желтого масла. Выход: 40 мг, 0,24 ммоль, 62%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.11 (s, 1H), 4.79 (dd,  $J=10,0, 2,4$  Гц, 1H), 4.01 (ddd,  $J=11,8, 2,5, 2,4$  Гц, 1H), 3.81-3.89 (m, 1H), 3.35 (dd,  $J=12,7, 2,5$  Гц, 1H), 2.99-3.07 (m, 3H), 2.30 (s, 3H).

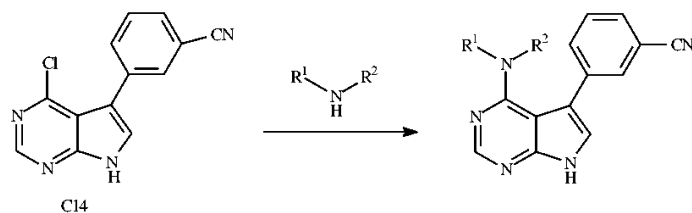
Стадия 4. Синтез 3-{4-[2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}бензонитрила (202).

К раствору 2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)морфолина (C38) (20 мг, 0,12 ммоль) в н-бутаноле (7 мл) добавляли 3-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)бензонитрил (C14) (36,2 мг, 0,142 ммоль) и реакционную смесь помещали в герметично закрываемую пробирку и нагревали при 150°C в микроволновом реакторе в течение 2 ч. После удаления растворителя остаток очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (колонка: YMC-Actus Triart C18, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,225% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 33 до 53% В) с получением продукта в виде белого твердого вещества. Выход: 0,78 мг, 2,0 ммоль, 2%. ЖХ-МС  $m/z$  387,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ), характеристические пики:  $\delta$  12.45 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 7.85 (br d,  $J=8$  Гц, 1H), 7.76 (br d,  $J=8$  Гц, 1H), 7.72 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7.66 (dd,  $J=8, 8$  Гц, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.58-4.63 (m, 1H), 3.71-3.83 (m, 2H), 3.01-3.09 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).

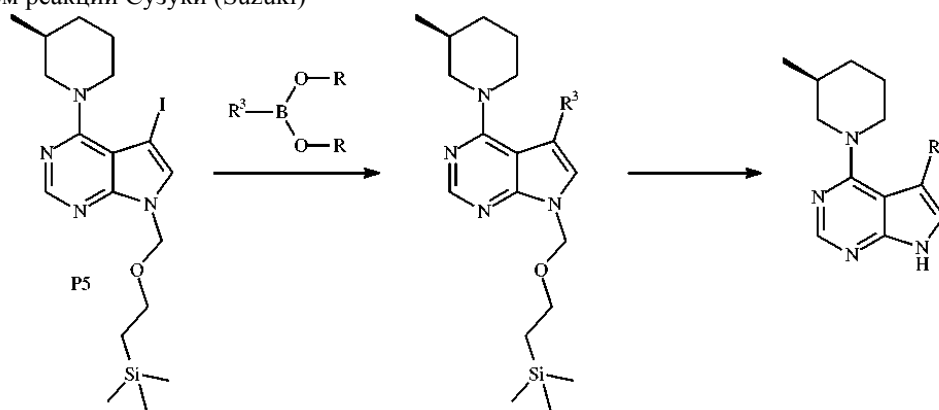
## Методы

Метод А. Введение заместителя 4-амино в 3-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)бензонитрил путем замены хлорида



Раствор 3-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)бензонитрила (C14) в диметилсульфоксиде (0,1 М, 500 мкл, 50 мкмоль) добавляли во флакон, содержащий соответствующий амин (150 мкмоль). После добавления фторида цезия (23 мг, 150 мкмоль) реакционную смесь встряхивали при 100°C в течение 16 ч, затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ, используя соответствующий градиент с одной из следующих систем: 1) колонка: DIKMA Diamonsil(2) C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1%-ная трифторуксусная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; 2) колонка: Boston Symmetrix ODS-H, 5 мкм или Phenomenex Synergi C18, 4 мкм, или Agella Venusil ASB C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,225%-ная муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил.

Метод В. Синтез 5-замещенных-4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидинов посредством реакции Сузуки (Suzuki)



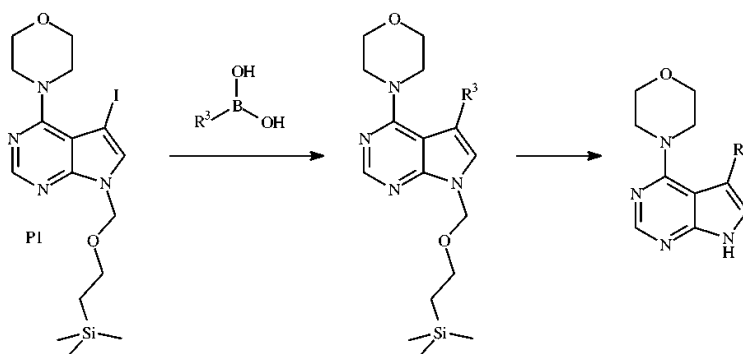
## Стадия 1. Реакция Сузуки.

Раствор соответствующего боронового сложного эфира в водном 1,4-диоксане (1:5 об./об. вода/1,4-диоксан) (0,3 М, 400 мкл, 120 мкмоль) объединяли с раствором 5-йод-4-[(3*S*)-3-метилпиперидин-1-ил]-7-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (P5) (0,25 М в смеси 1:5 вода/1,4-диоксан; 400 мкл, 100 мкмоль). Раствор обрабатывали карбонатом цезия (65 мг, 200 мкмоль) и дегазировали посредством барботирования через него азота. К реакционной смеси добавляли [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (3 мг, 5 мкмоль), снова дегазировали азотом, затем встряхивали при 150°C в течение 4 ч. После удаления растворителя с помощью концентратора Speedvac® продукты очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии в соответствующей системе растворителей и переносили на следующую стадию.

## Стадия 2. Снятие защиты.

Продукт с предыдущей стадии обрабатывали раствором трифторуксусной кислоты в дихлорметане (1:5 об./об.; 2 мл) и реакционную смесь встряхивали при 30°C в течение 2 ч. После концентрирования с помощью Speedvac® остаток обрабатывали раствором гидроксида аммония в метаноле (1:4 об./об.; 2 мл) и встряхивали при 30°C в течение 16 ч. Растворители удаляли на Speedvac® и продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ, используя соответствующий градиент (колонка: DIKMA Diamonsil(2) C18, 5 мкм, или Agella Venusil ASB C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,225%-ная муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил).

Метод С. Синтез 5-замещенных-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидинов посредством реакции Сузуки



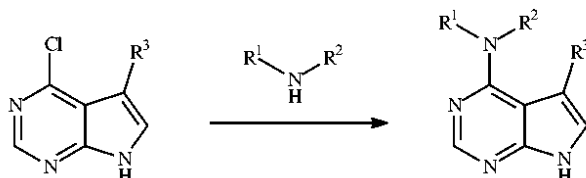
#### Стадия 1. Реакция Сузуки.

Раствор 5-йод-4-(морфолин-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина (P1) в 1,4-диоксане (0,20 М, 400 мкл, 80 мкмоль) объединяли с раствором соответствующей боронной кислоты в 1,4-диоксане (0,50 М, 200 мкл, 100 мкмоль). Добавляли водный раствор фосфата калия (0,80 М, 200 мкл, 160 мкмоль), затем [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (3 мг, 5 мкмоль) и реакционную смесь встряхивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали на Speedvac®. Остаток распределяли между дихлорметаном и насыщенным водным раствором карбоната натрия и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×1 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, используя Speedvac®, с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии.

#### Стадия 2. Снятие защиты.

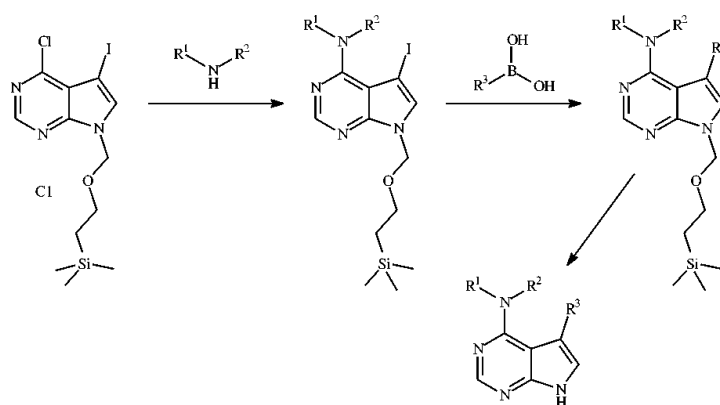
Продукт предшествующей реакции обрабатывали раствором концентрированной соляной кислоты в этаноле (1:6 об./об.; 1 мл) и реакционную смесь встряхивали при 80°C в течение 16 ч. После удаления растворителей на Speedvac® остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ, используя соответствующий градиент с одной из следующих систем: 1) колонка: Kromasil Eternity-5-C18, 5 мкм, или Boston Symmetrix ODS-H, 5 мкм, или Phenomenex Synergi C18, 4 мкм; подвижная фаза А: 0,225%-ная муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; 2) колонка: Phenomenex Gemini C18, 8 мкм; подвижная фаза А: водный гидроксид аммония, pH 10; подвижная фаза В: ацетонитрил.

Метод D. Введение заместителя 4-амино в 7Н-пирроло[2,3-д]пиримидины посредством замены хлорида



Раствор 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидинового субстрата в диметилсульфоксиде (0,5 М, 200 мкл, 100 мкмоль) добавляли к раствору соответствующего амина в диметилсульфоксиде (0,8 М, 200 мкл, 160 мкмоль). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (120 мкл, 700 мкмоль) и реакционную смесь встряхивали при 80°C в течение 16 ч. После удаления растворителей с помощью Speedvac® продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ, используя соответствующий градиент с одной из следующих систем: 1) колонка: Phenomenex Gemini C18, 8 мкм, или Agela Durashell C18, 5 мкм; подвижная фаза А: водный гидроксид аммония, pH 10; подвижная фаза В: ацетонитрил; или 2) колонка: DIKMA Diamondsil (2) C18, 5 мкм, или Phenomenex Synergi C18, 4 мкм; подвижная фаза А: 0,225%-ная муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил.

Метод E. Синтез 4-амино-замещенных, 5-замещенных-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидинов из 4-хлор-5-йод-7-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина



#### Стадия 1. Реакция аминного замещения.

Раствор 4-хлор-5-йод-7-{[2-(триметилсилил)этоксигметил]-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина (C1) в N,N-диметилформамиде (0,25 М, 500 мкл, 125 мкмоль) добавляли к соответствующему амину (150 мкмоль). Добавляли триэтиламин (35 мкл, 250 мкмоль) и реакционную смесь встряхивали при 100°C в течение 16 ч. Этот раствор использовали непосредственно на следующей стадии.

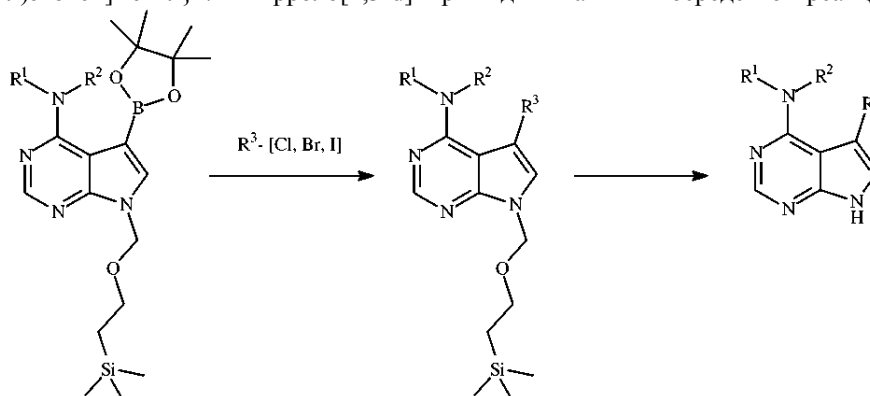
#### Стадия 2. Реакция Сузуки.

Раствор продукта с предшествующей стадии (не более 125 мкмоль) смешивали с раствором соответствующей бороновой кислоты в N,N-диметилформамиде (0,25 М, 500 мкл, 125 мкмоль). Добавляли водный раствор карбоната цезия (1,25 М, 200 мкл, 250 мкмоль), затем [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (1,6 мг, 2,5 мкмоль) и реакционную смесь встряхивали при 120°C в течение 4 ч. В результате удаления растворителя с помощью Speedvac® получали остаток, который использовали непосредственно на следующей стадии.

#### Стадия 3. Снятие защиты.

Продукт с предшествующей стадии (не более 125 мкмоль) обрабатывали раствором концентрированной соляной кислоты в этаноле (смесь 1:6 об./об.; 2 мл) и реакционную смесь встряхивали при 80°C в течение 16 ч. После удаления растворителя посредством Speedvac® остаток переносили в раствор гидроксида аммония (30%-ный водный) в метаноле (смесь 1:4 об./об.; 2 мл). Смесь встряхивали при 30°C в течение 16 ч, концентрировали на Speedvac® и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, используя соответствующий градиент (колонка: DIKMA Diamondsil(2) C18, 5 мкм, или Agella Venusil ASB C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,225%-ная муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил).

Метод F. Введение 5-заместителя в 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этоксигметил]-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-амины посредством реакции Сузуки



#### Стадия 1. Реакция Сузуки.

Раствор 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этоксигметил]-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидинового субстрата в 1,4-диоксане (0,1 М, 1 мл, 100 мкмоль) добавляли к соответствующему арил- или гетероарилгалогениду (100 мкмоль). Добавляли водный раствор карбоната цезия (1,0 М, 200 мкл, 200 мкмоль), затем [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (1,3 мг, 2,0 мкмоль) и реакционную смесь встряхивали при 120°C в течение 4 ч. В результате удаления растворителя с помощью Speedvac® получали остаток, который использовали непосредственно на следующей стадии.

#### Стадия 2. Снятие защиты.

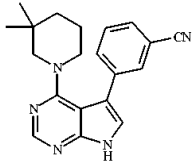
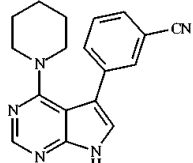
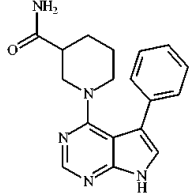
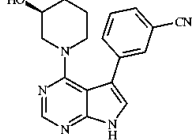
Удаление защитной группы и очистку осуществляли так, как описано на конечной стадии метода E.

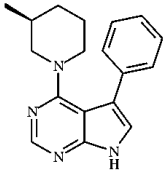
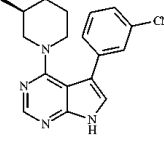
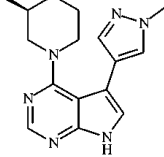
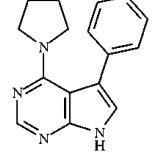
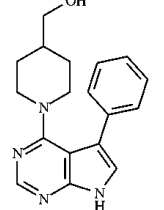
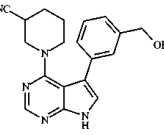
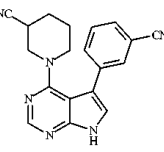
В следующей далее таблице (табл. 1) представлены соединения из примеров 11-197 и примеров 203-225 настоящего изобретения, структура соединения, ссылка на метод получения и характеристические данные для соединения. Некоторые из соединений, представленных в этой таблице, являются раце-



мическими, а другие представлены как отдельные энантиомеры с абсолютной стереохимией, как показано. В некоторых случаях рацемическое соединение разделяли на индивидуальные энантиомеры, хотя абсолютная стереохимия отдельного(ых) энантиомера(ов) могла не быть определена. В таблице индивидуальные разделенные энантиомеры могут быть указаны как ENT-1 или ENT-2, что является аббревиатурами для разделенных энантиомера-1 и энантиомера-2 соответственно. Следует понимать, что одно из соединений, обозначенных как ENT-1 или ENT-2, имеет (R) абсолютную стереохимию по хиральному центру, тогда как другое имеет (S) абсолютную стереохимию.

