



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 487/04 (2006.01); A61K 31/519 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2016149319, 24.06.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.06.2015

Дата регистрации:
19.06.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
24.06.2014 JP 2014-129740;
10.02.2015 JP 2015-024785

(43) Дата публикации заявки: 18.06.2018 Бюл. № 17

(45) Опубликовано: 19.06.2018 Бюл. № 17

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.12.2016

(86) Заявка РСТ:
JP 2015/068218 (24.06.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/199136 (30.12.2015)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):

МИДЗУТАНИ Такаси (JP),
ЙОСИМУРА Тихоко (JP),
КОНДО Хитоми (JP),
КИТАДЕ Макото (JP),
ОХКУБО Суити (JP)

(73) Патентообладатель(и):

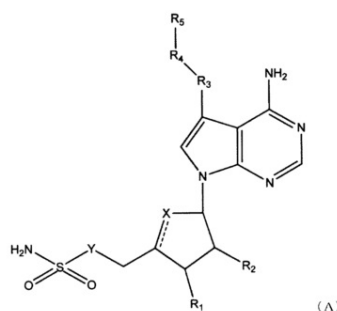
ТАЙХО ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.
(JP)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2006084281 A1, 10.08.2006 &
JP 2008-530027 A, 07.08.2008. WO 2013108809
A1, 25.07.2013 & RU 2576384 C1, 10.03.2016.
Pavel Kielkowski; Jindřich Fanfrlíacute;k;
Michal Hocek 7-Aryl-7-deazaadenine 2'-
Deoxyribonucleoside Triphosphates (dNTPs):
Better Substrates for DNA Polymerases than
dATP in Competitive Incorporations
;Angewandte Chemie, (см. прод.)

(54) НОВОЕ ПИРРОЛОПИРИМИДИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ ИЛИ ЕГО СОЛЬ,
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЕЕ, В ЧАСТНОСТИ, АГЕНТ ДЛЯ
ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ, И ТОМУ ПОДОБНОЕ, НА ОСНОВЕ
ИНГИБИТОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА NAE

(57) Реферат:

Изобретение относится к новому соединению
или его фармацевтически приемлемой соли
Формулы (A), обладающим свойствами
ингибитора NAE (Neddβ активирующий фермент).
Соединения могут найти применение в качестве
противоопухолевого агента. В Формуле (A)



(A)

представляет собой одинарную или двойную связь; X представляет собой -O- или -CH=; Y представляет собой -NH- или -O-; R₁ представляет собой атом водорода или гидроксигруппу; R₂ представляет собой атом водорода или гидроксигруппу; R₃ представляет собой этинильную группу или 5-членную моноциклическую гетероариленовую группу, содержащую один-два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S и O; R₄ представляет собой связь, метиленовую группу или C3-C7 циклоалкилиденную группу; R₅ представляет собой C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу, C6-C10 ненасыщенную циклоалкильную группу, выбранную из фенила, нафтила, инданила, которая может содержать одну или несколько групп R₆, или 5-6-членную моноциклическую или 9-10-членную бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, которая содержит один-три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп R₆; R₆ представляет собой атом галогена, гидроксигруппу, цианогруппу, C1-Сбалкильную группу, которая может содержать одну фенокси группу в качестве заместителей, карбамоильную группу, C1-

Сбалкоксикарбонильную группу, 6-членную моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую один гетероатом N, 4-6-членную моноциклическую или 8-членную бициклическую насыщенную гетероциклоалкильную группу, которая содержит один-четыре гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, гидроксигруппу, карбоксильную группу или C1-C6 алкильную группу в качестве заместителей, аминогруппу, моно- или ди-(C1-C4алкил)аминогруппу, которая может содержать одну гидроксигруппу или фенильную группу в качестве заместителей, C1-C6 алкокси группу, которая может содержать одну или несколько групп, выбранных из атома галогена, C3-C7 насыщенной циклоалкильной группы, или 5-членной моноциклической ненасыщенной гетероциклоалкильной группы, содержащей один-три гетероатома N, бензилокси группу, которая может содержать одну или несколько карбамоильных групп в качестве заместителей, C1-Сбалкилтио группу, C1-Сбалкилсульфонильную группу или аминосульфонильную группу, когда присутствуют две или более групп R₆, R₆ из этого множества могут быть одинаковыми или различными. 4 н. и 5 з.п. ф-лы, 3 ил, 21 табл., 143 пр.

(56) (продолжение):

2014.07.14, Vol:53, Nr:29, Page(s):7552 - 7555. WO 201316906 A1, 20.02.15.

R U 2 6 5 8 0 0 8 C 2

R U 2 6 5 8 0 0 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 487/04 (2006.01); A61K 31/519 (2006.01)

(21)(22) Application: 2016149319, 24.06.2015

(24) Effective date for property rights:
24.06.2015Registration date:
19.06.2018

Priority:

(30) Convention priority:
24.06.2014 JP 2014-129740;
10.02.2015 JP 2015-024785

(43) Application published: 18.06.2018 Bull. № 17

(45) Date of publication: 19.06.2018 Bull. № 17

(85) Commencement of national phase: 15.12.2016

(86) PCT application:
JP 2015/068218 (24.06.2015)(87) PCT publication:
WO 2015/199136 (30.12.2015)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

MIZUTANI, Takashi (JP),
YOSHIMURA, Chihoko (JP),
KONDO, Hitomi (JP),
KITADE, Makoto (JP),
OHKUBO, Shuichi (JP)

(73) Proprietor(s):

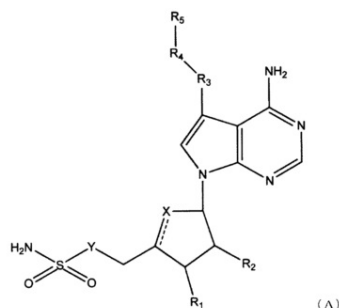
TAIHO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (JP)

(54) NEW PYRROLOPYRIMIDINE COMPOUND OR ITS SALT, PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING IT, IN PARTICULAR, AGENT FOR PREVENTION AND / OR TREATMENT OF TUMORS AND SO ON, BASED ON INHIBITING INFLUENCE ON NAE

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to a novel compound or a pharmaceutically acceptable salt of Formula (A) having the properties of an NAE inhibitor (Neddβ activating enzyme). In the Formula (A)



(A)

is a single or double bond; X is -O- or -CH=; Y is -NH- or -O-; R₁ is a hydrogen atom or a hydroxy group; R₂ is a hydrogen atom or a hydroxy group; R₃ is an ethynylene group or a 5-membered monocyclic heteroarylene group containing one to two heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O; R₄ is a bond, a methylene group or a C3-C7 cycloalkylidene group; R₅ is a C3-C7 saturated cycloalkyl group, a C6-C10 unsaturated cycloalkyl group selected from phenyl, naphthyl, indanyl, which may contain one or more groups R₆, or a 5-6 membered monocyclic or 9-10 membered bicyclic unsaturated heterocycloalkyl group, which contains one to three heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and which may contain one or more groups R₆; R₆ is a halogen atom, a hydroxy group, a cyano group, a C1-C6 alkyl group, which may contain one phenoxy group as substituents, a carbamoyl group, a C1-C6 alkoxy carbonyl group, a 6-membered monocyclic or bicyclic unsaturated heterocycloalkyl group containing one heteroatom N, 4-6 membered

monocyclic or 8-membered bicyclic saturated heterocycloalkyl group, which contains one to four heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and which may contain one or more groups, or a halogen atom, a hydroxy group, a carboxyl group or a C1-C6 alkyl group as substituents, an amino group, a mono- or di-(C1-C4alkyl)amino group which may have one hydroxy group or a phenyl group as substituents, C1-C6 alkoxy group which may contain one or more groups selected from a halogen atom, C3-C7 saturated cycloalkyl group, or a 5-membered monocyclic unsaturated heterocycloalkyl group, containing one to three heteroatoms of N, a benzyloxy group which may contain one or more carbamoyl groups as substituents, a C1-C6alkylthio group, a C1-C6alkylsulfonyl group or an aminosulfonyl group when there are two or more groups R₆, R₆ of this set may be the same or different.

EFFECT: compounds can be used as antitumor agents.

9 cl, 3 dwg, 21 tbl, 143 ex

Область техники, к которой относится изобретение
[0001]

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет описания заявки на патент Японии № 2014-129740, поданной 24 июня 2014 года, и описания заявки на патент Японии № 2015-024785, поданной 10 февраля 2015 года (полное описание этих описаний включается в настоящее описание в качестве ссылки). Настоящее изобретение относится к новому пирролопиримидиновому соединению или к его соли и к фармацевтической композиции, содержащей пирролопиримидиновое соединение, в частности, к профилактическому агенту и/или терапевтическому агенту против опухолей, и тому подобное, на основе ингибиторного воздействия на NAE.

Уровень техники

[0002]

Группа белков, называемая убиквитин-подобными белками(Ubl), они иллюстрируются убиквитином, связывается с соответствующим активирующим ферментом E1 и трансферазой E2, которые должны добавляться к целевому белку с помощью ковалентной связи, тем самым оказывая влияние на различные характеристики, такие как активность, стабильность, внутриклеточная локализация, и тому подобное, целевого фермента (Непатентный документ 1).

[0003]

Nedd8, один из видов Ubl, активируется с помощью гетеродимера APPBP1-UBA3, который представляет собой Nedd8-активирующий фермент (NAE), АТФ-зависимым образом. Активированный Nedd8 впоследствии переносится на E2 (Ubc12), а затем добавляется к ряду целевых белков, называемых куллинами. Конъюгирование Nedd8 с целевым белком называется неддильрованием. Неддильрование по отношению к куллину повышает активность (способность добавления убиквитина к субстрату лигазы) лигаз куллин-RING (CRL), которые функционируют посредством образования комплекса с белком семейства куллинов и адапторным белком. Группа белков, убиквитинированных с помощью CRL, деградирует в протеасоме. Многие белки известны как субстраты CRL, которые регулируют клеточные циклы и осуществляют внутриклеточную передачу сигналов, и которые, как сообщается, понижают экспрессирование в опухолях; примеры таких белков включают p27, p21 и фосфорилированный Iκ-B (Непатентные документы 2 и 3). Более конкретно, NAE вносит вклад в рост и выживание клеток опухолей посредством облегчения убиквитинирования и деградации с помощью протеасомы группы белков субстрата CRL посредством активирования Nedd8.