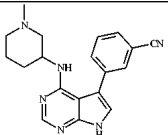
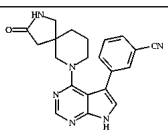
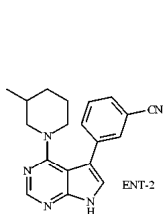
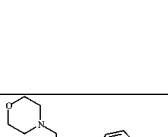
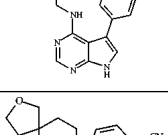
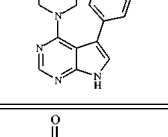
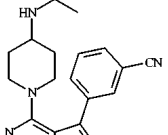
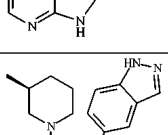
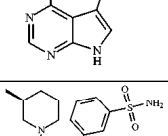
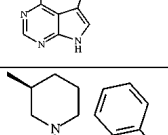
Таблица 1

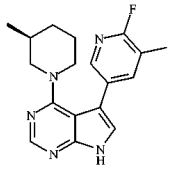
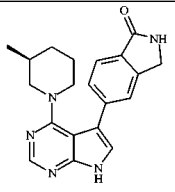
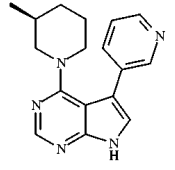
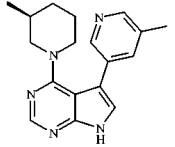
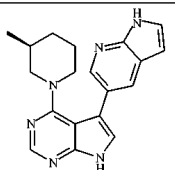
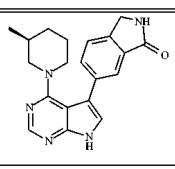
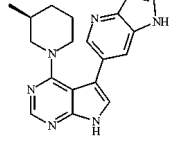
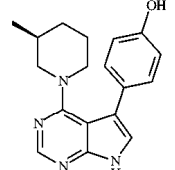
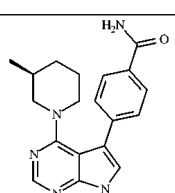
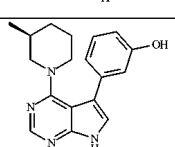
№ примера	Структура	Метод получения; отсутствующие в продаже исходные материалы	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ (м.д.); масс-спектр, <i>m/z</i> (M+H <sup>+</sup> ) наблюдаемого иона или ВЭЖХ время удерживания; масс-спектр <i>m/z</i> (M+H <sup>+</sup> ) (если не указано иное)
11		Прим. 6	12.20 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> =1,8, 1,5 Гц, 1H), 7.83 (ddd, <i>J</i> =8,0, 1,5, 1,3 Гц, 1H), 7.76 (ddd, <i>J</i> =8, 1,5, 1 Гц, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> =7,8, 7,5 Гц, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> =2,3 Гц, 1H), 2.96-3.03 (m, 4H), 1.20-1.27 (m, 2H), 1.10-1.19 (m, 2H), 0.87 (s, 6H); 331,9
12		Прим. 6	12.21 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.85 (br d, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 7.74 (br d, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 3.13-3.19 (m, 4H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.29-1.38 (m, 4H); 303,9
13		Прим. 6	12.05 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.37-7.50 (m, 5H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.73 (br s, 1H), 3.93 (br d, <i>J</i> =12,4 Гц, 1H), 3.65 (br d, <i>J</i> =12,4 Гц, 1H), 2.74 (dd, <i>J</i> =12,4, 11,7 Гц, 1H), 2.5-2.58 (m, 1H, предполагаемый; частично скрыт пиком растворителя), 2.21-2.31 (m, 1H), 1.68-1.78 (m, 1H), 1.26-1.44 (m, 2H), 1.15-1.26 (m, 1H), 322,2
14		Прим. 5	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ), характеристические пики: δ 10.44 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> =1,5, 1,3 Гц, 1H), 7.75 (ddd, <i>J</i> =7,7, 1,5, 1,5 Гц, 1H), 7.62 (ddd, <i>J</i> =7,8, 1,5, 1,3 Гц, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> =8,0, 7,5 Гц, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> =2,5 Гц, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.14 (br d, <i>J</i> =14 Гц, 1H), 3.95-4.00 (m, 1H), 3.45 (dd, <i>J</i> =13,9, 2,4 Гц, 1H), 3.13-3.21 (m, 1H), 2.82-2.91 (m, 1H), 1.13-1.22 (m, 1H); 320,2

15		Прим. 7 <sup>1</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.38-7.49 (m, 4H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.91 (br d, J=13 Гц, 1H), 3.78 (br d, J=13 Гц, 1H), 2.63 (ddd, J=12,6, 12,6, 3,0 Гц, 1H), 2.25 (dd, J=12,6, 11,0 Гц, 1H), 1.62-1.70 (m, 1H), 1.31-1.52 (m, 3H), 0.88-1.00 (m, 1H), 0.59 (d, J=6,5 Гц, 3H); 293,3
16		Прим. 6	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.55 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.75 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 7.61 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 7.54 (dd, J=8,0, 7,5 Гц, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.84 (br d, J=13 Гц, 1H), 3.77 (br d, J=13 Гц, 1H), 2.61-2.70 (m, 1H), 2.34 (dd, J=12,0, 11,5 Гц, 1H), 1.65-1.77 (m, 1H), 1.29-1.55 (m, 3H), 0.91-1.03 (m, 1H), 0.68 (d, J=6,5 Гц, 3H); 318,3
17		Прим. 7 <sup>2</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.83 (br d, J=12 Гц, 1H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.33 (dd, J=12, 11 Гц, 1H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.40-1.62 (m, 3H), 0.96-1.08 (m, 1H), 0.72 (d, J=6,8 Гц, 3H); 297,6
18		Прим. 6	3,10 минуты <sup>3</sup> ; 265,1
19		Прим. 6	12.02 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.24-7.30 (m, 1H), 4.39 (t, J=5,1 Гц, 1H), 3.82 (br d, J=12,4 Гц, 2H), 3.11-3.18 (m, 2H), 2.61 (br dd, J=12, 11 Гц, 2H), 1.35-1.46 (m, 3H), 0.88-1.03 (m, 2H); 309,1
20		Прим. 7	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.64-3.71 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.41-1.51 (m, 1H), 1.19-1.31 (m, 1H); 334,3
21		Прим. 7	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.87 (br d, J=7 Гц, 1H), 7.63-7.72 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 3.58-3.70 (m, 2H), 3.06-3.19 (m, 2H), 2.96-3.04 (m, 1H), 1.74-1.92 (m, 2H), 1.38-1.50 (m, 1H), 1.17-1.30 (m, 1H); 329,4

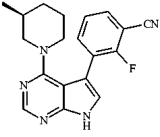
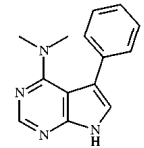
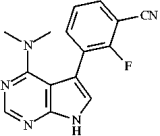
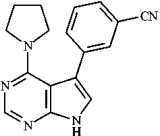
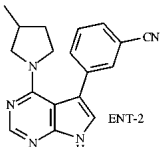
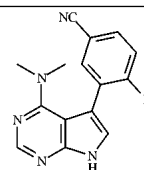
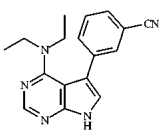
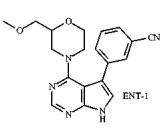
22		Прим. 7 <sup>2</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (br d, J=12 Гц, 2H), 2.20 (dd, J=12,0, 11,5 Гц, 2H), 1.73 (br d, J=12,6 Гц, 1H), 1.48-1.62 (m, 2H), 0.74 (d, J=7,0 Гц, 6H), 0.65 (dt, J=12, 12 Гц, 1H); 311,5
23		Прим. 3 <sup>4,5,6</sup> , P4	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), характеристические пики: δ 12.01 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (dd, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 7.68 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7.36 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7.26 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74-3.84 (m, 1H), 3.57-3.66 (m, 1H), 2.17 (dd, J=12,5, 11,2 Гц, 1H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.38-1.50 (m, 1H), 1.05-1.24 (m, 2H), 0.80-0.96 (m, 1H), 0.55 (d, J=6,3 Гц, 3H); 348,2
24		Прим. 1 <sup>1,7</sup>	8.17 (s, 1H), 7.80 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7.70 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.73 (s, 6H); 293,8
25		Прим. 7 <sup>1,8</sup>	11.88 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.25 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7.06 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.75 (s, 6H); 303,2
26		Метод А	2,07 минуты <sup>0</sup> ; 370
27		Метод А	2,58 минуты <sup>0</sup> ; 348
28		Прим. 6	12.29 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.92 (dd, J=1,5, 1,5 Гц, 1H), 7.86 (ddd, J=7,5, 1,5, 1,5 Гц, 1H), 7.77 (ddd, J=7,5, 1,5, 1,5 Гц, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 3.23-3.28 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.95-3.00 (m, 2H), 2.25-2.32 (m, 2H), 2.14-2.23 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.45-1.54 (m, 2H); 389,2
29		Метод А	2,46 минуты <sup>0</sup> ; 334
30		Метод А	2,42 минуты <sup>0</sup> ; 350

31		Метод А	2,23 минуты <sup>9</sup> ; 335
32		Метод А	2,78 минуты <sup>9</sup> ; 340
33		Метод А	2,27 минуты <sup>10</sup> ; 322
33А		Пр. 6	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.65 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 7.62 (br d, J=8 Гц, 1H), 7.55 (br dd, J=8, 7,5 Гц, 1H), 7.24-7.30 (1H, предположительный, скрыт пиком растворителя), 4.75 (br d, J <sub>HF</sub> =48 Гц, 1H), 3.32-3.51 (m, 4H), 1.65-1.84 (m, 4H, предположительный; частично скрыт пиком воды); 322,2
34		Метод А	2,33 минуты <sup>9</sup> ; 370
35		Метод А	2,33 минуты <sup>9</sup> ; 308
36		Метод А	2,33 минуты <sup>9</sup> ; 372
37		Метод А	2,42 минуты <sup>9</sup> ; 370
38		Метод А	2,15 минуты <sup>9</sup> ; 370

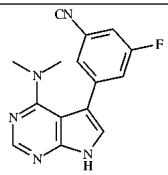
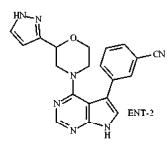
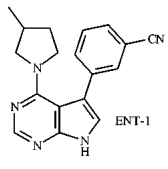
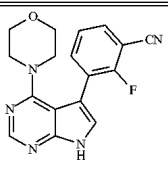
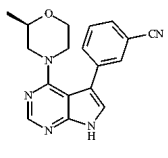
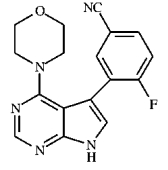
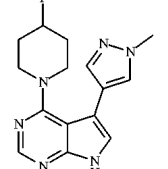
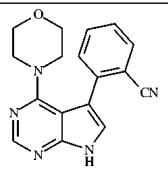
39		Метод А	2,08 минуты <sup>9</sup> ; 333
40		Метод А	2,27 минуты <sup>9</sup> ; 373
41		Пр. 6 <sup>11,12</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.81 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 7.66 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 7.61 (dd, J=8,0, 7,5 Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.81 (br d, J=13,0 Гц, 1H), 3.70 (br d, J=12,6 Гц, 1H), 2.65 (ddd, J=12,6, 12,3, 2,8 Гц, 1H), 2.29 (dd, J=12,6, 11,0 Гц, 1H), 1.65-1.74 (m 1H), 1.47-1.56 (m, 1H), 1.31-1.46 (m, 2H), 0.91-1.04 (m, 1H), 0.64 (d, J=6,5 Гц, 3H); 318,0
42		Метод А	1,99 минуты <sup>9</sup> ; 349
43		Метод А	2,47 минуты <sup>9</sup> ; 360
44		Метод А	2,13 минуты <sup>9</sup> ; 361
45		Метод В	2,06 минуты <sup>10</sup> ; 333
46		Метод В	2,32 минуты <sup>9</sup> ; 372
47		Метод В	2,53 минуты <sup>10</sup> ; 311
48		Метод В	2,15 минуты <sup>10</sup> ; 333

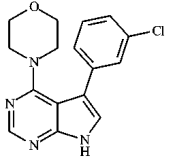
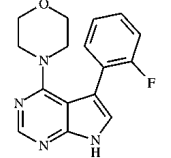
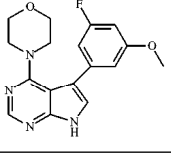
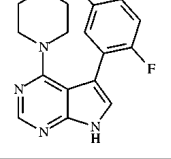
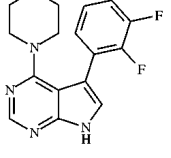
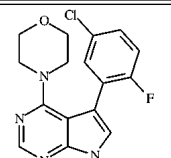
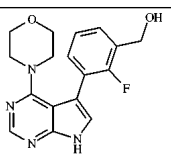
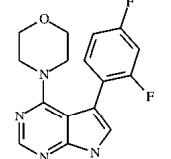
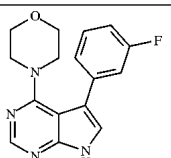
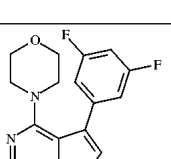
49		Метод В	2,39 минуты <sup>10</sup> ; 326
50		Метод В	1,86 минуты <sup>10</sup> ; 348
51		Метод В	2,04 минуты <sup>9</sup> ; 294
52		Метод В	1,69 минуты <sup>10</sup> ; 308
53		Метод В	2,02 минуты <sup>10</sup> ; 333
54		Метод В	1,96 минуты <sup>10</sup> ; 348
55		Метод В	1,11 минуты <sup>10</sup> ; 333
56		Метод В	2,11 минуты <sup>10</sup> ; 309
57		Метод В	2,17 минуты <sup>9</sup> ; 336
58		Метод В	2,66 минуты <sup>13</sup> ; 309

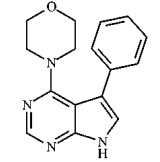
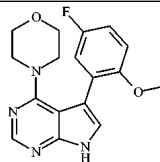
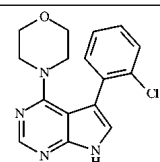
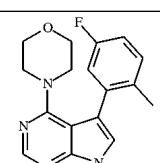
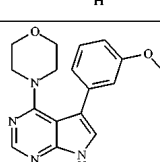
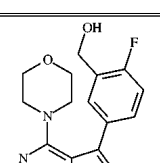
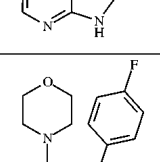
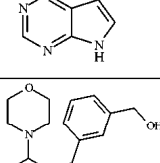
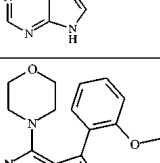
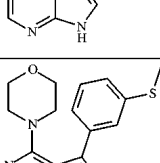
59		Метод В	2,31 минуты <sup>10</sup> ; 342
60		Пр. 1 <sup>7,14</sup> ; P5	Характеристические пики, 12.09 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99-8.03 (m, 2H), 7.79 (br d, J=7.5 Гц, 1H), 7.62 (br d, J=7.5 Гц, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.36 (br s, 1H), 3.75 (br d, J=13 Гц, 1H), 3.68 (br d, J=12 Гц, 1H), 2.21 (dd, J=12, 11 Гц, 1H), 1.54-1.61 (m, 1H), 1.33-1.43 (m, 2H), 1.19-1.32 (m, 1H), 0.81-0.95 (m, 1H), 0.54 (d, J=7.0 Гц, 3H); 336,2
61		Пр. 6	8.35 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.82 (br d, J=8 Гц, 1H), 7.74 (br d, J=7.5 Гц, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 4.60 (br d, J <sub>NH</sub> =47 Гц, 1H), 3.26-3.4 (m, 2H, предположительный; частично скрыт пиком воды), 3.16-3.25 (m, 1H), 3.01-3.10 (m, 1H), 1.71-1.87 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 1H), 1.11-1.21 (m, 1H); 322,2
62		Пр. 6	12.83 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.83 (br d, J=8 Гц, 1H), 7.80 (br d, J=8 Гц, 1H), 7.75 (d, J=2.5 Гц, 1H), 7.67 (dd, J=8.0, 7.5 Гц, 1H), 3.75 (br d, J=13 Гц, 2H), 2.84 (br dd, J=13, 12 Гц, 2H), 1.42-
			1.55 (m, 3H), 0.91-1.03 (m, 2H), 0.83 (d, J=6.0 Гц, 3H); 318,2
63		Пр. 1 <sup>7,14</sup> ; P5	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ), характеристические пики: δ 8.42 (s, 1H), 8.28-8.31 (m, 1H), 8.09 (br d, J=7 Гц, 1H), 7.69 (br d, J=7 Гц, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 3.90-4.03 (m, 2H), 2.63-2.73 (m, 1H), 2.32-2.41 (m, 1H), 0.65 (d, J=6 Гц, 3H); 337,0
64		Пр. 6	11.94 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (dd, J=1.5, 1.5 Гц, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.64 (dd, J=7.8, 7.5 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.76 (q, J=4.6 Гц, 1H), 2.90 (d, J=4.8 Гц, 3H); 250,1
65		Пр. 4	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.72 (dd, J=8.7, 2.1 Гц, 1H), 7.65 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (br d, J=12 Гц, 2H), 2.13 (dd, J=12.0, 12.0 Гц, 2H), 1.68 (br d, J=13 Гц, 1H), 1.25-1.37 (m, 2H), 0.68 (d, J=6.5 Гц, 6H), 0.60 (dt, J=12, 12 Гц, 1H); 362,1
66		Пр. 1 <sup>7,14</sup> ; P5	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.70 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 1H, предположительный; частично скрыт пиками растворителя), 7.03 (d, J=8.5 Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87-3.96 (m, 1H), 3.81 (br d, J=13 Гц, 1H), 2.61 (ddd, J=13, 13, 3 Гц, 1H), 2.29 (dd, J=12.6, 11.0 Гц, 1H), 1.66-

			1.75 (m, 1H), 1.45-1.54 (m 1H), 1.18-1.37 (m, 2H), 0.89-1.00 (m, 1H), 0.65 (d, $J=7,0$ Гц, 3H); 348,2
67		Пр. 1 <sup>7,14</sup> ; P5	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ), характеристические пики: δ 10.36 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.70 (ddd, $J=7,5, 7,5, 1,8$ Гц, 1H), 7.59 (ddd, $J=7,8, 5,5, 1,8$ Гц, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 3.76-3.88 (m, 2H), 2.66 (ddd, $J=13, 12, 2,5$ Гц, 1H), 2.36 (dd, $J=12,7, 11,2$ Гц, 1H), 1.46-1.54 (m, 1H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.22-1.34 (m, 1H), 0.92-1.03 (m, 1H), 0.69 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 336,2
68		Пр. 1 <sup>1,7</sup> ; C3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.39 (s, 1H), 7.48 (br d, $J=8$ Гц, 2H), 7.41 (br dd, $J=8, 8$ Гц, 2H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.84 (s, 6H); 239,1
69		Пр. 1 <sup>1,7</sup> ; C3	12.24 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.75-7.82 (m, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.47 (dd, $J=8,0, 7,5$ Гц, 1H), 2.73 (s, 6H); 282,2
70		Пр. 5	8.35 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7.76 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7.63 (dd, $J=8,0, 7,5$ Гц, 1H), 7.57 (br s, 1H), 3.19-3.3 (br m, 4H), 1.70-1.79 (br m, 4H); 290,1
71		Пр. 5 <sup>15,12</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.73 (ddd, $J=7,8, 1,6, 1,3$ Гц, 1H), 7.69 (ddd, $J=7,8, 1,5, 1,2$ Гц, 1H), 7.58 (dd, $J=7,8, 7,8$ Гц, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.21-3.30 (m, 1H), 2.75 (dd, $J=10,4, 8,2$ Гц, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.30-1.41 (m, 1H), 0.90 (d, $J=6,5$ Гц, 3H); 304,1
72		Пр. 1 <sup>1,7</sup> ; C3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.87 (dd, $J=6,9, 2,1$ Гц, 1H), 7.76 (ddd, $J=8,5, 4,5, 2,3$ Гц, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 2.85 (s, 6H); 282,1
73		Пр. 6	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O) δ 8.29 (s, 1H) 7.88-7.90 (m, 1H), 7.84 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7.71 (br d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7.61 (dd, $J=8,0, 7,5$ Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.20 (q, $J=7,0$ Гц, 4H), 0.88 (t, $J=7,0$ Гц, 6H); 292,0
74		Пр. 6 <sup>16,17</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.17 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.76 (br d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7.64 (br d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7.57 (dd, $J=8,0, 7,5$ Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.73-3.84 (m, 2H), 3.63 (br d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.47 (ddd, $J=12,0, 11,5, 2,5$ Гц, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.96 (ddd, $J=13, 12, 3,5$ Гц, 1H), 2.79

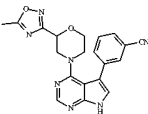
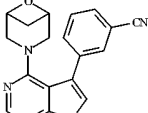
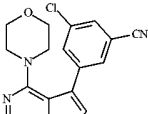
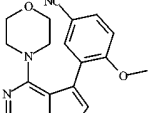
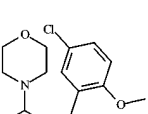
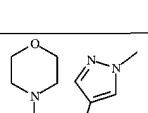
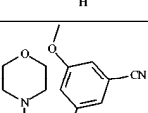
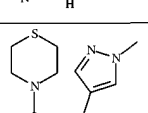
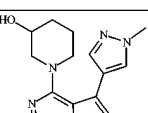


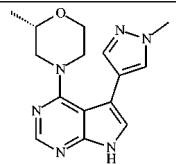
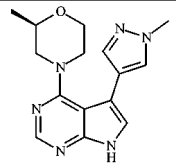
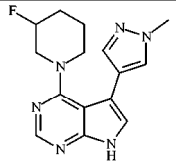
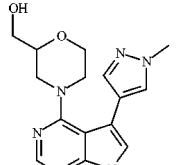
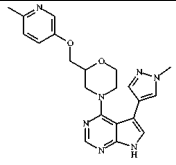
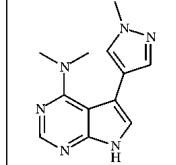
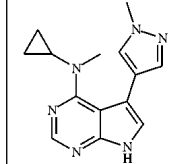
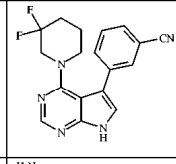
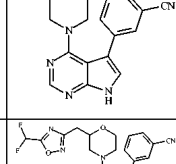
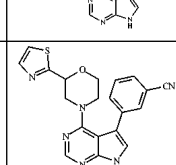
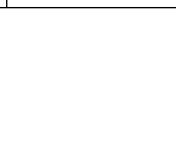
			(dd, $J=12,8, 10,8$ Гц, 1H); 350,2
75		Пр. 1 <sup>1,7</sup> ; C3	8.31 (s, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 2.76 (s, 6H); 282,1
76		Пр. 6 <sup>18,12</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ), характеристические пики: $\delta$ 8.51 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (br d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7.62 (br d, $J=8$ Гц, 1H), 7.56 (dd, $J=8,0, 7,5$ Гц, 1H), 7.51 (br s, 1H), 6.06 (br s, 1H), 4.55 (br d, $J=10$ Гц, 1H), 3.99 (br d, $J=13$ Гц, 1H), 3.84-3.91 (m, 1H), 3.60-3.75 (m, 2H), 3.02-3.13 (m, 2H); 372,1
77		Пр. 5 <sup>15,17</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.19 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.61 (dd, $J=7,5, 7,5$ Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.24-3.3 (m, 1H, предположительный; частично скрыт пиком растворителя), 2.76 (dd, $J=9,5, 9,0$ Гц, 1H), 2.10-2.22 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.36-1.48 (m, 1H), 0.91 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 304,0
78		Пр. 1 <sup>7</sup>	8.38 (s, 1H), 7.80-7.90 (m, 2H), 7.64 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7.52 (dd, $J=8,0, 7,5$ Гц, 1H), 3.35-3.41 (m, 4H), 3.09-3.15 (m, 4H); 323,9
79		Пр. 6	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 11.02 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 7.53-7.68 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 3.57-3.77 (m, 3H), 3.39-3.54 (m, 2H), 2.92 (br dd, $J=12, 12$ Гц, 1H), 2.59 (dd, $J=11,5, 11,0$ Гц, 1H), 0.98 (d, $J=6,0$ Гц, 3H); 319,9
80		Пр. 1 <sup>7</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O) $\delta$ 8.35 (s, 1H), 7.97 (dd, $J=7,0, 2,0$ Гц, 1H), 7.81-7.87 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (dd, $J=9,0, 9,0$ Гц, 1H), 3.36-3.42 (m, 4H), 3.08-3.15 (m, 4H); 324,2
81		Пр. 4 <sup>2,4</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O) $\delta$ 8.36 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.84 (br d, $J_{\text{H}}=48$ Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.43-3.58 (m, 4H), 1.58-1.88 (m, 4H); 301,1
82		Метод C	2,27 минуты <sup>9</sup> ; 306

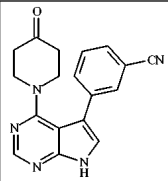
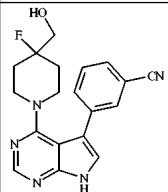
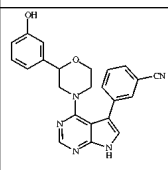
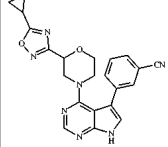
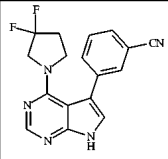
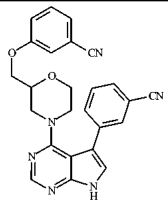
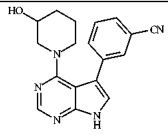
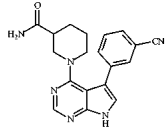
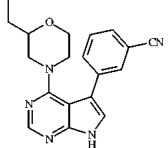
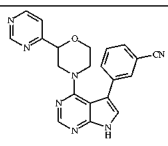
83		Метод С	2,39 минуты <sup>10</sup> ; 315
84		Метод С	2,39 минуты <sup>9</sup> ; 299
85		Метод С	2,54 минуты <sup>9</sup> ; 329
86		Метод С	2,46 минуты <sup>9</sup> ; 317
87		Метод С	2,47 минуты <sup>9</sup> ; 317
88		Метод С	2,38 минуты <sup>10</sup> ; 333
89		Метод С	2,07 минуты <sup>9</sup> ; 329
90		Метод С	2,46 минуты <sup>9</sup> ; 317
91		Метод С	2,46 минуты <sup>9</sup> ; 299
92		Метод С	2,57 минуты <sup>9</sup> ; 317

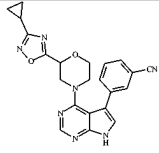
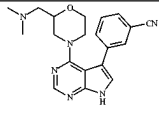
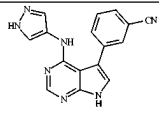
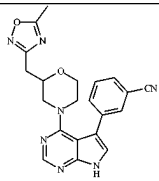
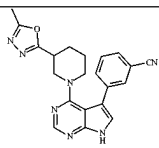
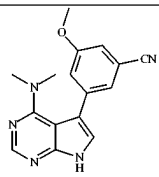
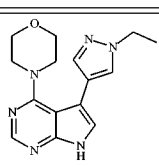
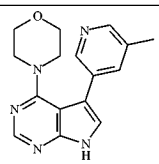
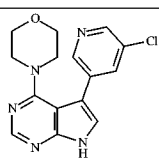
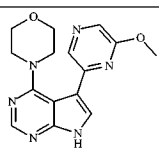
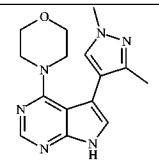
93		Метод С	2,40 минуты <sup>9</sup> ; 281
94		Метод С	2,41 минуты <sup>9</sup> ; 329
95		Метод С	2,46 минуты <sup>9</sup> ; 315
96		Метод С	2,51 минуты <sup>9</sup> ; 313
97		Метод С	2,42 минуты <sup>9</sup> ; 311
98		Метод С	2,18 минуты <sup>9</sup> ; 329
99		Метод С	2,44 минуты <sup>9</sup> ; 299
100		Метод С	2,11 минуты <sup>9</sup> ; 311
101		Метод С	2,36 минуты <sup>9</sup> ; 311
102		Метод С	2,34 минуты <sup>9</sup> ; 327

103		Метод С	1,44 минуты <sup>9</sup> ; 282
104		Метод С	1,96 минуты <sup>9</sup> ; 332
105		Метод С	2,34 минуты <sup>9</sup> ; 360
106		Метод С	2,14 минуты <sup>10</sup> ; 329
107		Метод С	2,30 минуты <sup>9</sup> ; 295
108		Пр. 3 <sup>19</sup>	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.70 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.43 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.33 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6.43 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.66 (dd, J=4,8, 4,8 Гц, 4H), 3.42 (dd, J=4,9, 4,4 Гц, 4H); 285,2
109		Пр. 5	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ), характеристические пики: δ 10.64 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.84-7.86 (m, 1H), 7.77 (ddd, J=7,7, 1,8, 1,4 Гц, 1H), 7.61 (ddd, половина АВХУ паттерна, J=7,8, 1,5, 1,5 Гц, 1H), 7.55 (dd, половина АВХ паттерна, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.67-3.76 (m, 2H), 3.03 (ddd, J=13,2, 9,8, 3,0 Гц, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H), 1.35-1.46 (m, 2H); 319,8
110		Пр. 5	характеристические пики: 12.35 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.69-7.81 (m, 3H), 7.59 (dd, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 4.94 (br d, J=8 Гц, 1H), 3.91 (br d, J=13,5 Гц, 1H), 3.62-3.70 (m, 1H), 3.43-3.51 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 1H), 2.35 (s, 3H); 388,2
111		Пр. 3	8.39 (s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 3.46 (dd, J=4,5, 4,5 Гц, 4H), 3.10-3.16 (m, 4H), 2.43 (s, 3H); 320,2