[0004]

Благодаря физиологической функции NAE, ингибитор NAE обладает характерным свойством одновременного воздействия на множество путей передачи сигналов, вовлеченных в выживание и рост опухолей. Таким образом, ингибиторы NAE, как ожидается, могут служить в качестве терапевтического агента, обладающего широкими и эффективными противоопухолевыми воздействиями. N-[(1S)-1-инданил]-7-[(1R)-3α-гидрокси-4α-(сульфамойлоксиметил)-циклопентил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (упоминаемый далее как "MLN4924"), и тому подобное, известны в качестве соединения, которое ингибирует Nedd8-активирующую функцию NAE (Патентный документ 1). MLN4924 представляет собой соединение, имеющее пирролопиримидиновый скелет, и оно отличается тем, что содержит замещенную амино группу в 4-положении. MLN4924 вызывает аккумуляцию групп белков - субстратов CRL посредством

ингибирования неддилирования, вызывая тем самым приостановку клеточного роста и апоптоз (Непатентный документ 4). В настоящее время, является продвинутой разработкой MLN4924 в качестве противоопухолевого агента (Патентный документ 2); и, в дополнение к применению одного только MLN4924, осуществляются также исследования с использованием сочетания MLN4924 и других различных противораковых лекарственных средств (Непатентные документы 5 и 6). Однако большая часть вводимого MLN4924 переносится в эритроциты в крови; таким образом, идентифицируется проблема понижения концентрации в плазме крови по сравнению с концентрацией, необходимой для обеспечения лекарственных воздействий самого MLN4924 (Непатентный документ 6). Кроме того, поскольку MLN4924 ингибирует карбонангидразу II, которая интенсивно экспрессируется даже в нормальных органах, таких как эритроциты, почки, головной мозг и глаза, возникает та проблема, что MLN4924 вызывает побочные воздействия, конкретно, электролитные аномалии, гипотонию луковицы, метаболический ацидоз, полиурию, мочевой конкремент и дисестезию (Непатентный документ 8). При таких обстоятельствах, является желательным новый ингибитор NAE, который обеспечивает ингибиторную активность по отношению к NAE, но который обладает меньшим ингибиторным воздействием на карбонангидразу II.

Список цитирований

Патентные документы
[0005]

Патентный документ 1: Международная публикация № WO2006084281

Патентный документ 2: Международная публикация № WO2012061551

Непатентные документы

[0006]

Непатентный документ 1: Nature Rev Mol Cell Biol, 2009, 10 (5): 319-31

Непатентный документ 2: Genes & Cancer, 2010; 1 (7): 690-699

Непатентный документ 3: Journal of Cellular Physiology, 2000, 183, 10-17

Непатентный документ 4: Nature, 2009, 9; 458 (7239): 732-6

Непатентный документ 5: Mol Cancer Ther, 2014, 13 (6); 1-11

Непатентный документ 6: Mol Cancer Ther, 2012, 11 (4): 942-951

Непатентный документ 7: 9th International ISSX Meeting Abstract, p. 108

Непатентный документ 8: Israel Medical Association Journal, 2003, 5, April, 260-263

Сущность изобретения

Техническая проблема
[0007]

Целью настоящего изобретения является создание нового пирролопиримидинового соединения или его соли, обладающей ингибиторным воздействием на NAE, воздействием ингибирования клеточного роста и ослабленной активностью ингибирования карбонангидразы II. Другой целью настоящего изобретения является создание фармацевтического препарата пригодного для использования при предотвращении и/или лечении заболеваний, связанных с NAE, в частности, опухолей, на основе его ингибиторного воздействия на NAE.

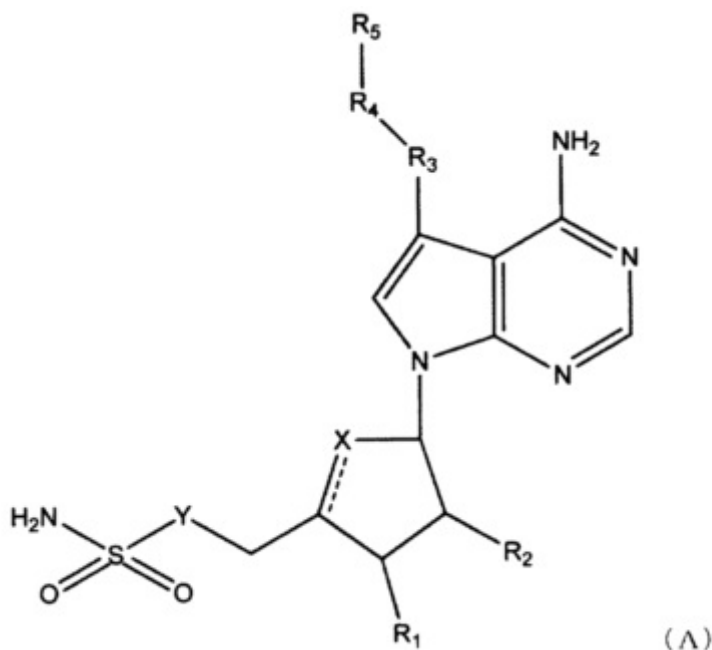
Решение проблемы

[0008]

Авторы настоящего изобретения осуществили широкие исследования на соединениях, имеющих ингибиторное воздействие на NAE, и обнаружили, что новое соединение, представленное Формулой (A), ниже, которое отличается тем, что содержит виниленовую

группу, этиниленовую группу, ариленовую группу или гетероариленовую группу в 5-положении (R_3 в формуле (A)) пирролопиримидинового скелета, или его соль, обладает превосходным ингибиторным воздействием на NAE, а также превосходным воздействием ингибирования клеточного роста по отношению к линиям клеток опухолей. Кроме того, авторы обнаружили, что соединение или его соль имеют ослабленную активность ингибирования карбонангидразы II. С помощью этих данных авторы осуществили настоящее изобретение.

[0009]



[0010]

где:

[0011]



[0012]

представляет собой одинарную или двойную связь;

X представляет собой -O-, -CH₂-, или -CH=;

Y представляет собой -NH- или -O-;

R_1 представляет собой атом водорода, атом фтора, гидроксигруппу, цианогруппу или аминогруппу;

R_2 представляет собой атом водорода, атом фтора, гидроксигруппу, цианогруппу или аминогруппу;

R_3 представляет собой виниленовую группу, этиниленовую группу, C₆-C₁₄ ариленовую группу или моноциклическую или бициклическую гетероариленовую группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O;

R_4 представляет собой связь, метиленовую группу или C₃-C₇ циклоалкилиденную группу;

R_5 представляет собой C₃-C₇ ненасыщенную циклоалкильную группу, которая может содержать одну или несколько групп R_6 , C₆-C₁₀ ненасыщенную циклоалкильную

группу, которая может содержать одну или несколько групп R_6 , или моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп R_6 ;

R_6 представляет собой

атом галогена,
гидрокси группу,
циано группу,

C1-C6 алкильную группу, которая может содержать одну или несколько фенокси групп в качестве заместителей,

карбамоильную группу,

C1-C6 алкоксикарбонильную группу,

моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O,

моноциклическую или бициклическую насыщенную гетероциклоалкильную группу, которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, гидрокси группу, карбоксильную группу, либо C1-C6 алкильную группу, в качестве заместителя,

амино группу,

моно- или ди-(C1-C4 алкил)амино группу, которая может содержать одну или несколько гидрокси групп или фенильных групп в качестве заместителей,

C1-C6 алкокси группу, которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу, либо моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, в качестве заместителя,

бензилокси группу, которая может содержать одну или несколько карбамоильных групп в качестве заместителей,

C1-C6 алкилтио группу,

C1-C6 алкилсульфонильную группу или
аминосульфонильную группу,

когда присутствуют две или более групп R_6 , R_6 из этого множества могут быть одинаковыми или различными.

Преимущественные воздействия изобретения

[0013]

Настоящее изобретение предлагает новое соединение или его соль, представленную Формулой (A), выше. Новое соединение является пригодным для использования в качестве ингибитора NAE.

[0014]

Выяснилось, что соединение по настоящему изобретению или его соль имеет превосходную активность ингибирования NAE, и ингибирует рост опухолевых клеток. Кроме того, поскольку активность ингибирования карбонангидразы II для соединения по настоящему изобретению или его соли ослабляется, не осуществляется воздействия понижения концентрации в плазме из-за переноса в эритроциты. Следовательно, соединение по настоящему изобретению или его соль является значимо полезным в

качестве агента для предотвращения и/или лечения опухолей.

Краткое описание чертежей

[0015]

Фиг.1 показывает воздействие ингибирования роста соединения, полученного в Примере 1 на НСТ-116.

Фиг.2 показывает изменение массы тела, вызываемое соединением, полученным в Примере 1.

Фиг.3 показывает воздействие ингибирования роста соединения, полученного в Примере 55 на НСТ-116.

Фиг.4 показывает изменение массы тела, вызываемое соединением, полученным в Примере 55.

Фиг.5 показывает воздействие ингибирования роста соединения, полученного в Примерах 122 и 64 на CCRF-CEM.

Фиг.6 показывает изменение массы тела, вызываемое соединением, полученным в Примерах 122 и 64.

Описание вариантов осуществления

[0016]

Ниже описываются группы в композиции, представленной Формулой (A).

[0017]

В формуле (A), "С6-С14 ариленовая группа", представленная как R_3 , представляет собой моноциклическую или полициклическую двухвалентную ароматическую углеводородную группу, содержащую 6-14 атомов углерода. Более конкретно, примеры С6-С14 ариленовой группы включают фениленовую группу, нафтиленовую группу и тетрагидронафтиленовую группу. Фениленовая группа или нафтиленовая группа является предпочтительной.