112		Пр. 5 <sup>20</sup>	характеристические пики: 8.43 (s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.85 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 7.75 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (dd, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 4.65-4.70 (m, 1H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.43-3.51 (m, 1H), 3.19 (dd, J=13, 10 Гц, 1H), 2.85-2.94 (m, 1H), 2.57 (s, 3H); 388,2
113		Пр. 5	12.21 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92-7.94 (m, 1H), 7.81 (br d, J=8 Гц, 1H), 7.75 (br d, J=8 Гц, 1H), 7.60 (dd, J=8,0, 7,5 Гц, 1H), 7.55 (d, J=2,5 Гц, 1H), 4.36 (br d, J=6,0 Гц, 2H), 3.72 (d, J=12,6 Гц, 2H), 3.43 (d, J=12,6 Гц, 2H), 2.91-2.98 (m, 1H), 1.89 (d, J=8,5 Гц, 1H); 318,1
114		Пр. 3	8.41 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.49-3.56 (m, 4H), 3.10-3.17 (m, 4H); 340,1
115		Пр. 3	8.33 (s, 1H), 7.82 (dd, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7.73 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.3-3.38 (m, 4H, предположительный; частично скрыт пиком воды), 3.08-3.15 (m, 4H); 336,2
116		Пр. 3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O) δ 8.29 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (dd, половина ABX паттерна, J=8,5, 2,8 Гц, 1H), 7.30 (d, половина АВ квартета, J=2,5 Гц, 1H), 7.10 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.33-3.39 (m, 4H), 3.08-3.14 (m, 4H); 345,2
117		Пр. 2 <sup>2</sup>	11.89 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.43-3.49 (m, 4H), 3.08-3.15 (m, 4H), 2.31 (s, 3H); 299,1
118		Пр. 3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O) δ 8.36 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.43-3.50 (m, 4H), 3.10-3.16 (m, 4H); 335,9
119		Метод D <sup>21</sup> ; P6	2,06 минуты <sup>9</sup> ; 301
120		Метод D <sup>21</sup> ; P6	1,90 минуты <sup>13</sup> ; 299

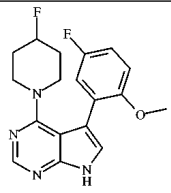
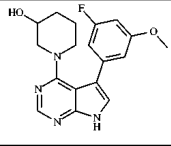
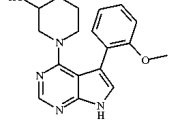
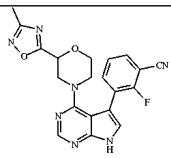
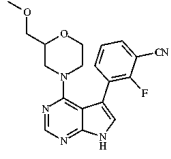
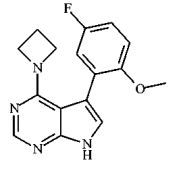
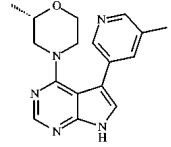
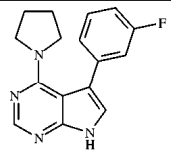
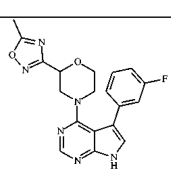
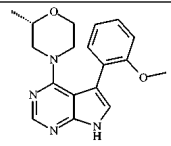
121		Метод D <sup>21</sup> ; <b>P6</b>	1,96 минуты <sup>9</sup> ; 299
122		Метод D <sup>21</sup> ; <b>P6</b>	1,96 минуты <sup>9</sup> ; 299
123		Метод D <sup>21</sup> ; <b>P6</b>	2,02 минуты <sup>9</sup> ; 301
124		Метод D <sup>21</sup> ; <b>P6</b>	1,80 минуты <sup>13</sup> ; 315
125		Метод D <sup>21</sup> ; <b>P6</b> <sup>22</sup>	1,89 минуты <sup>9</sup> ; 406
126		Метод D <sup>21</sup> ; <b>P6</b>	1,76 минуты <sup>9</sup> ; 243
127		Метод D <sup>21</sup> ; <b>P6</b>	1,92 минуты <sup>9</sup> ; 269
128		Метод D; <b>C14</b>	2,49 минуты <sup>13</sup> ; 340
129		Метод D; <b>C14</b>	2,05 минуты <sup>13</sup> ; 319
130		Метод D; <b>C14</b> <sup>23</sup>	2,43 минуты <sup>13</sup> ; 438
131		Метод D; <b>C14</b>	2,39 минуты <sup>13</sup> ; 389

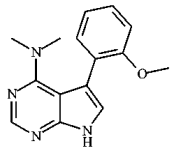
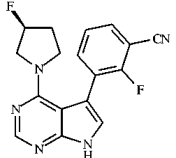
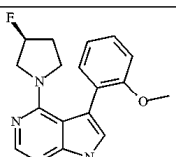
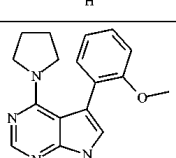
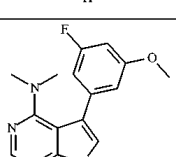
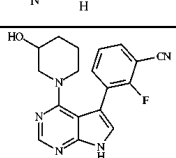
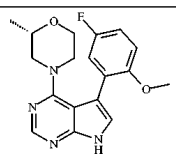
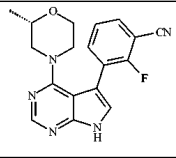
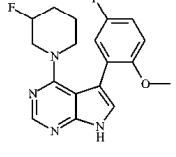
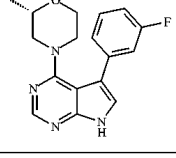
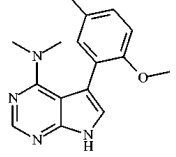
132		Метод D; <b>C14</b>	2,13 минуты <sup>13</sup> ; 318
133		Метод D; <b>C14</b>	2,03 минуты <sup>9</sup> ; 352
134		Метод D; <b>C14</b>	2,36 минуты <sup>9</sup> ; 398
135		Метод D; <b>C14</b> <sup>24</sup>	2,49 минуты <sup>9</sup> ; 414
136		Метод D; <b>C14</b>	2,08 минуты <sup>10</sup> ; 326
137		Метод D; <b>C14</b> <sup>25</sup>	2,43 минуты <sup>10</sup> ; 437
138		Метод D; <b>C14</b>	2,00 минуты <sup>9</sup> ; 320
139		Метод D; <b>C14</b>	1,93 минуты <sup>9</sup> ; 347
140		Метод D; <b>C14</b>	2,39 минуты <sup>9</sup> ; 334
141		Метод D; <b>C14</b> <sup>26</sup>	2,22 минуты <sup>9</sup> ; 384

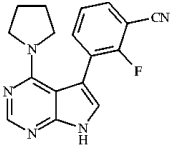
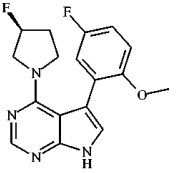
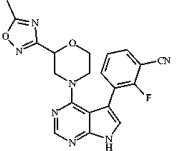
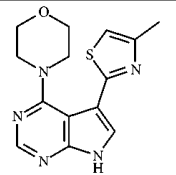
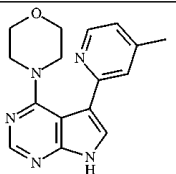
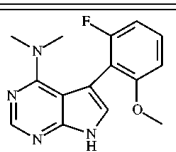
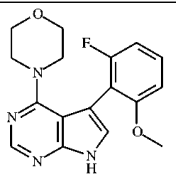
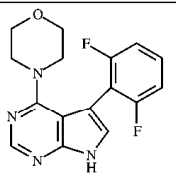
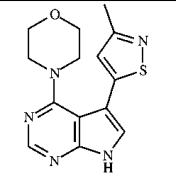
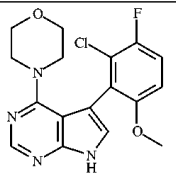
142		Метод D; <b>C14</b>	2,61 минуты <sup>9</sup> ; 414
143		Метод D; <b>C14</b>	1,87 минуты <sup>9</sup> ; 363
144		Метод D; <b>C14</b>	1,86 минуты <sup>9</sup> ; 302
145		Метод D; <b>C14</b> <sup>27</sup>	2,25 минуты <sup>9</sup> ; 402
146		Метод D; <b>C14</b>	2,17 минуты <sup>9</sup> ; 386
147		Пр. 3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.32 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.88 (s, 6H); 294,1
148		<b>C20</b> <sup>28</sup>	2,07 минуты <sup>9</sup> ; 299
149		Пр. 3	8.59 (br d, J=1,5 Гц, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33-8.36 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.4-3.47 (m, 4H, предположительный; частично скрыт пиком воды), 3.12-3.17 (m, 4H), 2.38 (s 3H); 296,0
150		Пр. 3	8.78 (br s, 1H), 8.54 (br d, J=2 Гц, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.07-8.10 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 3.46-3.54 (m, 4H), 3.11-3.18 (m, 4H); 316,1
151		Пр. 3 <sup>29</sup>	8.48 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.49-3.56 (m, 4H), 3.21-3.27 (m, 4H); 313,1
152		Пр. 3	8.30 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.4-3.48 (m, 4H, предположительный; частично скрыт пиком воды), 3.15-3.21 (m, 4H), 2.13 (s, 3H); 299,2



153		Пр. 5	характеристические пики: 8.40 (s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.90 (br d, J=8 Гц, 1H), 7.76 (br d, J=7 Гц, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 3.60-3.74 (m, 2H), 0.93 (d, J=6,5 Гц, 3H); 320,1
154		Пр. 17	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.80-7.86 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.47 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7.39 (d, J=1 Гц, 1H), 3.45-3.50 (m, 4H), 3.24-3.28 (m, 4H), 2.58 (s, 3H); 338,2
155		Пр. 6	характеристические пики: 12.21 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.82 (br d, J=8 Гц, 1H), 7.73 (br d, J=8 Гц, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 4.71 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.38-1.48 (m, 1H), 1.12-1.26 (m, 2H); 320,1
156		Метод E	2,48 минуты <sup>9</sup> ; 313
157		Метод E <sup>20</sup>	2,66 минуты <sup>9</sup> ; 411
158		Метод E	2,41 минуты <sup>10</sup> ; 340
159		Метод E	2,66 минуты <sup>9</sup> ; 327
160		Метод E	2,60 минуты <sup>10</sup> ; 345
161		Метод E	2,92 минуты <sup>9</sup> ; 358
162		Метод E	1,88 минуты <sup>9</sup> ; 310

163		Метод E	2,47 минуты <sup>10</sup> ; 345
164		Метод E	2,54 минуты <sup>9</sup> ; 343
165		Метод E	2,41 минуты <sup>9</sup> ; 325
166		Метод E	2,65 минуты <sup>13</sup> ; 406
167		Метод E	2,58 минуты <sup>9</sup> ; 368
168		Метод E	2,17 минуты <sup>9</sup> ; 299
169		Метод E	1,74 минуты <sup>9</sup> ; 310
170		Метод E	2,02 минуты <sup>10</sup> ; 283
171		Метод E <sup>20</sup>	2,43 минуты <sup>9</sup> ; 381
172		Метод E	2,27 минуты <sup>9</sup> ; 325

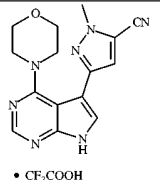
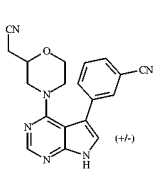
173		Метод E	2,12 минуты <sup>9</sup> ; 269
174		Метод E	2,13 минуты <sup>9</sup> ; 326
175		Метод E	2,22 минуты <sup>9</sup> ; 313
176		Метод E	2,24 минуты <sup>9</sup> ; 295
177		Метод E	2,24 минуты <sup>9</sup> ; 287
178		Метод E	2,04 минуты <sup>9</sup> ; 338
179		Метод E	2,31 минуты <sup>9</sup> ; 343
180		Метод E	2,27 минуты <sup>9</sup> ; 338
181		Метод E	2,13 минуты <sup>10</sup> ; 345
182		Метод E	2,14 минуты <sup>10</sup> ; 313
183		Метод E	2,15 минуты <sup>9</sup> ; 287

184		Метод E	2,12 минуты <sup>9</sup> ; 308
185		Метод E	2,26 минуты <sup>9</sup> ; 331
186		Метод E <sup>20</sup>	2,36 минуты <sup>9</sup> ; 406
187		Метод F; P2	2,07 минуты <sup>9</sup> ; 302
188		Метод F; P2	1,84 минуты <sup>9</sup> ; 296
189		Метод F; P7	2,29 минуты <sup>9</sup> ; 287
190		Метод F; P2	2,33 минуты <sup>9</sup> ; 329
191		Метод F; P2	2,35 минуты <sup>9</sup> ; 317
192		Метод F; P2	2,18 минуты <sup>9</sup> ; 302
193		Метод F; P2 <sup>30</sup>	2,47 минуты <sup>9</sup> ; 363

194		Метод F; P2	1,94 минуты <sup>13</sup> ; 312
195		Пр. 5 <sup>20,31,17</sup>	характеристические пики: 12.37 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.99-8.02 (m, 1H), 7.85 (ddd, J=7,8, 1, 1 Гц, 1H), 7.75 (ddd, J=7,8, 1, 1 Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 4.67 (dd, J=9,5, 2,5 Гц, 1H), 3.85 (br d, J=13 Гц, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.18 (dd, J=13, 9 Гц, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 2.57 (s, 3H); 388,1
196		Пр. 5 <sup>20,31,12</sup>	характеристические пики: 12.37 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.00 (dd, J=1,5, 1,5 Гц, 1H), 7.85 (ddd, J=7,8, 1,5, 1,5 Гц, 1H), 7.75 (ddd, J=7,8, 1,5, 1,2 Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 4.67 (dd, J=9,7, 2,6 Гц, 1H), 3.85 (br d, J=13 Гц, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.18 (dd, J=13,0, 9,5 Гц, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 2.57 (s, 3H); 388,1
197		Пр. 6 <sup>16,12</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.48 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.59 (dd, J=7,8, 7,5 Гц, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.02 (br d, J=13,3 Гц, 1H), 3.89 (br d, J=13,3 Гц, 1H), 3.80 (br dd, J=12,0, 2,3 Гц, 1H), 3.41-3.54 (m, 2H), 3.29 (s, 3H),
			3.25-3.3 (m, 1H), 3.22 (dd, половина ABX образца, J=10,2, 4,6 Гц, 1H), 2.98-3.08 (m, 1H), 2.87 (dd, J=13,2, 10,7 Гц, 1H); 350,2
203		Пример 3; P2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.10 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.67 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 7.55 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 7.38 (dd, J=7,9, 7,8 Гц, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 4H), 3.21-3.26 (m, 4H), 2.49 (s, 3H); 319,9
204		Пример 4; P2	8.34 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.37 (d, J=6,5 Гц, 1H), 6.49 (br s, 1H), 6.44 (dd, J=7,0, 1,5 Гц, 1H), 3.60-3.66 (m, 4H), 3.21-3.27 (m, 4H, предположительный, частично скрыт пиком воды); 297,9
205		Пример 3 <sup>32</sup> ; P2 <sup>33</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.08 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.36 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H, предположительный, частично скрыт пиком растворителя), 6.87 (dd, J=4,5, 1,0 Гц, 1H), 3.31-3.35 (m, 4H), 3.26-3.31 (m, 4H); 327,1
206		Пример 4; C14	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ), характеристические пики: δ 11.32 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.72 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 7.62 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.34 (br dd, J=5, 5 Гц, 1H), 3.83-3.91 (m, 1H), 3.74 (ddd, J=8,3, 7,8,

			5.3 Гц, 1H), 3.46-3.56 (m, 3H), 3.19 (dd, J=12.4, 4.9 Гц, 1H), 2.74-2.84 (m, 1H), 1.99-2.10 (m, 1H); 331.9
207	 (+/-)	Пример 4; C14	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ), δ 10.25 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.73 (br d, J=7.8 Гц, 1H), 7.63 (br d, J=7.8 Гц, 1H), 7.54 (dd, J=7.8, 7.7 Гц, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.71 (br dd, J=9.0, 6.2 Гц, 2H), 3.56 (br dd, J=11.3, 7.2 Гц, 2H), 3.47 (dd, J=9.0, 2.6 Гц, 2H), 3.21 (dd, J=11.4, 4.1 Гц, 2H), 2.75-2.81 (m, 2H); 331.9
208	 (+/-)	Пример 4; C14	8.49 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 8.03 (br d, J=7.8 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (br d, J=7.5 Гц, 1H), 7.68 (dd, J=7.8, 7.8 Гц, 1H), 3.4-3.50 (m, 2H, предположительный; частично скрыт пиком воды), 2.92-3.08 (m, 2H), 2.78 (br d, J=12.3 Гц, 1H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.42-2.5 (m, 1H, предположительный; частично скрыт пиком растворителя), 1.83-1.94 (m, 1H), 1.61-1.83 (m, 2H), 1.47-1.61 (m, 1H), 1.31-1.45 (m, 1H); 345.9
209	 (+/-)	Пример 4; C14	8.45 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.91 (br d, J=8 Гц, 1H), 7.80 (br d, J=8 Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (dd, J=8, 8 Гц, 1H), 5.06-5.09 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.3-3.41 (m, 1H, предположительный; частично скрыт пиком воды), 3.10-
			3.18 (m, 1H), 2.82-2.91 (m, 1H); 353.1 [M+Na <sup>+</sup> ]
210	 (+/-)	Пример 4; C14	8.37 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.87 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.78 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.64-7.69 (m, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.17 (br s, 2H), 2.87-2.93 (m, 2H), 1.19 (s, 6H); 334.0
211		Пример 3; P2	12.54 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.00 (d, J=3.8 Гц, 1H), 7.78 (d, J=2.5 Гц, 1H), 7.28 (d, J=3.8 Гц, 1H), 3.52-3.58 (m, 4H), 3.20-3.26 (m, 4H); 311.9
212		Пример 3; P2	8.54 (br d, J=4.3 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.28 (dd, J=9.2, 4.4 Гц, 1H), 3.01-3.13 (m, 8H); 321.9
213		Пример 4 <sup>1</sup> ; C1 <sup>34</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> O) δ 8.41 (s, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.70-7.77 (m, 1H), 7.65 (d, J=1 Гц, 1H), 7.42 (dd, J=7.8, 7.8 Гц, 1H), 4.74-4.80 (m, 1H), 3.78-3.85 (m, 1H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.29-3.45 (m, 3H), 2.88-2.97 (m, 1H), 2.34 (s, 3H); ЖХ-MC m/z 428.0 [M+Na <sup>+</sup> ]
214		Пример 4 <sup>1</sup> ; C1 <sup>34</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> O) δ 8.38 (s, 1H), 7.75-7.82 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (dd, J=7.8, 7.8 Гц, 1H), 4.68-4.74 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H),

			3.56-3.64 (m, 1H), 3.29-3.44 (m, 3H), 2.89-2.98 (m, 1H), 2.31 (s, 3H); ЖХ-МС $m/z$ 428.0 [M+Na <sup>+</sup> ]
215		Пример 4; P2	12.46 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.11 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 8.06 (dd, $J=8.0, 7.5$ Гц, 1H), 7.85-7.90 (m, 2H), 7.77 (br s, 1H), 3.49-3.55 (m, 4H), 3.21-3.27 (m, 4H); 347.1 [M+Na <sup>+</sup> ]
216		Пример 3 <sup>35</sup> ; P2	характеристические пики: 9.16 (br d, $J=7$ Гц, 1H), 8.57-8.60 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 3.14-3.19 (m, 4H); 322.1
217		Пример 3; P2	12.31 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.42 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 7.35 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.08 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.54-3.60 (m, 4H), 3.27-3.33 (m, 4H); 308.9
218		Пример 3; P2	12.42 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.13 (s, $\approx 0.6$ Н), 7.58 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=4.5$ Гц, 1H), 7.25 (d, $J=4.3$ Гц, 1H), 3.22-3.31 (m, 2H), 3.06-3.14 (m, 2H), 2.97-3.06 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); 340.9
219		Пример @109; C14	характеристические пики: 12.40 (br s, 1H), 8.53 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.00-8.02 (m, 1H), 7.86 (br d, $J=8$ Гц, 1H), 7.75 (br d, $J=8$ Гц, 1H), 7.71 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 7.66 (dd, $J=8, 8$ Гц, 1H), 6.39 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 4.66-4.71 (m, 1H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 1H); 394.9 [M+Na <sup>+</sup> ]
220		Пример 4; P2 <sup>36</sup>	1,43 минуты <sup>37</sup> ; 310.3
221		Метод F; P2	1,95 минуты <sup>38</sup> ; 312.2
222		Метод F; P2	1,57 минуты <sup>38</sup> ; 321.3
223		Метод F; P2	1,86 минуты <sup>38</sup> ; 323.3

224	 <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p>	Пример 4; P2 <sup>39</sup>	1,63 минуты <sup>37</sup> ; 310,2
225	 <p>(+/-)</p>	Пример 4; C14 <sup>40</sup>	характеристические пики: 12.38 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.00 (dd, J=1,6, 1,4 Гц, 1H), 7.86 (ddd, J=7,7, 1,7, 1,4 Гц, 1H), 7.77 (ddd, J=7,6, 1,5, 1,4 Гц, 1H), 7.71-7.73 (m, 1H), 7.69 (dd, J=8,0, 7,5 Гц, 1H), 3.72-3.79 (m, 1H), 3.60-3.68 (m, 2H), 2.63-2.77 (m, 4H); 344,9

1. В этом случае в реакции Сузуки использовали тетракис(трифенилфосфин)палладий(0).
2. В реакции Сузуки использовали боронатный сложный эфир 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола.
3. Условия для аналитической ВЭЖХ. Колонка: Waters XBridge C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1%-ная трифторуксусная кислота в воде; подвижная фаза В: 0,1%-ная трифторуксусная кислота в ацетонитриле; градиент: 5% В в течение 1,0 мин, затем от 5 до 100% В за 5,75 мин; скорость потока: 0,5 мл/мин.
4. В реакции Сузуки использовали дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II).
5. В реакции Сузуки использовали 1н. раствор гидроксида натрия; это служило для удаления (4-метилфенил)сульфонильной защитной группы.
6. В этом случае очистку посредством препаративной ВЭЖХ осуществляли, используя колонку 10 мкм Sunfire C-18; элюент: смесь 1:1 ацетонитрил/(0,1%-ная муравьиная кислота в воде).
7. Использовали бороновую кислоту, а не эфир бороновой кислоты.
8. Заключительное снятие защиты осуществляли, используя фторид тетрабутиламмония в тетрагидрофуране.
9. Условия для аналитической ВЭЖХ. Колонка: Waters XBridge C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,0375%-ная трифторуксусная кислота в воде; подвижная фаза В: 0,01875%-ная трифторуксусная кислота в ацетонитриле; градиент: от 1 до 5% В за 0,60 мин; затем от 5 до 100% В за 3,40 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.
10. Условия для аналитической ВЭЖХ как в примечании 9, за исключением того, что использовали градиент от 10 до 100% В за 4,00 мин.
11. Рацемический продукт разделяли на его энантиомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию. Колонка: Chiral Technologies Chiralpak® AD, 5 мкм; элюент: смесь 68:32 диоксид углерода/метанол.
12. Соединение из этого примера представляет собой элюирующийся вторым энантиомер из разделения посредством сверхкритической флюидной хроматографии.
13. Условия для аналитической ВЭЖХ. Колонка: Waters XBridge C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05%-ный гидроксид аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 5 до 100% В за 3,40 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.
14. В реакции Сузуки использовали [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II).
15. Рацемический продукт разделяли на его энантиомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию. Колонка: Chiral Technologies Chiralpak® AD, 5 мкм; элюент: смесь 60:40 диоксид углерода/(метанол, содержащий 0,05% диэтиламина).
16. Рацемический продукт разделяли на его энантиомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию. Колонка: Chiral Technologies Chiralpak® AD, 20 мкм; элюент: смесь 60:40 диоксид углерода/(этанол, содержащий 0,05% диэтиламина).
17. Соединение из этого примера представляет собой элюирующийся первым энантиомер из разделения посредством сверхкритической флюидной хроматографии.
18. Рацемический продукт разделяли на его энантиомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию. Колонка: Chiral Technologies Chiralpak® AS, 5 мкм; элюент: смесь 60:40 диоксид углерода/(2-пропанол, содержащий 0,05% диэтиламина).
19. В реакции Сузуки использовали 3-йод-1-метил-1H-пиразол.
20. Необходимый 2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин может быть получен из 4-бензилморфолин-2-карбонитрила, используя химию, описанную D. Sakai and K. Watanabe, международная заявка PCT 2009, WO 2009035159 A1 20090319.
21. В этом случае реакцию замещения проводили при 110°C.
22. Необходимый 2-[[6-метилпиридин-3-ил]окси]морфолин может быть получен посредством реакции Мицунобу (Mitsunobu) между трет-бутил-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилатом и 6-



метилпиридин-3-олом с последующим кислотным удалением защитной группы.

23. 2-{{5-(Дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил}метил}морфолин может быть получен следующим образом: взаимодействие (4-бензилморфолин-2-ил)ацетонитрила с гидрохлоридом гидроксиламина и основанием дает 2-(4-бензилморфолин-2-ил)-N'-гидроксиэтанамид. Сочетание этого соединения с дифторуксусной кислотой может быть осуществлено с использованием любого из ряда агентов сочетания, такого как 1,3-дициклогексилкарбодиимид. В результате последующей циклизации с использованием термальных условий или фторида тетрабутиламмония (см. A.R. Gangloff et al., *Tempahedron Lett.* 2001, 42,1441-1443) с последующим дебензилированием получают необходимый амин.

24. Взаимодействием 4-бензилморфолин-2-карбонитрила с гидрохлоридом гидроксиламина и гидроксидом натрия получали 4-бензил-N'-гидроксиморфолин-2-карбоксимидамид, который подвергали конденсированию с циклопропанкарбоновой кислотой, используя 1,3-дициклогексилкарбодиимид. В результате циклизации с использованием фторида тетрабутиламмония (см. A.R. Gangloff et al., *Tempahedron Lett.* 2001, 42,1441-1443) с последующим дебензилированием получали 2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин.

25. Необходимый 3-(морфолин-2-илметокси)бензонитрил может быть получен методом, аналогичным описанному в примечании 22.

26. 2-(Пиримидин-4-ил)морфолин может быть получен из 1-(4-бензилморфолин-2-ил)этанона посредством превращения в енамин и взаимодействия с 1,3,5-триазином (см. D.L. Boger et al., *J. Org. Chem.* 1982, 47, 2673-2675) с последующим дебензилированием.

27. 2-[(5-Метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]морфолин может быть получен посредством химии, описанной в примечании 23, используя уксусную кислоту вместо дифторуксусной кислоты.

28. Соединение C20 подвергали N-алкилированию с этилийодидом и трет-бутоксидом калия при 30°C в тетрагидрофуране. Снятие защиты проводили, используя процедуру, описанную на стадии 2 метода C.

29. В реакции Сузуки использовали 2-хлор-6-метоксипиразин.

30. 2-Хлор-1-фтор-3-йод-4-метоксибензол может быть получен посредством йодинирования 2-хлор-1-фтор-4-метоксибензола согласно методу R. Sanz et al., *J. Org. Chem.* 2007, 72, 5113-5118.

31. Рацемический продукт разделяли на его энантиомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию. Колонка: Chiral Technologies Chiralpak® AS, 5 мкм; элюент: смесь 63:37 диоксид углерода/(метанол, содержащий 0,05% гидроксида аммония).

32. В этом случае использовали фосфат калия и 1,2-диметоксиэтан вместо карбоната натрия и 1,4-диоксана.

33. 5-Бромимидазо[2,1-b][1,3]тиазол может быть получен посредством бромирования имидазо[2,1-b][1,3]тиазола, используя N-бромсукцинимид.

34. Два энантиомера разделяли посредством сверхкритической флюидной хроматографии. Соединение из примера 213 представляло собой элюирующийся вторым энантиомер, а соединение из примера 214 представляло собой элюирующийся первым энантиомер, которые получали, используя колонку Chiral Technologies Chiralcel OJ-3 и градиент от 5 до 40% метанола в диоксиде углерода, содержащем 0,05% диэтиламина.

35. В этом случае реакцию Сузуки проводили, используя бис[ди-трет-бутил-(4-диметиламинофенил)фосфин]дихлорпалладий(II) и фторид цезия в смеси 1,4-диоксана и воды при 100°C в течение 18 ч.

36. В результате обработки 4-бром-1-метил-1H-имидазола диизопропиламидом лития и N,N-диметилформамидом получали 4-бром-1-метил-1H-имидазол-2-карбальдегид, который превращали в необходимый 4-бром-1-метил-1H-имидазол-2-карбонитрил посредством взаимодействия с гидроксидом аммония и йодом согласно методу J.-J. Shie и J.-M. Fang, *J. Org. Chem.* 2007, 72, 3141-3144.

37. Условия для аналитической ВЭЖХ. Колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6×50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05%-ная трифторуксусная кислота в воде (об./об.); подвижная фаза В: 0,05%-ная трифторуксусная кислота в ацетонитриле (об./об.); градиент: от 5,0 до 95% В, линейный в течение 4,0 мин; скорость потока: 2 мл/мин.

38. Условия для аналитической ВЭЖХ. Колонка: Waters XBridge C18, 4,6×50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,03%-ный гидроксид аммония в воде (об./об.); подвижная фаза В: 0,03%-ный гидроксид аммония в ацетонитриле (об./об.); градиент: от 5,0 до 95% В, линейный в течение 4,0 мин; скорость потока: 2 мл/мин.

39. 3-Бром-1-метил-1H-пиразол-5-карбальдегид превращали в 3-бром-1-метил-1H-пиразол-5-карбонитрил, используя способ J.-J. Shie и J.-M. Fang; см. примечание 36.

40. Посредством обработки (4-бензилморфолин-2-ил)ацетонитрила нитратом аммония-церия(IV) получали необходимый морфолин-2-илацетонитрил.

#### Биологические анализы

Анализ LRRK2.

Активность киназы LRRK2 измеряли, используя технологию Lantha Screen от Invitrogen. GST-меченную усеченную LRRK2 от Invitrogen (Cat # PV4874) инкубировали с меченым флуоресцеином

пептидным субстратом на основе комплекса эзрин/радиксин/моэзин (ERM), также известного как LRRKtide (Invitrogen cat # PR8976A), в присутствии эффективной дозы соединения. По завершении анализ останавливали и проводили детектирование меченным тербием антифосфо-ERM антителом (Invitrogen, cat # PR8975A). Анализ проводили по следующему протоколу: 3 мкл рабочего раствора субстрата (233 нМ LRRKtide, 117 мкМ АТФ (аденозинтрифосфат)), приготовленного в буфере для анализа (50 мМ HEPES (4-(2-оксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота), pH 7,5, 3 мМ MgCl<sub>2</sub> с 2 мМ DTT (дителио-реитол) и 0,01% Brij35, добавляли свежим) добавляли в 384-луночный планшет Greiner малого объема. Эффективную дозу соединения готовили путем разведения соединения до верхней концентрации 3,16 мМ в 100%-ном DMSO (диметилсульфоксид) и серийно разбавляли полулогарифмически в DMSO 11 раз. Аликвоты (3,5 мкл) эффективной концентрации в 100%-ном DMSO смешивали с 46,5 мкл воды, затем 1 мкл этой смеси добавляли к 3 мкл субстратной смеси в 384-луночном планшете. Киназную реакцию инициировали 3 мкл рабочего раствора фермента LRRK2 в концентрации 4 мкг/мл. Конечные реакционные концентрации составляли 100 нМ LRRKtide, 50 мкМ АТФ, 1,7 мкл/мл фермента LRRK2, и эффективная концентрация соединения с верхней дозой 32 мкМ. Реакционную смесь оставляли прогрессировать при комнатной температуре в течение двух часов и затем останавливали добавлением 7 мкл буфера для детектирования (20 мМ трис (трис(гидроксиметил)аминометан) pH 7,6, 0,01% NP-40, 0,02% NaN<sub>3</sub>, 6 мМ EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) с 2 нМ меченного тербием антифосфо-ERM). После инкубирования в течение 1 ч при комнатной температуре планшет считывали на Envision с возбуждающей длиной волны 340 нм и регистрированием эмиссии при 520 и 495 нм. Для анализа данных использовали соотношение эмиссии при 520 и 495 нм.