[0018]

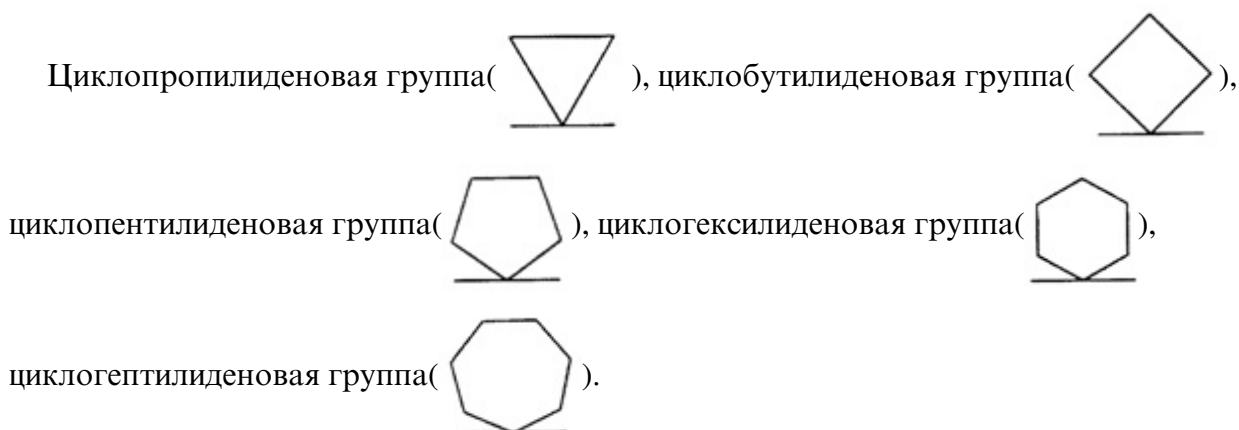
В формуле (A), "моноциклическая или бициклическая гетероариленовая группа, содержащая, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O", представленная как R_3 , представляет собой моноциклическую или бициклическую гетероариленовую группу, содержащую 1-3 гетероатома, по меньшей мере, одного вида, выбранных из группы, состоящей из N, S и O. Примеры включают тиазолиленовую группу, пиразолиленовую группу, имидазолиленовую группу, тиениленовую группу, фуриленовую группу, пирролиленовую группу, оксазолиленовую группу, изоксазолиленовую группу, изотиазолиленовую группу, тиадиазолиленовую группу, триазолиленовую группу, тетразолиленовую группу, пиридиленовую группу, пиразиленовую группу, пиримидиниленовую группу, пиридазиниленовую группу, индолиленовую группу, изоиндолиленовую группу, индазолиленовую группу, триазолопиридиленовую группу, бензимидазолиленовую группу, бензоксазолиленовую группу, бензотиазолиленовую группу, бензотиениленовую группу, бензофураниленовую группу, пуриниленовую группу, хинолиленовую группу, изохинолиленовую группу, хиназолиниленовую группу, хиноксалиленовую группу, метилendioксифениленовую группу, этилendioксифениленовую группу, дигидробензофураниленовую группу, бензоксазиниленовую группу, дигидробензоксазиниленовую группу, хроманиленовую группу, тioxроманиленовую группу, 1,1-диокситioxроманиленовую группу, дигидробензотиениленовую группу и 1,1-диоксидигидробензотиениленовую группу. Предпочтительные примеры включают моноциклическую гетероариленовую группу, содержащую 1-3 гетероатома, по меньшей мере, одного вида, выбранных из группы, состоящей из N, S, и O. Более предпочтительные примеры включают моноциклическую

5-членную гетероариленовую группу, содержащую 1 или 2 гетероатома, по меньшей мере, одного вида, выбранных из группы, состоящей из N, S и O. Особенно предпочтительные примеры включают тиазолиленовую группу, пиразолиленовую группу, имидазолиленовую группу, тиениленовую группу и оксазолиленовую группу.

[0019]

В формуле (A), "C3-C7 циклоалкилиденовая группа" представляет собой моноциклическую насыщенную алкилиденовую группу, содержащую 3-7 атомов углерода. Примеры включают соединения, приведенные ниже.

[0020]



[0021]

Предпочтительные примеры включают циклопропилиденовую группу.

[0022]

В настоящем описании, "циклоалкильная группа" относится к насыщенной или ненасыщенной одновалентной циклической углеводородной группе. Если не указано иного, термин "циклоалкил" охватывает моноциклический циклоалкил и полициклический циклоалкил, такой как бициклический или трициклический циклоалкил.

[0023]

В настоящем описании, "гетероциклоалкильная группа" относится к насыщенной или ненасыщенной одновалентной гетероциклической группе. Если не указано иного, термин "гетероциклоалкил" охватывает моноциклический гетероциклоалкил и полициклический гетероциклоалкил, такой как бициклический или трициклический гетероциклоалкил.

[0024]

В формуле (A), C3-C7 насыщенная циклоалкильная группа в определении "C3-C7 ненасыщенной циклоалкильной группы, которая может содержать одну или несколько групп R₆", представленная как R₅, относится к циклической насыщенной углеводородной группе, содержащей 3-7 атомов углерода. Примеры включают циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную и циклогептильную группу. Предпочтительные примеры включают циклогексильную группу.

[0025]

В формуле (A), C6-C10 ненасыщенная циклоалкильная группа в определении "C6-C10 ненасыщенной циклоалкильной группы, которая может содержать одну или несколько групп R₆", представленная как R₅, представляет собой моноциклическую или бициклическую ненасыщенную углеводородную группу, содержащую 6-10 атомов углерода. Примеры включают фенильную группу, нафтильную группу,

тетрагидронафтильную группу и 2,3-дигидроинденильную группу. Предпочтительные примеры включают фенильную группу, нафтильную группу и 2,3-дигидроинденильную группу.

[0026]

5 В формуле (A), примеры моноциклической или бициклической ненасыщенной гетероциклоалкильной группы, содержащей, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, в определении "моноциклической или бициклической ненасыщенной гетероциклоалкильной группы, которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S, и O, и которая
10 может содержать одну или несколько групп R₆", представленной как R₅, включают гексаметиленимино группу, имидазолильную группу, тиенильную группу, фурильную группу, пирролильную группу, оксазолильную группу, изооксазолильную группу, тиазолильную группу, изотиазолильную группу, пиразолильную группу, триазолильную группу, тетразолильную группу, пиридильную группу, пиразильную группу,
15 пиримидинильную группу, пиридазинильную группу, индолильную группу, изоиндолильную группу, индазолильную группу, метилendioксифенильную группу, этилендиооксифенильную группу, бензофуранильную группу, дигидробензофуранильную группу, бензимидазолильную группу, бензооксазолильную группу, бензотиазолильную группу, пуринильную группу, хинолильную группу, изохинолильную группу,
20 хиназолинильную группу, хиноксалинильную группу, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ильную группу, 2,3-дигидро-1,4-бензоксазино группу, 1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-тиохромен-8-ильную группу, 2,3-дигидробензотиофен-7-ильную группу и 1,1-диоксо-2,3-дигидробензотиофен-7-ильную группу. Предпочтительные примеры включают моноциклическую или бициклическую 5-10-членную ненасыщенную
25 гетероциклоалкильную группу, содержащую 1-3 гетероатома, по меньшей мере, одного вида, выбранных из группы, состоящей из N, S и O. Более предпочтительные примеры включают тиенильную группу, пиридильную группу, пиразильную группу, хинолильную группу, изохинолильную группу, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ильную группу, 2,3-дигидро-1,4-бензоксазино группу, 1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-тиохромен-8-ильную
30 группу, 2,3-дигидробензотиофен-7-ильную группу и 1,1-диоксо-2,3-дигидробензотиофен-7-ильную группу.

[0027]

В формуле (A), примеры "галогена", представленные R₆, включают атом фтора, атом хлора, бром и йод. Предпочтительные примеры включают фтор и хлор.

[0028]

В формуле (A), C1-C6 алкильная группа в определении "C1-C6 алкильной группы, которая может содержать одну или несколько фенокси групп в качестве заместителей", представленная как R₆, относится к линейной или разветвленной алкильной группе, содержащей 1-6 атомов углерода. Примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил,
40 н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил. Метил является предпочтительным.

[0029]

В формуле (A), C1-C6 алкокси группа в определении "C1-C6 алкокси группы, которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу, либо моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, в качестве заместителя", представленная

как R₆, относится к линейной или разветвленной алкокси группе, содержащей 1-6 атомов углерода. Примеры включают метокси группу, этокси группу, н-пропокси группу, изопропокси группу, н-бутокси группу, изобутокси группу и трет-бутокси группу. Метокси группа, этокси группа, н-пропокси группа и изопропокси группа являются

[0030]

В формуле (A), атом галогена в определении "C1-C6 алкокси группы, которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу, либо моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, в качестве заместителя", представленной как R₆, относится к галогенам, перечисленным выше, и предпочтительно представляет собой атом фтора. Количество замещенных галогенов составляет от 1 до 3,

[0031]

В формуле (A), C3-C7 насыщенная циклоалкильная группа в определении "C1-C6 алкокси группы, которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу, либо моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, в качестве заместителя", представленная как R₆, относится к насыщенной циклоалкильной группе, содержащей 3-7 атомов углерода. Примеры включают циклопропильную группу, циклобутильную группу, цикlopентильную группу, циклогексильную группу и циклогептильную группу. Циклопропильная группа является предпочтительной. Количество замещенных насыщенных циклоалкильных групп предпочтительно равно 1.

[0032]

В формуле (A), моноциклическая или бициклическая ненасыщенная гетероциклоалкильная группа, содержащая, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, в определении "C1-C6 алкокси группы, которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу, либо моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, в качестве заместителя", представленная как R₆, относится к ненасыщенной гетероциклоалкильной группе, описанной выше. Предпочтительные примеры включают моноциклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую 1-3 гетероатома, по меньшей мере, одного вида, выбранных из группы, состоящей из N, S и O. Более предпочтительные примеры включают моноциклическую 5 или 6-членную ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую 1 или 2 гетероатома, по меньшей мере, одного вида, выбранных из группы, состоящей из N, S и O. Особенно предпочтительные примеры включают пиразолильную группу, триазолильную группу и пиридильную группу. Количество замещенных ненасыщенных гетероциклоалкильных групп предпочтительно составляет 1.

[0033]

В формуле (A), предпочтительные примеры в определении "C1-C6 алкокси группы, которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, C3-C7

насыщенную циклоалкильную группу, либо моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S, и O, в качестве заместителя", представленной как R₆, включают метокси группу, диформетокси группу,

5 триформетокси группу, циклопропилметокси группу, 3-пиридилметокси группу, пиразол-1-илметокси группу, этокси группу, 2,2,2-трифторэтокси группу, н-пропокси группу и изопропокси группу.

[0034]

10 В формуле (A), предпочтительные примеры в определении "бензилокси группы, которая может содержать одну или несколько карбамоильных групп в качестве заместителей", представленной как R₆, включают бензилокси группу и 3-карбамоилбензилокси группу.

[0035]

15 В формуле (A), моно- или ди-(C1-C4 алкил) амино группа в определении "моно- или ди-(C1-C4 алкил)амино группы, которая может содержать одну или несколько гидроксигрупп или фенильных групп в качестве заместителей", представленная как R₆, относится, среди указанных выше C1-C6 алкильных групп, к амино группе монозамещенной или дизамещенной C1-C4 алкильной группой. Примеры включают метиламино группу, 20 этиламино группу, диметиламино группу, диэтиламино группу, метилэтиламино группу, изопропиламино группу, циклобутилметиламино группу и диметиламино группу. Предпочтительные примеры включают метиламино группу, этиламино группу, диметиламино группу и изопропиламино группу.

[0036]

25 В формуле (A), в определении "моно- или ди-(C1-C4 алкил)амино группы, которая может содержать одну или несколько гидроксигрупп или фенильных групп в качестве заместителей", представленной как R₆, эта группа предпочтительно представляет собой метиламино группу, этиламино группу, изопропиламино группу, гидроксипропиламино группу, диметиламино группу или фенилметиламино группу (бензиламино группу).