Ингибирование мутантной G2019S LRRK2 (Invitrogen cat # PV4881) измеряли точно таким же методом. Все конечные концентрации субстратного АТФ и фермента были такими же. Однако поскольку мутантный фермент является более активным, время реакции снижали до 90 мин для уверенности в том, что ингибирование измеряли в стационарном состоянии до того, как могло бы произойти какое-либо истощение субстрата.

В табл. 2 ниже представлены данные LRRK2 IC<sub>50</sub> для соединений по изобретению.

Таблица 2

№ Примера	Название согласно IUPAC	LRRK2 WT IC <sub>50</sub> (нМ)*	LRRK2 G2019S IC <sub>50</sub> (нМ)*
1	5-(1-метил-1 <i>H</i> -пирозол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	13 <sup>a</sup>	36 <sup>a</sup>
2	3-[6-метил-4-(морфолин-4-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	12	43
3	6-[4-(морфолин-4-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]пиридин-2-карбонитрил	9	26
4	3-[4-(морфолин-4-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	3 <sup>a</sup>	11 <sup>a</sup>
5	3-[4-(диметиламино)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	5	15
6	3-{4-[(2 <i>S</i> )-2-метилморфолин-4-ил]-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил}бензонитрил	7	37
7	(3-{4-[(3 <i>S</i> )-3-метилпиперидин-1-ил]-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил}фенил)метанол	18 <sup>a</sup>	18 <sup>a</sup>
8	4-(морфолин-4-ил)-5-(1 <i>H</i> -пирозол-4-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин, соль формиат	25	33
9	3-[2-метил-4-(морфолин-4-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	42	513

10	{3-[4-(диметиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил} метанол	34	23
11	3-[4-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	90	325
12	3-[4-(пиперидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	6	28
13	1-(5-фенил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид	41	39
14	3-[4-[(3S)-3-гидроксипиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	17 <sup>b</sup>	95 <sup>b</sup>
15	4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-5-фенил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	91	92
16	3-[4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	16 <sup>a</sup>	45 <sup>a</sup>
17	4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	14	12
18	5-фенил-4-(пирролидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	71	47
19	[1-(5-фенил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил]метанол	38	29
20	1-[5-[3-(гидроксиметил)фенил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-карбонитрил	56	31
21	1-[5-(3-цианофенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-карбонитрил	57	183
22	4-(3,5-дисульфид-диметилпиперидин-1-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	16	16
23	4-метокси-3-[4-(3-метилпиперидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	25	46
24	3-[4-(диметиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-4-метоксибензонитрил	24	30
25	5-(5-хлор-2-метоксифенил)-N,N-диметил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин	22	19
26	3-[4-[4-(1H-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил, соль трифторацетат	42	230
27	3-[4-[3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	95	219
28	3-[4-(9-метил-1-окса-4,9-дизаспиро[5.5]ундец-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	40	201
29	3-[4-(3-метоксипиперидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	79	154
30	3-[4-[2-(метоксиметил)морфолин-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	17	121
31	N <sup>3</sup> -[5-(3-цианофенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-N,N-диметил-бета-аланинамид	54	248
32	3-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	67	333
33	3-[4-(4-фторпиперидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	17	96
33A	3-[4-(4-фторпиперидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	17	56 <sup>b</sup>
34	3-[4-[4-(1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	69	136
35	3-[4-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	30	155
36	3-[4-[2-(1H-пиразол-3-ил)морфолин-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	43	238
37	3-[4-[3-(1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	84	200
38	3-[4-[3-(1H-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил, соль формат	53	331

39	3-{4-[(1-метилпиперидин-3-ил)амино]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}бензонитрил, соль формиат	78	243
40	3-[4-(3-оксо-2,7-диазаспиро[4.5]дец-7-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	35	119
41	3-[4-(3-метилпиперидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил, ENT-2	70	172
42	3-(4-{[2-(морфолин-4-ил)этил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)бензонитрил, соль формиат	89	487
43	3-[4-(2-окса-7-азаспиро[4.5]дец-7-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	34	244
44	N-{1-[5-(3-цианофенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}ацетамид	50	190
45	5-(1H-индазол-5-ил)-4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	67	66 <sup>b</sup>
46	3-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-бензолсульфонамид	24	33 <sup>b</sup>
47	5-(2-фторфенил)-4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	97	122 <sup>b</sup>
48	5-(1H-индазол-4-ил)-4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	10 <sup>a</sup>	14
49	5-(6-фтор-5-метилпиперидин-3-ил)-4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин, соль трифторацетат	64	65 <sup>b</sup>
50	5-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он	33	33 <sup>b</sup>
51	4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-5-(пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин, соль формиат	56	95 <sup>b</sup>
52	4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-5-(5-метилпиперидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]-пиримидин, соль формиат	15	19 <sup>b</sup>
	пиримидин, соль формиат		
53	4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-5-(7H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин, соль формиат	74	69 <sup>b</sup>
54	6-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он	68	59 <sup>b</sup>
55	4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-5-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин, соль формиат	53	50 <sup>b</sup>
56	4-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенол	26	28 <sup>b</sup>
57	4-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}бензамид	13	9 <sup>b</sup>
58	3-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}фенол	9	12 <sup>b</sup>
59	5-(2-хлор-5-метилпиперидин-3-ил)-4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]-пиримидин, соль формиат	30	30 <sup>b</sup>
60	3-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}бензамид	86	58
61	3-[4-(3-фторпиперидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	12	80
62	3-[4-(4-метилпиперидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил, соль гидрохлорид	91	273
63	3-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}бензойная кислота	55	39
64	3-[4-(метиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	45	97
65	3-[4-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-4-	85	176

	метоксибензонитрил		
66	4-метокси-3-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}бензонитрил	21	51
67	2-фтор-3-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}бензонитрил	11	35
68	N,N-диметил-5-фенил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин	63	39
69	3-[4-(диметиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2-фторбензонитрил	6	17
70	3-[4-(пирролидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	8	64
71	3-[4-(3-метилпирролидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил, ENT-2	21	102
72	3-[4-(диметиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-4-фторбензонитрил	37	190
73	3-[4-(диэтиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	13	119
74	3-{4-[2-(метоксиметил)морфолин-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}бензонитрил, ENT-1	12	100
75	3-[4-(диметиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-5-фторбензонитрил	53	396
76	3-{4-[2-(1H-пирразол-3-ил)морфолин-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}бензонитрил, ENT-2, соль формиат	23	208
77	3-[4-(3-метилпирролидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил, ENT-1	39	158
78	2-фтор-3-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	2	7
79	3-{4-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}бензонитрил	18	69
80	4-фтор-3-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	49	393
81	4-(4-фторпиперидин-1-ил)-5-(1-метил-1H-пирразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	36	50
82	2-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	95	148
83	5-(3-хлорфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	8	13
84	5-(2-фторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	22	30
85	5-(3-фтор-5-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	9	20
86	5-(2,5-дифторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	76	145
87	5-(2,3-дифторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	12	24
88	5-(5-хлор-2-фторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	9	12
89	{2-фтор-3-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил}метанол	32	75
90	5-(2,4-дифторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	41	62
91	5-(3-фторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	9	21
92	5-(3,5-дифторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	92	238
93	4-(морфолин-4-ил)-5-фенил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	9	14
94	5-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	7	10
95	5-(2-хлорфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	21	33

96	5-(5-фтор-2-метилфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	91	223
97	5-(3-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	28	46
98	{2-фтор-5-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил} метанол	70	135
99	5-(4-фторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	95	154
100	{3-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил} метанол	12	19
101	5-(2-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	14	23
102	5-[3-(метилсульфанил)фенил]-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	52	78
103	4-(морфолин-4-ил)-5-(пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин, соль формнат	35	159
104	4-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]изохинолин, соль формнат	27	51
105	5-(5-бромпиридин-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин, соль формнат	6	14
106	5-(2-хлор-5-метилфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	22	44
107	5-(3-метилфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	13	20
108	5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	53	90
109	3-[4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	52	109
110	3-[4-[2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	20	176
111	3-метил-5-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	14 <sup>b</sup>	64 <sup>b</sup>
112	3-[4-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	10	41
113	3-[4-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гепт-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	58 <sup>b</sup>	523 <sup>b</sup>
114	3-хлор-5-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	77 <sup>b</sup>	406 <sup>b</sup>
115	4-метокси-3-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	48	121
116	5-(5-хлор-2-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	85	67
117	6-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	47	89
118	3-метокси-5-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрил	77	177
119	5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(тиоморфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	71	51
120	1-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-ол	44	34
121	4-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	57	59
122	4-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	67	31
123	4-(3-фторпиперидин-1-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	31	27
124	{4-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил} метанол	77	80
125	5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(2-{[(6-метилпиридин-3-ил)окси]метил}морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин	54	87
126	N,N-диметил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин	55	35

127	<i>N</i> -циклопропил- <i>N</i> -метил-5-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-4-амин	37	37
128	3-[4-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	79	169
129	3-[4-(3-аминопиперидин-1-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	14	21
130	3-[4-(2-{[5-(диформетил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метил}морфолин-4-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	44	134
131	3-{4-[2-(1,3-тиазол-2-ил)морфолин-4-ил]-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил}бензонитрил	45	181
132	3-[4-(4-оксопиперидин-1-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	66	223
133	3-{4-[4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил}бензонитрил	42	106
134	3-{4-[2-(3-гидроксифенил)морфолин-4-ил]-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил}бензонитрил	91	281
135	3-[4-[2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	19	47
136	3-[4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	74	194
137	3-(4-{2-[(3-цианофенокси)метил]морфолин-4-ил}-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил)бензонитрил	30	51
138	3-[4-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	10	27
139	1-[5-(3-цианофенил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-карбоксамид	49	136
140	3-[4-(2-этилморфолин-4-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	61	95
141	3-[4-[2-(пиримидин-4-ил)морфолин-4-ил]-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	79	193
142	3-[4-[2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	30	84
143	3-(4-{2-[(диметиламино)метил]морфолин-4-ил}-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил)бензонитрил	45	110
144	3-[4-(1 <i>H</i> -пиразол-4-иламино)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	69	36
145	3-(4-{2-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]морфолин-4-ил}-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил)бензонитрил	55	155
146	3-[4-[3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	96	217
147	3-[4-(диметиламино)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]-5-метоксибензонитрил	37	93
148	5-(1-этил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	77 <sup>b</sup>	92 <sup>b</sup>
149	5-(5-метилпиридин-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	18	30
150	5-(5-хлорпиридин-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	28	36
151	5-(6-метоксипиразин-2-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	32	37
152	5-(1,3-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин, соль формнат	60	91
153	3-[4-[(3 <i>S</i> )-3-метилморфолин-4-ил]-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	44	165
154	2-фтор-3-[2-метил-4-(морфолин-4-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	30	365
155	3-[4-[(3 <i>R</i> )-3-гидроксипиперидин-1-ил]-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	8 <sup>b</sup>	37 <sup>b</sup>
156	1-[5-(3-фторфенил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-ол	57	86

157	5-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	44	46
158	2-фтор-3-[4-(4-фторпиперидин-1-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	18	86
159	4-(4-фторпиперидин-1-ил)-5-(2-метоксифенил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	67	74
160	5-(3-фтор-5-метоксифенил)-4-(4-фторпиперидин-1-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	84	96
161	3-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]-2-фторбензонитрил	N.D. <sup>c</sup>	N.D.
162	1-[5-(5-метилпиридин-3-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-ол, соль формат	36	67
163	5-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-(4-фторпиперидин-1-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	25	29
164	1-[5-(3-фтор-5-метоксифенил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-ол	29	38
165	1-[5-(2-метоксифенил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-ол	58	62
166	2-фтор-3-[4-[2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	38	272
167	2-фтор-3-[4-[2-(метоксиметил)морфолин-4-ил]-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	61	372
168	4-(азетидин-1-ил)-5-(5-фтор-2-метоксифенил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	85	75
169	4-[(2 <i>S</i> )-2-метилморфолин-4-ил]-5-(5-метилпиридин-3-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин, соль формат	99	280
170	5-(3-фторфенил)-4-(пирролидин-1-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	N.D.	N.D.
171	5-(3-фторфенил)-4-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	N.D.	N.D.
172	5-(2-метоксифенил)-4-[(2 <i>S</i> )-2-метилморфолин-4-ил]-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	N.D.	N.D.
173	5-(2-метоксифенил)- <i>N,N</i> -диметил-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-4-амин	43	29
174	2-фтор-3-[4-[(3 <i>S</i> )-3-фторпирролидин-1-ил]-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	N.D.	N.D.
175	4-[(3 <i>S</i> )-3-фторпирролидин-1-ил]-5-(2-метоксифенил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	41	54
176	5-(2-метоксифенил)-4-(пирролидин-1-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	54	68
177	5-(3-фтор-5-метоксифенил)- <i>N,N</i> -диметил-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-4-амин	41	49
178	2-фтор-3-[4-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	9	42
179	5-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-[(2 <i>S</i> )-2-метилморфолин-4-ил]-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	19	30
180	2-фтор-3-[4-[(2 <i>S</i> )-2-метилморфолин-4-ил]-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	10	62
181	5-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-(3-фторпиперидин-1-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	22	24
182	5-(3-фторфенил)-4-[(2 <i>S</i> )-2-метилморфолин-4-ил]-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	38	82
183	5-(5-фтор-2-метоксифенил)- <i>N,N</i> -диметил-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-4-амин	13	11
184	2-фтор-3-[4-(пирролидин-1-ил)-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	15	82
185	5-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-[(3 <i>S</i> )-3-фторпирролидин-1-ил]-7 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	15	23