30 [0037]

В формуле (A), "C1-C6 алкоксикарбонильная группа", представленная как R₆, относится к карбонильной группе, замещенной указанной выше алкоксигруппой. Примеры включают метоксикарбонильную группу, этоксикарбонильную группу, н-пропоксикарбонильную группу, изопропоксикарбонильную группу, 1-метилпропоксикарбонильную группу, н-бутоксикарбонильную группу, 35 изобутоксикарбонильную группу, трет-бутоксикарбонильную группу, 2-метилбутоксикарбонильную группу, неопентилоксикарбонильную группу и пентан-2-илоксикарбонильную группу. Метоксикарбонильная группа является предпочтительной.

[0038]

40 В формуле (A), "моноциклическая или бициклическая ненасыщенная гетероциклоалкильная группа, содержащая, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O", представленная как R₆, относится к ненасыщенной гетероциклоалкильной группе, описанной выше, предпочтительно, к моноциклической 5- или 6-членной ненасыщенной гетероциклоалкильной группе, содержащей 1 или 2 гетероатома, по меньшей мере, одного вида, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, а более предпочтительно, к пиридильной группе.

[0039]

В формуле (A), примеры моноциклической или бициклической насыщенной

гетероциклоалкильной группы, которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, в определении "моноциклической или бициклической насыщенной гетероциклоалкильной группы, которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, гидроксигруппу, карбоксильную группу, либо C1-C6 алкильную группу, в качестве заместителей", представленной как R₆, включают азетидинильную группу, пирролидинильную группу, пиперидинильную группу, 2-оксо-1-пирролидинильную группу, 4-оксо-1-пиперидинильную группу, пиперазинильную группу, гексаметиленимино группу, морфолино группу, тиоморфолино группу, 1,1-диоксо-тиоморфолино группу, гомопиперазинильную группу, тетрагидрофуранильную группу, тетрагидропиранильную группу, 9-окса-3-азабицикло[3,3,1]нонан-3-ильную группу и 3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ильную группу. Предпочтительные примеры включают моноциклическую или бициклическую 5-10-членную насыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую 1-4 гетероатома, по меньшей мере, одного вида, выбранных из группы, состоящей из N, S и O. Более предпочтительные примеры включают азетидинильную группу, пирролидинильную группу, пиперидинильную группу, пиперазинильную группу, 2-оксо-1-пирролидинильную группу, 4-оксо-1-пиперидинильную группу, морфолино группу, тиоморфолино группу, 1,1-диоксо-тиоморфолино группу, 9-окса-3-азабицикло[3,3,1]нонан-3-ильную группу и 3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ильную группу.

[0040]

В формуле (A), атом галогена в определении "моноциклической или бициклической насыщенной гетероциклоалкильной группы, которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, гидроксигруппу, карбоксильную группу, либо C1-C6 алкильную группу, в качестве заместителей", представленной как R₆, относится к галогенам, перечисленным выше, предпочтительно, к фтору, хлору, и тому подобное, а более предпочтительно, к фтору.

[0041]

В формуле (A), примеры C1-C6 алкильной группы в определении "моноциклической или бициклической насыщенной гетероциклоалкильной группы, которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, гидроксигруппу, карбоксильную группу, либо C1-C6 алкильную группу, в качестве заместителей", представленной как R₆, включают, среди указанных выше алкильных групп, алкильную группу, содержащую 1-6 атомов углерода, предпочтительно, метильную группу.

[0042]

В формуле (A), предпочтительные примеры "моноциклической или бициклической насыщенной гетероциклоалкильной группы, которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, гидроксигруппу, карбоксильную группу, либо C1-C6 алкильную группу, в качестве заместителей", представленной как R₆, включают азетидинильную группу, 3-гидроксиазетидин-1-ильную группу, пирролидинильную группу, 3-фторпирролидин-1-ильную группу, 3-гидрокси-1-пирролидин-1-ильную группу, 3-карбокси-1-пирролидин-1-ильную группу, пиперидинильную группу, 4-оксо-1-пиперидинильную группу, 3-гидрокси-1-пиперидинильную группу, пиперазинильную группу, 4-метилпиперазин-1-ильную группу, 4-оксо-1-

пиперидинильную группу, морфолино группу, тиоморфолино группу, 1,1-диоксо-тиоморфолино группу, 9-окса-3-азабицикло[3,3,1]нонан-3-ильную группу и 3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ильную группу.

[0043]

5 В формуле (A), "C1-C6 алкилтио группа", представленная как R₆, относится к тио группе, содержащей указанную выше C1-C6 алкильную группу, предпочтительно, к C1-C4 алкилтио группе, более предпочтительно, к метилтио группе или этилтио группе.

[0044]

10 В формуле (A), "C1-C6 алкилсульфонильная группа" представленная как R₆, относится к сульфонильной группе, содержащей указанную выше C1-C6 алкильную группу, предпочтительно, к C1-C4 алкилсульфонильной группе, более предпочтительно, к метилсульфонильной группе или этилсульфонильной группе.

[0045]

15 Y в формуле (A) представляет собой -NH- или -O-, предпочтительно, -NH-.

[0046]

R₁ в формуле (A) представляет собой атом водорода, атом фтора, гидроксигруппу, циано группу или амино группу, предпочтительно, водород, атом фтора или гидроксигруппу, более предпочтительно, гидроксигруппу.

[0047]

20 R₂ в формуле (A) представляет собой атом водорода, атом фтора, гидроксигруппу, циано группу или амино группу, предпочтительно водород, атом фтора или гидроксигруппу, более предпочтительно, водород или гидроксигруппу, особенно предпочтительно, гидроксигруппу.

[0048]

25 R₃ в формуле (A) предпочтительно представляет собой этиниленовую группу или моноциклическую гетероариленовую группу, содержащую 2 гетероатома, по меньшей мере, одного вида, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, более предпочтительно, этиниленовую группу.

[0049]

R₄ в формуле (A) предпочтительно представляет собой связь.

[0050]

35 R₅ в формуле (A) предпочтительно представляет собой C3-C7 ненасыщенную циклоалкильную группу, которая может содержать одну или несколько групп R₆, C6-C10 ненасыщенную циклоалкильную группу, которая может содержать одну или несколько групп R₆, или моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, и которая может содержать одну или
40 несколько групп R₆.

Более предпочтительно, R₅ представляет собой фенильную группу или нафтильную группу, которая может быть замещенной одной или несколькими группами R₆, или моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей
45 из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп R₆.

Более предпочтительно, R₅ представляет собой ненасыщенную гетероциклоалкильную группу или фенильную группу, которая может быть замещенной одной или несколькими

группами R₆, особенно предпочтительно, фенильную группу, тиенильную группу, пиридинную группу, пиразильную группу, хинолильную группу, изохинолильную группу, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ильную группу, 2,3-дигидро-1,4-бензоксаино группу, 1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-тиохромен-8-ильную группу, 2,3-дигидробензотиофен-7-ильную группу или 1,1-диоксо-2,3-дигидробензотиофен-7-ильную группу, которая может быть замещенной одной или несколькими группами R₆.

[0051]

Когда R₅ представляет собой ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, R₅ предпочтительно представляет собой 2,3-дигидро-1,4-бензоксаинильную группу, 3,4-дигидро-2H-тиохромен-8-ильную группу, 2,3-дигидробензотиофен-7-ильную группу или что-либо подобное, более предпочтительно, 2,3-дигидро-1,4-бензоксаинильную группу. Ненасыщенные гетероциклоалкильные группы, перечисленные выше, могут быть замещенными одной или несколькими группами R₆.

[0052]

Когда R₅ содержит R₆, количество R₆ составляет, например, 1-5, предпочтительно, 1-3.

[0053]

Когда R₅ содержит одну или несколько групп R₆, R₆ представляет собой одну группу из:

- (i-1) галогена,
- (i-2) гидроксигруппы,
- (i-3) цианогруппы,
- (i-4) C1-C6 алкильной группы, которая может содержать одну или несколько феноксигрупп в качестве заместителей,
- (i-5) карбамоильной группы,
- (i-6) C1-C6 алкоксикарбонильной группы,
- (i-7) моноциклической или бициклической ненасыщенной гетероциклоалкильной группы, содержащей, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O,
- (i-8) моноциклической или бициклической насыщенной гетероциклоалкильной группы, которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, гидроксигруппу, карбоксильную группу, либо C1-C6 алкильную группу, в качестве заместителей,
- (i-9) аминоксигруппы,
- (i-10) моно- или ди-(C1-C4 алкил)амино группы, которая может содержать одну или несколько гидроксигрупп или фенильных групп в качестве заместителей,
- (i-11) C1-6 алкоксигруппы, которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу, либо моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, в качестве заместителя,
- (i-12) бензилоксигруппы, которая может содержать одну или несколько карбамоильных групп в качестве заместителей,
- (i-13) C1-C6 алкилтиогруппы,
- (i-14) C1-C6 алкилсульфонильной группы,
- (i-15) аминосульфониальной группы.

[0054]

Когда R_5 содержит одну или несколько групп R_6 , R_6 в формуле (A), более предпочтительно, представляет собой одну группу из:

(ii-1) галогена,

(ii-2) гидроксигруппы,

(ii-3) цианогруппы,

(ii-4) C1-C6 алкильной группы, которая может содержать одну или несколько феноксигрупп в качестве заместителей,

(ii-5) карбамоильной группы,

(ii-6) C1-C6 алкоксикарбонильной группы,

(ii-7) моноциклической 5 или 6-членной ненасыщенной гетероциклоалкильной группы, содержащей 1 или 2 гетероатома, по меньшей мере, одного вида, выбранных из группы, состоящей из N, S и O,

(ii-8) моноциклической или бициклической 5-10-членной насыщенной гетероциклоалкильной группы, которая содержит 1-4 атома, по меньшей мере, одного вида, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, гидроксигруппу, карбоксильную группу, либо C1-C6 алкильную группу, в качестве заместителя,

(ii-9) аминоксигруппы,

(ii-10) моно- или ди-(C1-C4 алкил)амино группы, которая может содержать одну или несколько гидроксигрупп или фенильных групп, в качестве заместителя,

(ii-11) C1-6 алкоксигруппы, которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу, либо моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, в качестве заместителя,

(ii-12) бензилоксигруппы, которая может содержать одну или несколько карбамоильных групп в качестве заместителей,

(ii-13) C1-C4 алкилтиогруппы,

(ii-14) C1-C4 алкилсульфонильной группы или

(ii-15) аминосульфониальной группы.

[0055]

Когда R_5 содержит одну или несколько групп R_6 , R_6 в формуле (A), более предпочтительно, представляет собой одну группу из:

(iii-1) фтора, хлора,

(iii-2) гидроксигруппы,

(iii-3) цианогруппы,

(iii-4) C1-C6 алкильной группы, которая может содержать одну или несколько феноксигрупп в качестве заместителей,

(iii-5) карбамоильной группы,

(iii-6) C1-C6 алкоксикарбонильной группы,

(iii-7) пиридинильной группы,

(iii-8) азетидинильной группы, гидроксизетидинильной группы, тиоморфолиний группы, диоксидтиоморфолиний группы, метилпиперазинильной группы, гидроксипиперидинильной группы, оксопиперидинильной группы, пиперидинильной группы, гидроксипирролидинильной группы, оксопирролидинильной группы, пирролидинильной группы, карбоксипирролидинильной группы, фторпирролидинильной группы, морфолиний группы, 9-окса-3-азабицикло[3,3,1]

нонан-3-ильной группы, 3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ильной группы,

(iii-9) амино группы,

(iii-10) метиламино группы, этиламино группы, изопропиламино группы, гидроксиэтиламино группы, диметиламино группы, фенилметиламино группы,

5 (iii-11) C1-C6 алкокси группы, которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу, либо моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из N, S и O, в качестве заместителя,

10 (iii-12) бензилокси группы, которая может содержать одну или несколько карбамоильных групп в качестве заместителей,

(iii-13) C1-C4 алкилтио группы,

(iii-14) C1-C4 алкилсульфонильной группы или

(iii-15) аминосульфониальной группы.

15 [0056]

Когда R_5 содержит одну или несколько групп R_6 , R_6 в формуле (A), более предпочтительно, представляет собой одну группу из:

(iv-1) фтора, хлора,

(iv-2) гидроксильной группы,

20 (iv-3) циано группы,

(iv-5) метильной группы,

(iv-7) 3-фторпирролидинильной группы, морфолинийной группы, тиоморфолинийной группы, 3-гидроксиазетидинильной группы, азетидинильной группы,

25 (iv-9) амино группы,

(iv-10) метиламино группы,

(iv-11) C1-C6 алкокси группы, которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, либо C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу в качестве заместителей, или

30 (iv-13) C1-C4 алкилтио группы.

[0057]

Когда R_5 содержит одну или несколько групп R_6 , R_6 в формуле (A), более предпочтительно, представляет собой одну группу из:

35 (v-1) фтора,

(v-4) метильной группы,

(v-7) насыщенной гетероциклоалкильной группы, выбранной из группы, состоящей из 3-фторпирролидинила, 3-гидроксиазетидинила и азетидинила,

(v-9) амино группы,

(v-10) метиламино группы,

40 (v-11) C1-C6 алкокси группы, которая может содержать одну или несколько циклопропильных групп, или

(v-13) C1-C4 алкилтио группы.

[0058]

Когда присутствуют две или более групп R_6 , в этом множестве, R_6 могут быть одинаковыми или различными.

45

[0059]

Соединение, представленное Формулой (A), предпочтительно представляет собой

соединение, имеющее высокую активность ингибирования фермента по отношению к NAE, которая, как правило, может исследоваться с помощью известного способа, более предпочтительно, такое соединение, что концентрация (IC_{50}) соединения, с помощью которой может ингибироваться 50% фермента, составляет 0,03 мкМ или меньше, более предпочтительно, соединение, имеющее IC_{50} 0,01 мкМ или меньше, особенно предпочтительно, соединение, имеющее IC_{50} 0,003 мкМ или меньше.

[0060]

Соединение, представленное Формулой (A), предпочтительно представляет собой соединение, имеющее высокую активность ингибирования роста опухоли, которая, как правило, может исследоваться с помощью известного способа, более предпочтительно, такое соединение, что концентрация (IC_{50}) соединения, с помощью которой может ингибироваться 50% роста опухоли, составляет 0,01 мкМ или меньше, особенно предпочтительно, соединение, имеющее IC_{50} 0,003 мкМ или меньше.

[0061]

Соединение, представленное Формулой (A), предпочтительно представляет собой соединение, имеющее слабую активность ингибирования фермента по отношению к карбонангидразе II, и указанная активность может, как правило, исследоваться с помощью известного способа. Более предпочтительно, соединение, представленное Формулой (A), является таким, что концентрация (IC_{50}) соединения, с помощью которой ингибируется 50% фермента, составляет 0,03 мкМ или больше, более предпочтительно соединение, имеющее IC_{50} 0,1 мкМ или больше, еще более предпочтительно, соединение, имеющее IC_{50} 0,3 мкМ или больше, и особенно предпочтительно, соединение, имеющее IC_{50} 1,0 мкМ или больше.

[0062]

Более предпочтительные примеры соединения по настоящему изобретению включают соединение, в котором, в формуле (A),

R_1 представляет собой атом водорода, атом фтора или гидроксигруппу;

R_2 представляет собой атом водорода, атом фтора или гидроксигруппу и

R_3 представляет собой этиниленовую группу или моноциклическую или бициклическую гетероариленовую группу, содержащую 1-4 гетероатома, по меньшей мере, одного вида, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, или его соль.

[0063]

Более предпочтительные примеры соединения по настоящему изобретению включают соединение, в котором, в формуле (A),

R_1 представляет собой гидроксигруппу;

R_2 представляет собой атом водорода или гидроксигруппу;

R_3 представляет собой этиниленовую группу или моноциклическую гетероариленовую группу, содержащую 2 гетероатома, по меньшей мере, одного вида, выбранных из группы, состоящей из N, S и O;

R_5 представляет собой C3-C7 ненасыщенную циклоалкильную группу, которая может содержать одну или несколько групп R_6 ; C6-C10 ненасыщенную циклоалкильную группу, которая может содержать одну или несколько групп R_6 ; или моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, и

которая может быть замещенной одной или несколькими группами R₆;

R₆ представляет собой

атом галогена,

гидроксигруппу,

цианогруппу,

C1-C6 алкильную группу, которая может содержать одну или несколько феноксигрупп в качестве заместителей,

карбамоильную группу,

C1-C6 алкоксикарбонильную группу,

моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O,

моноциклическую или бициклическую насыщенную гетероциклоалкильную группу, которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, гидроксигруппу, карбоксильную группу, либо C1-C6 алкильную группу, в качестве заместителей,

аминогруппу,

моно- или ди-(C1-C4 алкил)аминогруппу, которая может содержать одну или несколько гидроксигрупп или фенильных групп,

C1-6 алкоксигруппу, которая может содержать, в качестве заместителя, одну или несколько групп, либо атом галогена, C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу, либо моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, в качестве заместителя,

бензилоксигруппу, которая может содержать одну или несколько карбамоильных групп в качестве заместителей,

C1-C4 алкилтиогруппу,

C1-C4 алкилсульфонильную группу или

аминосульфонильную группу,

(когда присутствуют две или более групп R₆, R₆ из этого множества могут быть одинаковыми или различными), или его соль.

[0064]

Более предпочтительные примеры соединения по настоящему изобретению включают соединение, в котором, в формуле (A), R₁ представляет собой гидроксигруппу;

R₂ представляет собой атом водорода или гидроксигруппу;

R₃ представляет собой этиниленовую группу или моноциклическую гетероариленильную группу, содержащую 2 гетероатома, по меньшей мере, одного вида, выбранных из группы, состоящей из N, S и O;

R₅ представляет собой C3-C7 ненасыщенную циклоалкильную группу, которая может содержать одну или несколько групп R₆; C6-C10 ненасыщенную циклоалкильную группу, которая может содержать одну или несколько групп R₆; или моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп R₆;

R₆ представляет собой атом фтора, хлора, гидроксигруппу, цианогруппу,

C1-C6 алкильную группу, которая может содержать одну или несколько фенокси групп в качестве заместителей,

карбамоильную группу, C1-C6 алкоксикарбонильную группу,

пиридинильную группу, которая может содержать, по меньшей мере, один

5 заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы и C1-C4 алкильной группы,

насыщенную гетероциклоалкильную группу, выбранную из группы, состоящей из азетидинильной группы, гидроксизетидинильной группы, тиоморфолинийной группы, диоксидтиоморфолинийной группы, метилпиперазинильной группы,

10 гидроксипиридинильной группы, оксопиридинильной группы, пиперидинильной группы, гидроксипирролидинильной группы, оксопирролидинильной группы, пирролидинильной группы, карбоксипирролидинильной группы,

фторпирролидинильной группы и морфолинийной группы, амино группы, метиламино группы, этиламино группы, изопропиламино группы, гидроксизетиламино группы,

15 диметиламино группы, фенилметиламино группы,

9-окса-3-азабицикло[3,3,1]нонан-3-ильную группу,

3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ильную группу,

C1-C6 алкокси группу, которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу, либо моноциклическую

20 или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, в качестве заместителя,

бензилокси группу, которая может содержать одну или несколько карбамоильных групп в качестве заместителей,

25 C1-C4 алкилтио группу,

C1-C4 алкилсульфонильную группу или

аминосульфониловую группу

(когда присутствуют две или более групп R₆, R₆ из этого множества могут быть

одинаковыми или различными), или его соль.

30 [0065]

Более предпочтительные примеры соединения по настоящему изобретению включают соединение, в котором, в формуле (A),

R₁ представляет собой гидроксигруппу;

35 R₂ представляет собой гидроксигруппу;

R₃ представляет собой этиниленовую группу;

R₄ представляет собой связь;

R₅ представляет собой C6-C10 ненасыщенную циклоалкильную группу, которая может содержать одну или несколько групп R₆, или

40 моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп R₆; и

R₆ представляет собой

45 атом фтора,

атом хлора,

гидроксигруппу,

цианогруппу,

метильную группу,
 3-фторпирролидинильную группу,
 морфолинильную группу,
 тиоморфолинильную группу,
 3-гидроксиазетидинильную группу,
 азетидинильную группу,
 амино группу,

метиламино группу,
 C1-C6 алкокси группу, которая может содержать одну или несколько групп, либо
 атом галогена, C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу, либо
 C1-C4 алкилтио группу, в качестве заместителей,
 (когда присутствуют две или более групп R₆, R₆ из этого множества могут быть
 одинаковыми или различными), или его соль.

[0066]

Более предпочтительные примеры соединения по настоящему изобретению включают
 соединение, в котором, в формуле (A), Y представляет собой -NH-;

R₁ представляет собой гидроксильную группу;

R₂ представляет собой гидроксильную группу;

R₃ представляет собой этинильную группу;

R₄ представляет собой связь;

R₅ представляет собой фенильную группу или нафтильную группу, содержащую
 одну или несколько групп R₆, или

моноклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу,
 которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей
 из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп R₆; и R₆ представляет
 собой

атом фтора,

метильную группу,

3-фторпирролидинил,

3-гидроксиазетидинил,

азетидинил,

амино группу,

метиламино группу,

C1-C6 алкокси группу, которая может содержать циклопропильную группу, или
 C1-C4 алкилтио группу

(когда присутствуют две или более групп R₆, R₆ из этого множества могут быть
 одинаковыми или различными), или его соль.