186	2-фтор-3-[4-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]-пиримидин-5-ил]бензонитрил	17	90
187	5-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	N.D.	N.D.
188	5-(4-метилпиридин-2-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин, соль формиат	43	90
189	5-(2-фтор-6-метоксифенил)- <i>N,N</i> -диметил-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-4-амин	40	27
190	5-(2-фтор-6-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	25	34
191	5-(2,6-дифторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	N.D.	N.D.
192	5-(3-метил-1,2-тиазол-5-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	23	73
193	5-(2-хлор-3-фтор-6-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	47	51
194	5-(4-метоксипиридин-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин, соль формиат	N.D.	N.D.
195	3-[4-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-морфолин-4-ил]-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил, ENT-1	8	73
196	3-[4-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-морфолин-4-ил]-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил, ENT-2	N.D.	N.D.
197	3-[4-[2-(метоксиметил)морфолин-4-ил]-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил, ENT-2	214	245
198	3-[6-(диформетил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	127	1080
199	5-(5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	97.8 <sup>b</sup>	351 <sup>b</sup>
200	5-(3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	76.7 <sup>b</sup>	167 <sup>b</sup>
201	4-(морфолин-4-ил)-5-[3-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	129 <sup>b</sup>	475 <sup>b</sup>
202	3-[4-[2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]-бензонитрил	64.7	350
203	2-метил-3-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	13.2	90.1
204	4-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]пиридин-2(1H)-он	11.7	32.7
205	5-(имидазо[2,1- <i>b</i> ][1,3]тиазол-5-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	15.8	60.5
206	<i>rel</i> -3-[4-[(3a <i>S</i> ,6a <i>S</i> )-гексагидро-5H-фуоро[2,3- <i>c</i> ]-пиррол-5-ил]-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	139	591
207	<i>rel</i> -3-[4-[(3a <i>R</i> ,6a <i>S</i> )-тетрагидро-1H-фуоро[3,4- <i>c</i> ]пиррол-5(3H)-ил]-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	223 <sup>b</sup>	687 <sup>b</sup>
208	<i>rel</i> -3-[4-[(4a <i>R</i> ,7a <i>S</i> )-гексагидроциклопента[ <i>b</i> ][1,4]оксазин-4(4a <i>H</i> )-ил]-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	27.2	186
209	4-[5-(3-цианофенил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-4-ил]морфолин-2-карбонитрил	42.2	336
210	3-[4-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил	35.2	304
211	5-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]тиофен-2-карбонитрил	21.9	118
212	5-(имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	6.26	12.3
213	2-фтор-3-[4-[2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]бензонитрил, ENT-2	7.71	95.7

214	2-фтор-3-{4-[2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]-пиримидин-5-ил}бензонитрил, ENT-1	N.D.	N.D.
215	6-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]-пиримидин-5-ил]пиридин-2-карбоксамид, соль формиат	30.6	79.3
216	4-(морфолин-4-ил)-5-(пиразоло[1,5- <i>a</i> ]пиримидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	35.6	119
217	1-метил-4-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]-1H-пиррол-2-карбонитрил	6.37	13
218	5-(6-метилимидазо[2,1- <i>b</i> ][1,3]тиазол-5-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин, соль формиат	37.4 <sup>b</sup>	135 <sup>b</sup>
219	3-{4-[2-(1,2-оксазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил}бензонитрил	37	234
220	1-метил-4-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]-1H-имидазол-2-карбонитрил, соль трифторацетат	7.47	14.7
221	4-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]тиофен-2-карбонитрил	N.D.	N.D.
222	4-(морфолин-4-ил)-5-(пиразоло[1,5- <i>a</i> ]пиримидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин	N.D.	N.D.
223	1,5-диметил-4-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]-1H-пиррол-2-карбонитрил	N.D.	N.D.
224	1-метил-3-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил]-1H-пиррол-5-карбонитрил, соль трифторацетат	N.D.	N.D.
225	3-{4-[2-(цианометил)морфолин-4-ил]-7H-пирроло[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-5-ил}бензонитрил	N.D.	N.D.

\* Среднее геометрическое 2-5 определений, если не указано иное.

- a. Величина IC<sub>50</sub> представляет собой среднее геометрическое по меньшей мере 6 определений.  
b. Величина IC<sub>50</sub>, полученная из единичного определения.  
c. N.D. - не определяли.

Ряд соединений по настоящему изобретению оценивали в отношении киназной селективности, используя коммерчески доступный меченный ActiveX киназный зонд, в котором используемой тканью являлись мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC). Тестируемые соединения предоставлялись в ActivX Biosciences, Inc., 11025 North Torrey Pines Road, Suite 120; LaJolla, CA, USA 92037. Соединения подвергали киназному анализу, составляющему собственность ActivX, и результаты получали при тестовых концентрациях соединения 1 мкМ (колонки 2, 4 и 6) и 0,1 мкМ (колонки 3, 5 и 7). Результаты в виде процента ингибирования, полученные для соединений из примеров 1, 4 и 217, представлены ниже в табл. 3.

Таблица 3

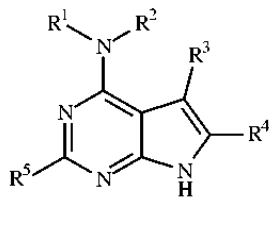
	Пример 1		Пример 4		Пример 217	
Киназа	1 мкМ	0,1 мкМ	1 мкМ	0,1 мкМ	1 мкМ	0,1 мкМ
ABL,ARG	22,5	25,8	-0,9	-29,4	-1,6	4,6
ACK	-8	5,2	7,7	0,8	-19,5	-9,8
AKT1	18,8	11,3	-6,3	-8,8	-3,6	5,5
AKT2,AKT3	10,7	1,6	6,8	-2,6	-3,8	-9,7
AMPKa1	27	1,5	16,4	-2,1	48,8	27,2
AMPKa1,AMPKa2	49,7	10,8	32,5	-4,5	16,5	5,7
BRAF	-51,5	-6,5	-1,2	1,2	-10,4	-8,4
BTk	3,7	8,7	9,5	-2,2	8,5	24,3
CaMK1a	6,3	2	1,9	-9,2	-7,1	-5,4
CaMK1d	3,2	8,4	0,9	-12,1	3,1	11,7
CaMK2d	-38,1	-45,3	10,8	-0,4	16,1	9,8
CaMK2g	-15,5	-16,9	2,9	-13,6	18,7	4,3
CDC2	14,7	-4	12,9	-6,7	24,4	28,7
CDK11,CDK8	2,4	4,4	36	5	-5,2	-5,6
CDK2	9,5	-12,1	9,2	11	16,5	3,6
CDK5	-35,1	-6,5	0,1	-12,2	7,9	0,5
CHK2	17,7	0,9	2,2	-6,8	6,4	8,6
DGKA	-16,6	-21	-8,7	-15,9	4,7	-2,8
DNAPK	-30	-4,4	14,7	-19,3	31,5	31,0

eEF2K	-6,5	-9,6	2,8	-27,1	2,2	-12,1
EphA1	19,6	-9,5	-2,5	-17	-16,1	11,1
Erk5	-41,9	-32,8	-6,3	-5	-5,4	-2,6
FAK	20	18	11,1	-8,9	17,4	8,1
FER	-17,9	-7,3	1,6	-26,4	16,3	5,2
FES	-0,9	4,3	6,9	-9,2	6,2	8,4
FGR	4,6	12,9	1,7	-10,8	-0,5	-1,2
FRAP	-1,2	-3,2	9,8	-20,7	0,9	0,7
FYN	-10,1	6,7	-9,1	-1,9	-6,8	-2,1
FYN.SRC.YES	-56,3	-24,1	-8,8	-22,8	-1,4	18,4
GCK	-6,7	4,4	31,2	3,6	27,2	-5,2
GCN2	-25,1	0,1	0,6	-13,6	-3,1	-7,7
GPRK6	23,7	8,9	10,9	-3,9	3,6	-0,8
GSK3A	-11,4	-0,2	7,2	-0,9	8,9	0,6
GSK3B	-5,2	2,4	6,7	-3,7	12,4	-4,3
HPK1	-14,9	-9,7	5,7	-1,5	1,7	-13,7
IKKa	-40,5	-20	-6,6	-12,1	-3,7	-2,5
IKKb	10,8	16,1	-15,8	-15,5	6,5	7,1
IKKe	17,7	2,6	7,4	-7	20,4	-3,0
IKKe.TBK1	23,7	1,5	18,8	-6,7	13,3	2,3
ILK	-56,6	-34	-31,6	-8,9	-3,8	-6,3
IRAK1	-9,1	-13,8	2,1	-2,9	7,5	-1,7
IRAK3	68,7	30,1	33,7	29,8	72,4	16,0
IRAK4	34,7	17,7	10,7	-12,8	34,5	14,7
IRE1	-8	-1,3	1,8	-16	-19,5	3,2
JAK1	54,2	15	5	-9,3	11,4	-3,0
JAK1 domain2	-13,7	-8,1	18,9	-6,2	10,1	7,4
JAK2 domain2	16,7	13,8	16,4	0,7	-6,4	4,8
JAK3 domain2	-5,2	2,7	6,8	6,9	4,9	-7,8
JNK1.JNK2.JNK3	7,7	7,1	5,4	-5,3	-6,4	-18,2
KHS1	24,6	17,8	12,9	-25,9	7,6	10,7
KSR1.KSR2	-14	1,5	11,7	-8,7	-6,8	-6,2
LATS1	-16,2	4,2	5,4	-4,8	1,9	-3,9
LATS2	11	21,2	16,2	-7,2	-23,7	5,8
LKB1	-14	-1,1	16,5	3,5	2,4	-5,3
LOK	22,6	5,7	53,6	11,9	56,1	-6,4
LRRK2	88,1	69	94,1	79,9		88,4
LYN	7,8	3,8	0,8	-5,4	-19,2	8,3
MAP2K1	17	3,5	14	-17,2	-1,5	17,2
MAP2K1.MAP2K2	-2,2	1	6,4	-7,1	-2,6	10,9
MAP2K3	-9	14,4	6,2	-12,5	3,3	2,5
MAP2K4	9,6	10,1	19,2	-20,5	1,6	2,3
MAP2K6	19	17,5	13,5	-15,1	-0,1	11,3
MAP3K1	11,9	-9,4	44,5	6,4	14,8	-17,3
MAP3K3	7,2	-9,2	7,4	-0,5	-6,7	-3,4
MAP3K4	6,9	-14	29,8	9,7	-27,4	-35,5
MAP3K5	2,1	6,2	21,3	3,3	44,5	7,0
MARK2	41,6	10,1	27,3	-4,7	13,1	-5,0
MARK3	29,1	1	23,7	-2,6	18,4	16,2
MAST3	-6,7	9	0,8	2,6	0,4	-11,7
MLK3	4,5	1,4	19,9	-14,1	-9,6	-13,5
MLKL	8,4	1,6	14,5	-10,1	-3,3	2,5
MSK1 домен 1	-30,4	-7	-3,8	1	-2,2	-12,1
MST1	50,8	13,2	82,2	41,9	73,5	25,6
MST1.MST2	24,8	-14,5	70,8	34,4	72,6	21,9
MST2	49,4	10,1	82,6	47,3	83,2	34,9
MST3	28,4	10,9	46,2	0,1	10,9	6,7
MST4.YSK1	15,1	-11,4	60,7	11,9	9,9	5,3
NDR1	-7,8	-19,6	1,7	-4,4	-17,7	16,3
NDR2	31,2	22,8	22,1	-18,7	-6,0	28,9
NEK1	-10,1	7	-1,9	-8,9	-5,1	4,8
NEK6.NEK7	-17	-1,7	-4,9	-5,3	6,4	-2,9
NEK7	-18,8	-0,6	7,3	2,2	-2,3	-9,0
NEK9	12,6	-0,9	1	-7,1	1,5	-11,0
NuaK2	8,9	3,6	18,1	-11,9	24,9	1,3
OSR1	-4	-7,8	-55,4	-23,1	-12,3	5,2

p38a	-19,8	-23,5	-1,7	-14,6	-4,6	-1,1
p38d,p38g	-24	-37,3	-5,7	-17,5	1,5	-0,4
p70S6K	18,9	23	11,1	-9	-9,6	3,5
p70S6K,p70S6Kb	-3,5	9,4	-9,6	-10,5	5,4	5,5
p70S6Kb	10,1	15	18,5	11,4	-16,7	-2,2
PAN3	0,8	0,6	15,1	-0,2	-7,5	5,6
PCTAIRE2,PCTAIRE3	-2,5	7,5	24,7	-5,4	15,1	-2,6
PI4KB	16,1	34	4,9	-7,4	-0,5	9,9
PIK3C3	4,8	23,3	13,6	-2,4	10,2	19,9
PIK3CB	-29,8	-2,6	-2,5	0,5	-29,7	-5,3
PIK3CD	-65,4	-101,6	-12,4	-14	10,0	-0,4
PIK3CG	-62,9	-18,6	-5,6	-20,4	-22,0	-3,4
PIP4K2A	6,8	12,1	1,9	-12,1	8,2	7,8
PIP4K2C	-1,4	1,4	58,4	3,1	-11,9	6,2
PIP4K2C	0,9	-48	54,3	9,3	4,0	-4,7
PIP5K3	15	1,9	21,6	-11,2	2,5	16,0
PITSLRF	-3,2	-13	10,7	-12,4	6,6	-6,7
PKD2	20,1	2,7	9,4	0,7	4,5	5,8
PKR	-17,3	-4,3	7,2	-3,3	1,8	-7,7
PRPK	-13,8	-3,4	-3,7	3	12,5	2,6
PYK2	19,5	5,9	2,5	-3,9	8,4	-1,0
RIPK3	-4,2	5,6	8	-3,2	-9,1	-7,3
RSK1 домен 1	59,8	16,3	32,9	-26,8	45,6	27,6
RSK1 домен 2	18,1	-12,7	55,8	2,7	5,0	-3,4
RSK1,RSK2,RSK3 домен 1	18,7	3	13,4	-0,4	48,5	5,0
RSK2 домен 1	5,6	-6,8	-11,2	-6	61,6	13,2
RSK2 домен 2	9,1	0,6	21,4	-10	2,8	-4,1
RSKL1 домен 1	-0,2	5,5	-1,8	1,1	-30,6	-15,9
SGK3	9,9	2,5	-0,8	-5,5	16,9	8,5
SLK	50,6	22,9	60,7	10,5	39,1	22,5
SMG1	-19,2	-1,3	13	-2,5	-6,1	1,5
smMLCK	-1,9	-11,5	16,2	-21,6	3,5	1,7
SRC	9,7	1,5	-2,2	-18,3	1,1	-1,0
STLK5	-46,5	-1,5	1,2	-15,4	-11,5	-6,9
SYK	-6,1	-8,9	7,2	-8,3	-5,1	-2,0
TAO1,TAO3	-14,9	-24	5,9	-6,5	-16,5	-9,7
TAO2	-24,2	-6,3	-2,5	-12,7	-18,4	-20,2
TBK1	13,4	0,1	16,4	7,3	0,1	1,9
TLK1	2,7	7,8	-3,7	-4,6	16,7	7,6
TLK2	-21,1	-5,8	-9,4	-8,4	16,0	11,1
ULK3	8	-1,9	5,2	3,1	17,4	-8,6
Wnk1,Wnk2,Wnk3	-24	-18,8	-6	1,7	-21,1	-6,3
Wnk1,Wnk2,Wnk4	-13,5	-15	-1,3	-1,9	-5,4	2,2
ZAK	23,1	15	-42,2	-20,5	-1,2	-2,9
ZAP70	3,1	-23,2	6,8	-4,9	-6,0	-25,0
ZC1/HGK,ZC2/TNIK,ZC3/MINK	4,9	-18	14,8	-3,2	7,7	-1,2
ZC2/TNIK	31,2	-10,6	29,2	-7,9	3,9	-10,7

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы I



где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой морфолин-4-ил, возможно замещенный метилом или 5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-илом;

R<sup>3</sup> представляет собой фенил или 5-10-членный гетероарил, который содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S; где фенил и 5-10-членный гетероарил возможно замещены R<sup>9</sup> в количестве от одного до трех, и где фенил возможно конденсирован с C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или 5-6-членным гетероциклоалкилом, который содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S, и который возможно замещен оксо;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород и

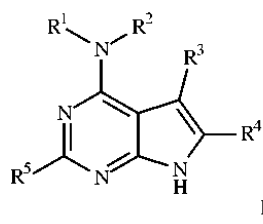
$R^9$  в каждом случае независимо представляет собой циано, галоген, гидроксид,  $C_1$ - $C_3$ алкил-S-,  $-CO_2H$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкил, возможно замещенный галогеном или гидроксид в количестве от одного до трех, или  $C_1$ - $C_3$ алкокси, возможно замещенный галогеном или гидроксид в количестве от одного до трех;

или его фармацевтически приемлемая соль.