[0067]

Конкретно, предпочтительные примеры соединения по настоящему изобретению
 включают:

4-амино-5-[2-(2,6-дифторфенил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[
 (сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин;

4-амино-5-[2-(4-амино-2,6-дифтор-фенил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-
 [(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин;

4-амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-(метиламино)фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-
 дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]

пиримидин;

4-амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин;

5 4-[4-[2-[4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-3-этоксифтор-фенил]морфолин;

4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-этоксифтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]

10 пиримидин;

4-[4-[2-[4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-3,5-дифтор-фенил]тиоморфолин;

4-амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]

15 пиримидин;
4-амино-5-[2-[4-(азетидин-1-ил)-2,6-дифтор-фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин;

4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-этоксифтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин;

20 4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-фтор-6-пропокси-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин;

4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-[2-фтор-6-(2,2,2-трифторэтоксифенил)этинил]пирроло

25 [2,3-d]пиримидин;

8-[2-[4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-7-фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин;

4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-этилсульфанил-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]

30 пиримидин;
4-амино-5-[2-[2-(циклопропилметокси)-6-фтор-фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин;

35 4-амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]-5-[2-(2-этоксифтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин;

4-амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]-5-[2-(2-фтор-6-метилсульфанил-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин;

8-[2-[4-амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-7-фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин;

4-амино-7-[(1R,4R,5S)-4,5-дигидрокси-3-[(сульфамоиламино)метил]циклопент-2-ен-1-ил]-5-[2-(2-этоксифтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин;

4-амино-7-[(1R,4R,5S)-4,5-дигидрокси-3-[(сульфамоиламино)метил]циклопент-2-ен-1-ил]-5-[2-(2-фтор-6-метилсульфанил-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин;

45 [(2R,3S,4R,5R)-5-[4-амино-5-[2-(2,6-дифторфенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метисульфамат и соли этих соединений, более предпочтительно,

4-амино-5-[2-(2,6-дифторфенил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин;
 4-амино-5-[2-(4-амино-2,6-дифтор-фенил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин;
 5 4-амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-(метиламино)фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин;
 4-амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]
 10 пирроло[2,3-d]пиримидин;
 4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-этоксидифтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин;
 4-амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]
 15 пиримидин;
 4-амино-5-[2-[4-(азетидин-1-ил)-2,6-дифтор-фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин;
 4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-этоксидифтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин;
 20 4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-фтор-6-пропокси-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин;
 8-[2-[4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-7-фтор-4-метил-2,3-
 25 дигидро-1,4-бензоксазин;
 4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-этилсульфанил-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин;
 4-амино-5-[2-[2-(циклопропилметокси)-6-фтор-фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]
 30 пиримидин;
 4-амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]-5-[2-(2-фтор-6-метилсульфанил-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин;
 8-[2-[4-амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-7-фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-
 35 бензоксазин;
 4-амино-7-[(1R,4R,5S)-4,5-дигидрокси-3-[(сульфамоиламино)метил]циклопент-2-ен-1-ил]-5-[2-(2-этоксидифтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин;
 4-амино-7-[(1R,4R,5S)-4,5-дигидрокси-3-[(сульфамоиламино)метил]циклопент-2-ен-1-ил]-5-[2-(2-фтор-6-метилсульфанил-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин и соли
 40 этих соединений.

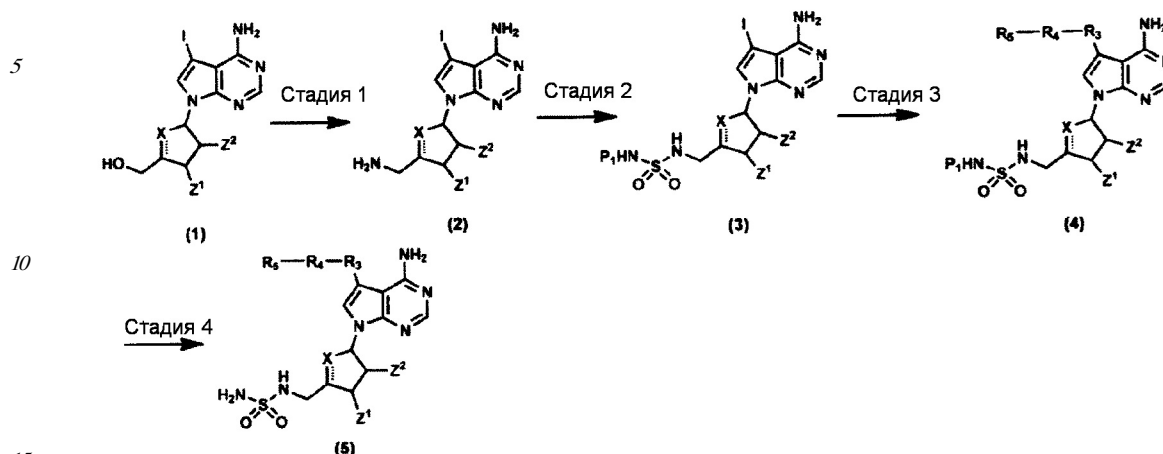
[0068]

Ниже описывается способ получения соединения по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены, например, с помощью
 45 способов получения, изложенных ниже, или способов, описанных в Примерах. Однако способ получения соединений по настоящему изобретению не ограничивается этими примерами реакций.

[0069]

Способ получения А
[0070]



[0071]

В формуле, Z^1 и Z^2 являются одинаковыми или различными, и каждый из них представляет собой атом водорода, атом фтора, гидроксигруппу, аминогруппу, цианогруппу или их защитную группу.

P_1 представляет собой защитную группу для аминогруппы.

R_3 представляет собой виниленовую группу, этиниленовую группу, C6-C14 ариленовую группу или моноциклическую или бициклическую гетероариленовую группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O.

R_4 представляет собой одинарную связь, метиленовую группу или C3-C7 циклоалкилиден.

R_5 представляет собой C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу, которая может быть замещенной одной или несколькими группами R_6 ;

C6-C10 ненасыщенную циклоалкильную группу, которая может быть замещенной одной или несколькими группами R_6 ; или

моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S, O, и которая может быть замещенной одной или несколькими группами R_6 .

R_6 представляет собой

атом галогена;

гидроксигруппу;

цианогруппу;

C1-C6 алкильную группу, которая может содержать одну или несколько феноксигрупп в качестве заместителей;

карбамоильную группу, C1-C6 алкоксикарбонильную группу;

C4-C7 ненасыщенную циклоалкильную группу, которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, гидроксигруппу, C1-C4 алкильную группу или карбамоильную группу, в качестве заместителей;

моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O;

моноциклическую или бициклическую насыщенную гетероциклоалкильную группу, которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, гидроксигруппу, оксогруппу, карбоксильную группу, диоксидную группу или C1-C6

алкильную группу в качестве заместителя;

аминогруппу;

моно- или ди-(C1-C4 алкил)аминогруппу, которая может содержать одну или несколько гидроксигрупп или фенильных групп в качестве заместителей;

C1-C6 алкоксигруппу, содержащую одну или несколько групп, либо атом галогена, C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу, либо моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, в качестве заместителей;

бензилоксигруппу, которая может содержать одну или несколько карбамоильных групп в качестве заместителей;

C1-C4 алкилтиогруппу;

C1-C4 алкилсульфонильную группу или аминосульфонильную группу.

когда присутствуют две или более групп R_6 , из этого множества R_6 могут быть одинаковыми или различными.

[0072]



[0073]

представляет собой -O-, -CH₂- или =CH.

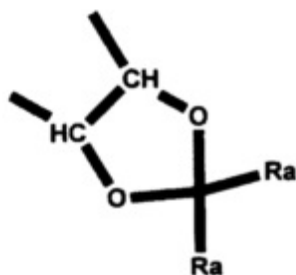
Стадия 1

Эта стадия дает Соединение (2) с использованием соединения, представленного Формулой (1) (в настоящем описании, соединение, представленное Формулой (1), может упоминаться просто как Соединение (1); подобным же образом, соединения, представленные Формулами 2-30, могут упоминаться просто как Соединения (2) - (30)), в качестве исходных материалов, с помощью реакции Мицунобу с использованием азотного нуклеофила и с последующей реакцией снятия защиты.

[0074]

В Соединении (1), когда Z^1 и/или Z^2 представляют собой защитную группу для гидроксигруппы, примеры защитной группы включают диметилацетальную группу, бензилиденацетальную группу, бензоильную группу и трет-бутилдиметилсилилоксигруппу. Z^1 и Z^2 могут образовывать структуру, приведенную ниже, или что-либо подобное,

[0075]



[0076]

(где группы Ra являются одинаковыми или различными, и каждая из них представляет собой атом водорода, метил, этил, фенил, циклогексил или цикlopентил)

вместе с атомами углерода, присоединенными к ним. Примеры азотного нуклеофила включают фталымид. Когда в качестве азотного нуклеофила используется фталымид, количество используемого фталимида составляет 1-10 моль, предпочтительно, 1-5

моль, на моль Соединения (1).

[0077]

Реакция Мицунобу может, как правило, осуществляться с помощью известного способа, такого, например, как способ, описанный в Synthesis, p. 1 (1981); или сходного способа.

[0078]

Примеры сложных эфиров азодикарбоновой кислоты, используемых для реакции Мицунобу, включают диэтилазодикарбоксилат и диизопропилазодикарбоксилат. Такой сложный эфир азодикарбоновой кислоты может использоваться в количестве от 1 до 10 моль, а предпочтительно, от 1 до 5 моль, на моль соединения (1).

[0079]

Примеры фосфиновых соединений, используемых в реакции Мицунобу, включают трифенилфосфин и трибутилфосфин, и количество используемого фосфинового соединения составляет 1-10 моль, предпочтительно, 1-5 моль, на моль соединения (1).

[0080]

Примеры растворителя включают тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан, толуол, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид и N-метилпирролидин-2-он. Эти растворители могут использоваться по отдельности или в виде смеси. Время реакции находится в пределах от 0,1 до 100 часов, предпочтительно, от 0,1 до 24 часов. Температура реакции находится в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя, предпочтительно, от 0°C до 100°C. Удаление защитной группы азотного нуклеофила может, как правило, осуществляться с помощью известного способа, такого как способ, описанный в Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); или сходного способа.

[0081]

Удаление фталымидной группы может осуществляться с использованием выделенного фталымидного промежуточного соединения или с помощью непосредственного использования реакционного раствора Мицунобу, с гидразином, гидроксиламином, метиламином, этиламином, н-бутиламином, и тому подобное, в качестве реагента для снятия защиты. Количество реагента для снятия защиты, как правило, составляет от эквимолярного до избыточного молярного количества на моль соединения (1).

[0082]

Примеры растворителя включают спиртовые растворители (этанол, метанол, и тому

подобное), ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан, толуол, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и N-метилпирролидин-2-он. Эти растворители можно использовать по отдельности или в виде смеси. Время реакции находится в пределах от 0,1 до 100 часов, предпочтительно, от 0,1 до 24 часов. Температура реакции находится в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя, предпочтительно, от 0°C до 100°C.

[0083]

Стадия 2

Эта стадия дает Соединение (3) посредством взаимодействия реагента, вводящего сульфамойл, с Соединением (2).

[0084]

Реагент, вводящий сульфамойл, может быть получен от коммерческих поставщиков, или он может быть получен с помощью известного способа с использованием, например, сульфамойлхлорида, 1-аза-4-азониабисцикло[2.2.2]октан-4-илсульфонил(трет-бутоксикарбонил)азанида или чего-либо подобного. Количество используемого реагента, вводящего сульфамойл, составляет от 1 до 10 моль, предпочтительно, от 1 до 5 моль, на моль соединения (2).

[0085]

Примеры защитной группы для амино группы включают C1-C6 алкильную группу, трет-бутоксикарбонильную группу, бензилоксикарбонильную группу, ацетильную группу и пропионильную группу.

[0086]

Примеры оснований включают триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, имидазол и DBU. Когда используется основание, количество основания, как правило, составляет от 1 до 30 моль, предпочтительно, от 1 до 10 моль, на моль соединения (2).

[0087]

Примеры растворителя включают ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан, толуол, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и N-метилпирролидин-2-он. Эти растворители можно использовать по отдельности или в виде смеси. Время реакции находится в пределах от 0,1 до 100 часов, предпочтительно, от 0,1 до 24 часов. Температура реакции находится в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя, а предпочтительно, от 0°C до 100°C.

[0088]

Стадия 3

При использовании Соединения (3) в качестве исходных материалов, эта стадия дает Соединение (4) с помощью реакции связывания (связывания по Соногашира, связывания по Сузуки-Мияура, и тому подобное). Эта стадия может осуществляться с помощью нескольких стадий, при необходимости, и может соответствующим образом объединяться с реакцией защиты и реакцией снятия защиты.

[0089]

Например, среди различных Соединений (4), соединение, в котором R₃ содержит алкиниленовую группу, может быть получено посредством реакции связывания (по Соногашира), с использованием Соединения (3) и соединения: H-C≡C-R₄-R₅ (где R₄ и R₅ являются такими, как определено выше).

[0090]

В этом случае, соединение: H-C≡C-R₄-R₅ (где R₄ и R₅ являются такими, как определено выше) может быть получено от коммерческих поставщиков, или оно может быть

получено с помощью известного способа. Количество этого соединения составляет 1-10 моль, предпочтительно, 1-3 моль, на моль соединения (3).

[0091]

Эта стадия может, как правило, осуществляться с помощью известного способа, например, способа, описанного в Chemical Reviews, Vol. 107, p. 874 (2007). Например, эта стадия может осуществляться в присутствии катализатора на основе переходного металла и основания в растворителе, который не влияет отрицательно на реакцию.

[0092]

Примеры катализатора на основе переходного металла пригодного для использования на этой стадии включают палладиевые катализаторы (например, палладий ацетат, трис(дибензилиденацетон)дипалладий, комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид - дихлорметан, и тому подобное). При необходимости, добавляется лиганд (например, трифенилфосфин, три-трет-бутилфосфин, и тому подобное), и реагент на основе меди (например, йодид меди, ацетат меди, и тому подобное) используется в качестве сокатализатора. Количество катализатора на основе переходного металла изменяется в зависимости от типа катализатора. Например, количество используемого катализатора на основе переходного металла, как правило, составляет от 0,0001 до 1 моль, предпочтительно, от 0,01 до 0,5 моль, на моль Соединения (4). Количество используемого лиганда, как правило, составляет от 0,0001 до 4 моль, предпочтительно, от 0,01 до 2 моль, на моль соединения (4). Количество используемого сокатализатора, как правило, составляет от 0,0001 до 4 моль, предпочтительно, от 0,001 до 2 моль, на моль Соединения (4).

[0093]

Кроме того, в течение указанной выше реакции при необходимости может добавляться основание. Примеры оснований включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, лютидин, коллидин, 4-диметиламинопиридин, трет-бутират калия, трет-бутират натрия, метоксид натрия, этоксид натрия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия или бутиллитий; и неорганические основания, такие как гидрогенкарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия и гидрид натрия. Среди них, предпочтительными являются органические основания, такие как триэтиламин и диизопропилэтиламин. Количество используемого основания, как правило, составляет от 0,1 до 50 моль, а предпочтительно, от 1 до 20 моль, на моль Соединения (4).

[0094]

Реакционный растворитель не является как-либо ограниченным, и можно использовать любой растворитель, который не влияет отрицательно на реакцию. Примеры растворителя включают углеводороды (например, бензол, толуол и ксилол), нитрилы (например, ацетонитрил), простые эфиры (например, диметоксиэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, и тому подобное), спирты (например, метанол, этанол, и тому подобное), апротонные полярные растворители (например, диметилформамид, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамида, и тому подобное), воду и их смеси. Время реакции находится в пределах от 0,1 до 100 часов, предпочтительно, от 0,5 до 24 часов. Температура реакции находится в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя, предпочтительно, от 0 до 150°C.

[0095]

Кроме того, эта стадия может также осуществляться посредством связывания по Сузуки-Мияура с использованием Соединения (3) и органического соединения бора

(соединения борной кислоты, сложного эфира борной кислоты, и тому подобное), содержащего заместитель $-R_3-R_4-R_5$ (где R_3 , R_4 и R_5 являются такими, как определено выше).

[0096]

5 В этом способе, органическое соединение бора может быть получено от коммерческих поставщиков, или оно может быть получено с помощью известного способа. Количество используемого органического соединения бора составляет от 1 до 10 моль, предпочтительно, от 1 до 3 моль, на моль Соединения (3).

[0097]

10 В этом способе, связывание по Сузуки-Мияура может, как правило, осуществляться с помощью известного способа, такого как способ, описанный в Chemical Reviews, Vol. 95, p. 2457 (1995); или сходного способа.

[0098]

15 Примеры катализатора реакции, используемого для связывания по Сузуки-Мияура, включают тетракистрифенилфосфинпалладий (0), бис (трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид, и комплекс 1,1'-бис (дифенил фосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид - дихлорметан. Количество используемого катализатора реакции зависит от типа катализатора. Количество используемого катализатора, как правило, составляет от 0,0001 до 1 моль, предпочтительно, от 0,01 до 0,5 моль, на моль Соединения (3).

20 [0099]

Примеры растворителя включают углеводороды (например, бензол, толуол, и ксилол), нитрилы (например, ацетонитрил), простые эфиры (например, диметоксиэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, и тому подобное), спирты (например, метанол, этанол, и тому подобное), апротонные полярные растворители (например, диметилформамид, 25 диметилсульфоксид, и тому подобное) и воду. Эти растворители можно использоваться по отдельности или в виде смеси. Время реакции находится в пределах от 0,1 до 100 часов, предпочтительно, от 0,1 до 24 часов. Температура реакции находится в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя, предпочтительно, от 0°C до 100°C.

[0100]

30 Стадия 4

Эта стадия дает Соединение (5) посредством снятия защиты с защищенной амино группы Соединения (4). Снятие защиты может, как правило, осуществляться с помощью известного способа, такого как способ, описанный в Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); или с помощью сходного способа. Один из 35 примеров защитной группы представляет собой трет-бутилоксикарбонил. Когда в качестве защитной группы используется трет-бутилоксикарбонильная группа, снятие защиты предпочтительно осуществляется при кислотных условиях. Примеры кислот, которые можно использовать включают хлористоводородную кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, серную кислоту, метансульфоновую кислоту, п- 40 толуолсульфоновую кислоту, и тому подобное. Количество используемой кислоты предпочтительно составляет от 1 до 100 моль на моль Соединения (4).

[0101]

Для реакции можно использовать любой растворитель, который не влияет отрицательно на реакцию. Примеры растворителя включают спирты (например, 45 метанол), углеводороды (например, бензол, толуол, и ксилол), галогенированные углеводороды (например, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, и тому подобное), нитрилы (например, ацетонитрил), простые эфиры (например, диметоксиэтан, тетрагидрофуран, и тому подобное), апротонные полярные растворители (например,

N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамид, и тому подобное) и их смеси. Время реакции находится в пределах от 0,1 до 100 часов, предпочтительно, от 0,5 до 24 часов. Температура реакции находится в пределах от 0 до 120°C, предпочтительно, от 0 до 90°C.

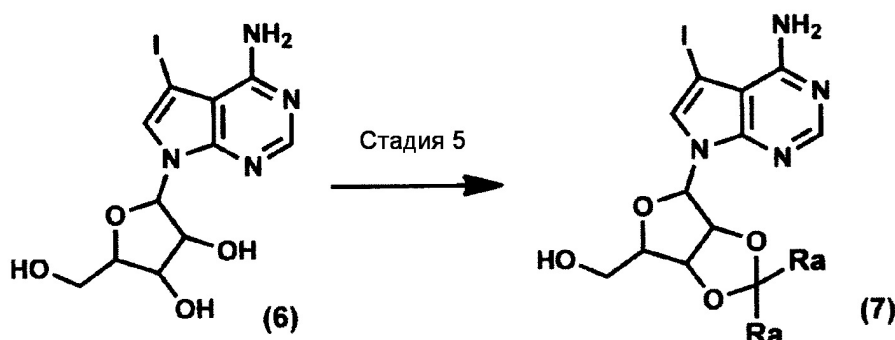
[0102]

Соединение (1), используемое в качестве исходных материалов в Способе получения А, может быть получено от коммерческих поставщиков, или оно может быть получено с помощью известного способа. Например, Соединение (7), в котором Z^1 и Z^2 в формуле 1 представляют собой конкретную защитную группу для гидроксигруппы, может быть

[0103]

Способ получения В

[0104]



[0105]

где группы Ra являются одинаковыми или различными, и каждая из них представляет собой атом водорода, метил, этил, фенил, циклогексил или цикlopентил.

Стадия 5

Эта стадия дает Соединение (7) посредством защиты двух гидроксигрупп среди гидроксигрупп Соединения (6). Примеры защитных реагентов включают диалкоксиалкан, и тому подобное. Количество используемого защитного реагента составляет от 1 до 100 моль, предпочтительно, от 1 до 10 моль, на моль Соединения (6).

[0106]

Защита может, как правило, осуществляться с помощью известного способа, такого как способ, описанный в *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); или сходного способа.

[0107]

Примеры катализатора реакции включают п-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, пиридиний п-толуолсульфонаты, перхлорную кислоту и серную кислоту. Когда используется катализатор реакции, количество катализатора реакции зависит от типа катализатора. Например, количество катализатора реакции, как правило, составляет от 0,0001 до 1 моль, предпочтительно, от 0,01 до 0,5 моль, на моль Соединения (6).