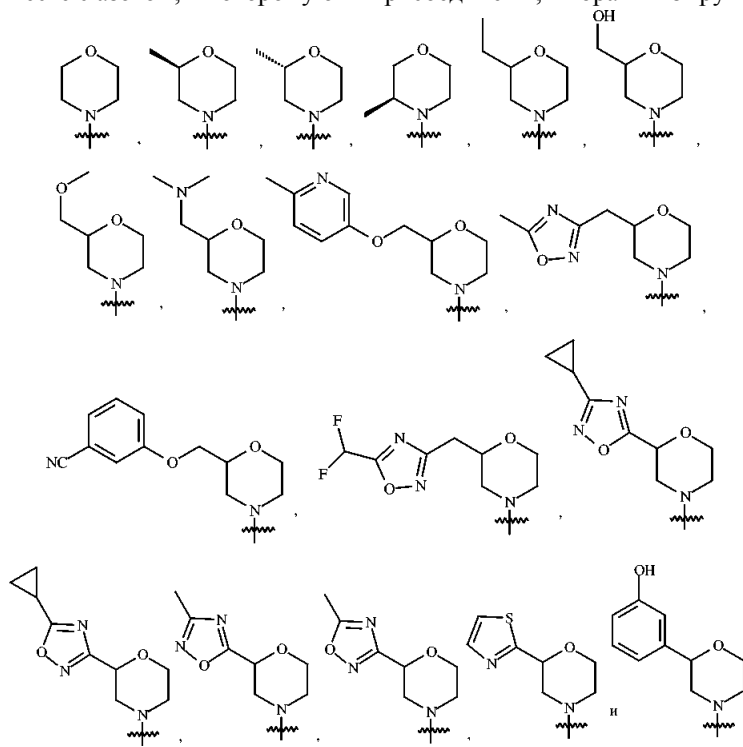
2. Соединение по п.1, где  $R^3$  представляет собой фенил, замещенный одним или двумя  $R^9$ , и каждый  $R^9$  независимо выбран из циано, фтора, хлора или метокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, где  $R^3$  представляет собой пиразолил, изотиазолил или пиридилил, каждый из которых возможно замещен одним  $R^9$ , и  $R^9$  представляет собой циано или метил; или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение формулы I



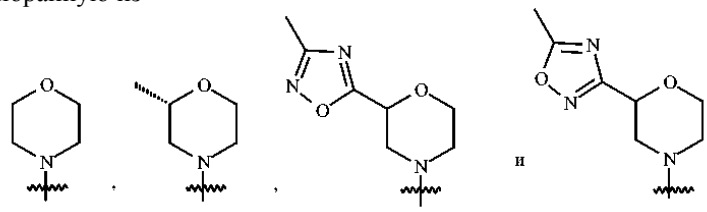
где  $R^1$  и  $R^2$ , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, выбраны из группы, состоящей из



$R^3$  представляет собой 1-метилпиразол-4-ил, 1H-пиразол-4-ил, 2-цианопиридин-6-ил, 3-метил-1,2-тиазол-5-ил, 5-циано-1-метилпиррол-3-ил, 3-метилпиридин-5-ил, 3-цианопенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 2,3-дифторфенил, 2-фтор-5-хлорфенил, 2-фтор-3-цианопенил или 2-метокси-5-фторфенил; и каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород или метил;

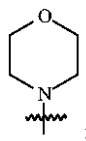
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.4, где  $R^1$  и  $R^2$ , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой группу, выбранную из



и каждый из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой водород; или его фармацевтически приемлемая соль.

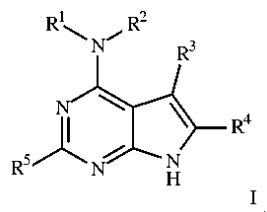
6. Соединение по п.5, где  $R^1$  и  $R^2$ , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.6, где  $R^3$  представляет собой 3-цианофенил, 1-метилпиразол-4-ил или 5-циано-1-метилпиррол-3-ил; или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  и  $R^2$ , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой пиперидинил или 3-гидроксипиперидинил;

$R^3$  представляет собой 1-метилпиразол-4-ил, 1H-пиразол-4-ил, 2-цианопиридин-6-ил, 3-метил-1,2-тиазол-5-ил, 3-метилпиридин-5-ил, 3-цианофенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 2,3-дифторфенил, 2-фтор-5-хлорфенил, 2-фтор-3-цианофенил или 2-метокси-5-фторфенил; и

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород или метил.

9. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

- 5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина;
- 3-[6-метил-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;
- 6-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]пиридин-2-карбонитрила;
- 3-[4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;
- 3-[4-(диметиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;
- 3-{4-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;
- (3-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенил)метанола;
- 4-(морфолин-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина;
- 3-[2-метил-4-(морфолин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;
- {3-[4-(диметиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил} метанола;
- 3-[4-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;
- 3-[4-(пиперидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;
- 1-(5-фенил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамида;
- 3-{4-[(3S)-3-гидроксипиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;
- 4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-5-фенил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина;
- 3-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;
- 4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина;
- 5-фенил-4-(пирролидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина;
- [1-(5-фенил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил]метанола;
- 1-{5-[3-(гидроксиметил)фенил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил} пиперидин-3-карбонитрила;
- 1-[5-(3-цианофенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-карбонитрила;
- 4-(3,5-цис-диметилпиперидин-1-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина;
- 4-метокси-3-[4-(3-метилпиперидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;
- 3-[4-(диметиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-4-метоксибензонитрила;
- 5-(5-хлор-2-метоксифенил)-N,N-диметил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин;
- 3-{4-[4-(1H-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;
- 3-{4-[3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;
- 3-[4-(9-метил-1-окса-4,9-дизаспиро[5.5]ундец-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;
- 3-[4-(3-метоксипиперидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;
- 3-{4-[2-(метоксиметил)морфолин-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;
- N<sup>3</sup>-[5-(3-цианофенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-N,N-диметил-β-аланинамида;
- 3-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;
- 3-[4-(4-фторпиперидин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;
- 3-{4-[4-(1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;
- 3-{4-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;

3-{4-[2-(1Н-пиразол-3-ил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 3-{4-[3-(1Н-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 3-{4-[3-(1Н-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 3-{4-[(1-метилпиперидин-3-ил)амино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 3-[4-(3-оксо-2,7-диазаспиро[4.5]дец-7-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-[4-((3R)-3-метилпиперидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-(4-{2-(морфолин-4-ил)этил}амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-[4-(2-окса-7-азаспиро[4.5]дец-7-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 N-{1-[5-(3-цианофенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}ацетамида;  
 5-(1Н-индазол-5-ил)-4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 3-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}бензолсульфонамида;  
 5-(2-фторфенил)-4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(1Н-индазол-4-ил)-4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(6-фтор-5-метилпиперидин-3-ил)-4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-она;  
 4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-5-(пиридин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-5-(5-метилпиридин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-5-(7Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пири-  
 мидина;  
 6-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-она;  
 4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-5-(1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 4-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенола;  
 4-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензамида;  
 3-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} фенола;  
 5-(2-хлор-5-метилпиридин-3-ил)-4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 3-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензамида;  
 3-[4-(3-фторпиперидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-[4-(4-метилпиперидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензойной кислоты;  
 3-[4-(метиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-[4-(3,5-цис-диметилпиперидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-4-метоксибензонитрила;  
 4-метокси-3-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 2-фтор-3-{4-[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 N,N-диметил-5-фенил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина;  
 3-[4-(диметиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2-фторбензонитрила;  
 3-[4-(пирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-[4-((3R)-3-метилпирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-[4-(диметиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-4-фторбензонитрила;  
 3-[4-(диэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-{4-[(2R)-2-(метоксиметил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 3-[4-(диметиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-5-фторбензонитрила;  
 3-{4-[2-(1Н-пиразол-3-ил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 3-[4-((3S)-3-метилпирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 2-фтор-3-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-{4-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 4-фтор-3-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 4-(4-фторпиперидин-1-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 2-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 5-(3-хлорфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(2-фторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(3-фтор-5-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(2,5-дифторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(2,3-дифторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(5-хлор-2-фторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 {2-фтор-3-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]фенил} метанола;  
 5-(2,4-дифторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(3-фторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(3,5-дифторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 4-(морфолин-4-ил)-5-фенил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;

5-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 5-(2-хлорфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 5-(5-фтор-2-метилфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 5-(3-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 {2-фтор-5-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]фенил} метанола;  
 5-(4-фторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 {3-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]фенил} метанола;  
 5-(2-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 5-[3-(метилсульфанил)фенил]-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 4-(морфолин-4-ил)-5-(пиридин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 4-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]изохинолина;  
 5-(5-бромпиридин-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 5-(2-хлор-5-метилфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 5-(3-метилфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 5-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 3-[4-(4-гидроксипиридин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-{4-[2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 3-метил-5-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-{4-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 3-[4-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гепт-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-хлор-5-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 4-метокси-3-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 5-(5-хлор-2-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 6-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 3-метокси-5-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(тиоморфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 1-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-ола;  
 4-[(2*S*)-2-метилморфолин-4-ил]-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 4-[(2*R*)-2-метилморфолин-4-ил]-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 4-(3-фторпиперидин-1-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 {4-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил} метанола;  
 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(2-{[(6-метилпиридин-3-ил)окси]метил} морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина;  
 N,N-диметил-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин;  
 N-циклопропил-N-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин;  
 3-[4-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-[4-(3-аминопиперидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-[4-(2-{[5-(диформетил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метил} морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-{4-[2-(1,3-тиазол-2-ил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 3-[4-(4-оксопиперидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-{4-[4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 3-{4-[2-(3-гидроксифенил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 3-{4-[2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 3-[4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-(4-{2-[(3-цианофенокси)метил]морфолин-4-ил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)бензонитрила;  
 3-[4-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 1-[5-(3-цианофенил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-карбоксамида;  
 3-[4-(2-этилморфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-{4-[2-(пиримидин-4-ил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 3-{4-[2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 3-(4-{2-[(диметиламино)метил]морфолин-4-ил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)бензонитрила;  
 3-[4-(1Н-пиразол-4-иламино)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-(4-{2-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]морфолин-4-ил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)бензонитрила;  
 3-{4-[3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 3-[4-(диметиламино)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-5-метоксибензонитрила;



5-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(5-метилпиридин-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(5-хлорпиридин-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(6-метоксипиразин-2-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 3-{4-[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 2-фтор-3-[2-метил-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-{4-[(3R)-3-гидроксипиперидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 1-[5-(3-фторфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-ола;  
 5-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 2-фтор-3-[4-(4-фторпиперидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 4-(4-фторпиперидин-1-ил)-5-(2-метоксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(3-фтор-5-метоксифенил)-4-(4-фторпиперидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 3-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2-фторбензонитрила;  
 1-[5-(5-метилпиридин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-ола;  
 5-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-(4-фторпиперидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 1-[5-(3-фтор-5-метоксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-ола;  
 1-[5-(2-метоксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-ола;  
 2-фтор-3-{4-[2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 2-фтор-3-{4-[2-(метоксиметил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 4-(азетидин-1-ил)-5-(5-фтор-2-метоксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 4-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]-5-(5-метилпиридин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(3-фторфенил)-4-(пирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(3-фторфенил)-4-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(2-метоксифенил)-4-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(2-метоксифенил)-N,N-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин;  
 2-фтор-3-{4-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 4-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-5-(2-метоксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(2-метоксифенил)-4-(пирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(3-фтор-5-метоксифенил)-N,N-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин;  
 2-фтор-3-[4-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 5-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 2-фтор-3-{4-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 5-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-(3-фторпиперидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(3-фторфенил)-4-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(5-фтор-2-метоксифенил)-N,N-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин;  
 2-фтор-3-[4-(пирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 5-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 2-фтор-3-{4-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 5-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(4-метилпиридин-2-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(2-фтор-6-метоксифенил)-N,N-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин;  
 5-(2-фтор-6-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(2,6-дифторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(3-метил-1,2-тиазол-5-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(2-хлор-3-фтор-6-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(4-метоксипиридин-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 3-{4-[2-((5R)-5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 3-{4-[2-((5S)-5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 3-{4-[(2S)-2-(метоксиметил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 3-[6-метил-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 6-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]пиперидин-2-карбонитрила;  
 3-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

3-{4-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 4-(морфолин-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 3-[4-(пиперидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 2-фтор-3-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 5-(2-фторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(2,3-дифторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(5-хлор-2-фторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(3-фторфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 1-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-ола;  
 5-(5-метилпиридин-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 2-фтор-3-[4-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 2-фтор-3-{4-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 2-фтор-3-{4-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 5-(3-метил-1,2-тиазол-5-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина и  
 3-{4-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение, выбранное из группы, состоящей из  
 3-[6-(диформетил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 5-(5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 5-(3,4-дигидро-2Н-пиран-5-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 4-(морфолин-4-ил)-5-[3-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 3-{4-[2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 2-метил-3-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 4-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]пиридин-2(1Н)-она;  
 5-(имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 rel-3-{4-[(3aS,6aS)-гексагидро-5Н-фуρο[2,3-с]пиррол-5-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 rel-3-{4-[(3aR,6aS)-тетрагидро-1Н-фуро[3,4-с]пиррол-5(3Н)-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 rel-3-{4-[(4aR,7aS)-гексагидроциклопента[b][1,4]оксазин-4(4aН)-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 4-[5-(3-цианофенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]морфолин-2-карбонитрила;  
 3-[4-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 5-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]тиофен-2-карбонитрила;  
 5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 2-фтор-3-{4-[2(R)-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 2-фтор-3-{4-[2(S)-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 6-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]пиридин-2-карбоксамида;  
 4-(морфолин-4-ил)-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 1-метил-4-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1Н-пиррол-2-карбонитрила;  
 5-(6-метилимидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 3-{4-[2-(1,2-оксазол-5-ил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 1-метил-4-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1Н-имидазол-2-карбонитрила;  
 4-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]тиофен-2-карбонитрила;  
 4-(морфолин-4-ил)-5-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 1,5-диметил-4-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1Н-пиррол-2-карбонитрила;  
 1-метил-3-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1Н-пиразол-5-карбонитрила и  
 3-{4-[2-(цианометил)морфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение, выбранное из группы, состоящей из  
 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
 6-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]пиридин-2-карбонитрила;  
 3-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-[4-(диметиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
 3-{4-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил} бензонитрила;  
 3-[4-(пиперидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;

3-[4-(диметиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2-фторбензонитрила;  
3-[4-(пирролидин-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
2-фтор-3-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила;  
5-(3-хлорфенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
5-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
5-(5-бромпиридин-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;  
1-метил-4-[4-(морфолин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-1Н-пиррол-2-карбонитрила;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Фармацевтическая композиция для лечения расстройства, ассоциированного с LRRK2 (киназа 2 с лейцин-богатыми повторами), содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемой соли вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

14. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-12 для изготовления лекарственного средства для лечения болезни Паркинсона у пациента.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2

---