[0108]

Примеры растворителя включают ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан, толуол, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и N-метилпирролидин-2-он. Эти растворители могут использоваться

по отдельности или в виде смеси. Время реакции находится в пределах от 0,1 до 100 часов, предпочтительно, от 0,1 до 24 часов. Температура реакции находится в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя, предпочтительно, от 0°C до 100°C.

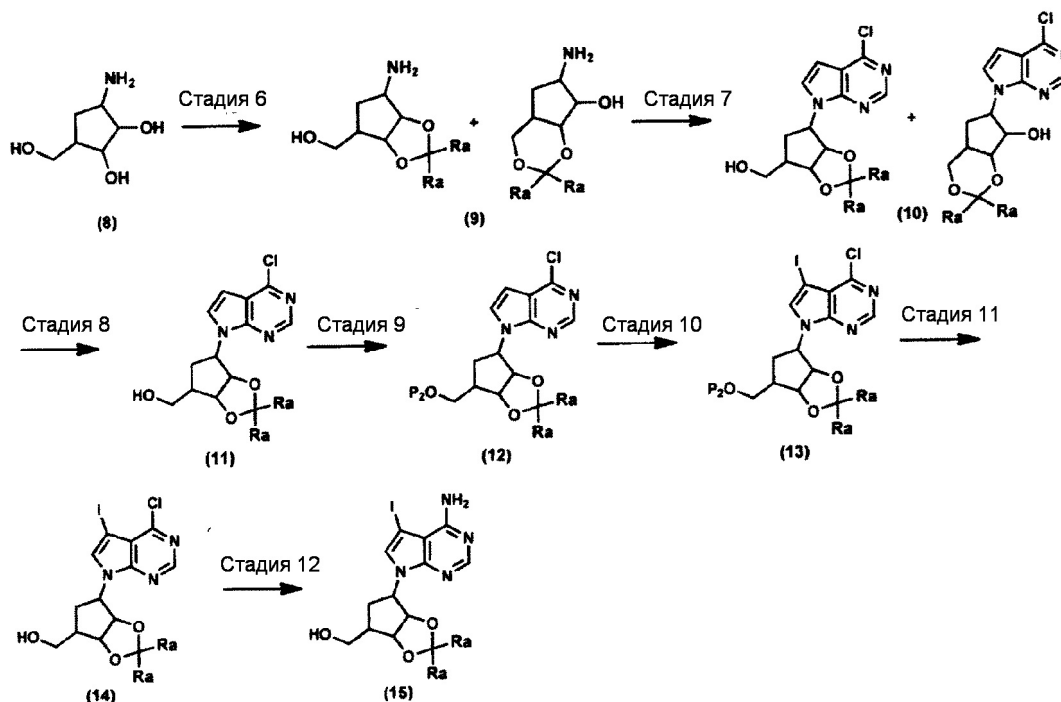
[0109]

Кроме того, Соединение (15), в котором Z^1 и Z^2 в формуле 1 представляет собой конкретную защитную группу для гидроксигруппы, может быть получено с помощью Способа получения С, ниже.

[0110]

Способ получения С

[0111]



[0112]

где P_2 представляет собой защитную группу для гидроксигруппы. Группа Ra является такой, как определено выше.

Стадия 6

Эта стадия дает Соединение (9) посредством защиты двух гидроксигрупп среди гидроксигрупп Соединения (8). Реакция защиты может осуществляться таким же способом, как на Стадии 5.

[0113]

Стадия 7

Это стадия дает смесь изомеров Соединения (10), которое представляет собой пирролопиримидиновое соединение, посредством взаимодействия смеси изомеров Соединения (9) и 2-(4,6-дихлорпиримидин-5-ил)ацетальдегида в присутствии основания.

[0114]

Количество 2-(4,6-дихлорпиримидин-5-ил)ацетальдегида составляет от 1 до 10 моль, предпочтительно, от 1 до 3 моль, на моль соединения (9).

[0115]

Реакция может, как правило, осуществляться с помощью известного способа, например, способа, описанного в Tetrahedron Letters, 26 (16), 2001-2 (1985).

[0116]

Примеры оснований включают триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, лютидин, коллидин и DBU. Когда используется основание, количество основания, как правило, составляет от 1 до 100 моль, предпочтительно, от 1 до 20 моль, на моль соединения (9).

[0117]

Примеры растворителя включают этанол, 2-пропанол, 2-бутанол, ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и N-метилпирролидин-2-он. Эти растворители могут использоваться по отдельности или в виде смеси. Время реакции находится в пределах от 0,1 до 100 часов, предпочтительно, от 0,1 до 24 часов. Температура реакции находится в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя, предпочтительно, от 0°C до 100°C.

[0118]

Стадия 8

Эта стадия преобразует смесь изомеров Соединения (10) в Соединение (11), состоящее только из одного из изомеров, в присутствии кислотного катализатора.

[0119]

Примеры кислот включают п-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, пиридиний п-толуолсульфонат, перхлорную кислоту и серную кислоту. Количество кислоты, как правило, составляет от 0,001 до 10 моль, предпочтительно, от 0,01 до 2 моль, на моль Соединения (10).

[0120]

Примеры растворителя включают ацетон, 2-бутанол, ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан, толуол, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и N-метилпирролидин-2-он. Эти растворители могут использоваться по отдельности или в виде смеси. Время реакции находится в пределах от 0,1 до 100 часов, предпочтительно, от 1 до 48 часов. Температура реакции находится в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя, предпочтительно, от 0°C до 100°C.

[0121]

Стадия 9

Эта стадия защищает гидроксигруппу Соединения (11) с использованием Соединения P_2-Cl (где P_2 представляет собой защитную группу для гидроксигруппы).

[0122]

Реакция может, как правило, осуществляться с помощью известного способа, такого как способ, описанный в *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); или сходного способа.

[0123]

Защитная группа для гидроксигруппы, представленная как P_2 , в Соединении P_2-Cl не является как-либо ограниченной постольку, поскольку она имеет защитную функцию. Примеры включают низшие алкильные группы, такие как метил, этил, пропил, изопропил и трет-бутил; низшие алкилсилильные группы, такие как триметилсилил и трет-бутилдиметилсилил; низшие алкоксиметильные группы, такие как метоксиметил и 2-метоксиэтоксиметил; тетрагидропиранил; триметилсилилэтоксиметил; аралкильные группы, такие как бензил, п-метоксибензил, 2,3-диметоксибензил, о-нитробензил, п-нитробензил и тритил; и ацильные группы, такие как формил, ацетил и трифторацетил. В частности, предпочтительными являются метил, метоксиметил, тетрагидропиранил, триметилсилилэтоксиметил, трет-бутилдиметилсилил и ацетил.

[0124]

Соединение может быть получено от коммерческих поставщиков, или может быть получено с помощью известного способа. Количество соединения составляет от 1 до 20 моль, предпочтительно, от 1 до 5 моль, на моль соединения (11).

[0125]

5 Примеры основания включают триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, лютидин, коллидин и DBU. Количество основания, как правило, составляет от 1 до 20 моль, предпочтительно, от 1 до 5 моль, на моль Соединения (11).

[0126]

10 Примеры растворителя включают ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан, толуол, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и N-метилпирролидин-2-он. Эти растворители могут использоваться по отдельности или в виде смеси. Время реакции находится в пределах от 0,1 до 100 часов, предпочтительно, от 0,1 до 24 часов. Температура реакции находится в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя, предпочтительно, от 0°C до 100°C.

15 [0127]

Стадия 10

Эта стадия дает Соединение (13) посредством взаимодействия Соединения (12) с йодсукцинимидом, с введением тем самым атома йода.

[0128]

20 Иодирование может осуществляться в соответствии со способом, описанным в Международной публикации WO2006/102079, или в соответствии со сходным способом. Количество йодсукцинимида составляет от 1 до 20 моль, предпочтительно, от 1 до 5 моль, на моль Соединения (12).

[0129]

25 Примеры растворителя включают ацетон, ацетонитрил, этилацетат, дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан, толуол, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и N-метилпирролидин-2-он. Эти растворители могут использоваться по отдельности или в виде смеси. Время реакции находится в пределах от 0,1 до 100 часов, предпочтительно, от 0,1 до 24 часов. Температура реакции
30 находится в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя, предпочтительно, от 0°C до 100°C.

[0130]

Стадия 11

35 Эта стадия дает Соединение (14) посредством снятия защиты с защищенной гидроксигруппы Соединения (13).

[0131]

Снятие защиты, как правило, может осуществляться с помощью известного способа, такого как способ, описанный в *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); или сходного способа.

40 [0132]

Когда в качестве защитной группы используется трет-бутилдиметилсилильная группа, в качестве реагента для снятия защиты используется, например, тетрабутиламмоний фторид. Количество реагента предпочтительно составляет от 1 до 10 моль, на моль соединения (13).

45 [0133]

Для реакции можно использовать любой растворитель, который не влияет отрицательно на реакцию. Примеры растворителя включают простые эфиры (например, 1,2-диметоксиэтан, тетрагидрофуран, и тому подобное), апротонные полярные

растворители (например, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, гексаметилфосфориламид), и тому подобное) и их смеси. Время реакции находится в пределах от 0,1 до 100 часов, предпочтительно, от 0,5 до 24 часов. Температура реакции находится в пределах от 0 до 80°C, предпочтительно, от 0 до 50°C.

[0134]

Стадия 12

Эта стадия дает Соединение (15) посредством взаимодействия Соединения (14) с аммиаком или его солью.

[0135]

Количество аммиака или его соли, используемое на этой стадии, как правило, составляет от эквимольного до избыточного молярного количества на моль Соединения (14).

[0136]

Реакционный растворитель не является как-либо ограниченным, и можно использовать любой растворитель, который не влияет отрицательно на реакцию. Примеры растворителя включают воду, метанол, этанол, изопропанол, трет-бутиловый спирт, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидин-2-он, диметилсульфоксид и их смеси.

[0137]

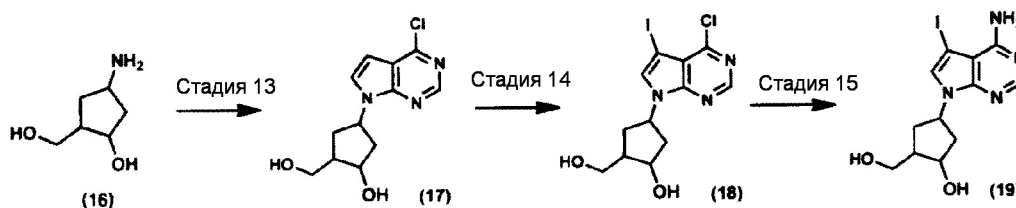
Температура реакции, как правило, составляет от 0°C до 200°C, предпочтительно, от комнатной температуры до 150°C. Время реакции, как правило, составляет от 5 минут до 7 дней, предпочтительно, от 30 минут до 72 часов.

[0138]

Способ получения D

Кроме того, Соединение (19), которое представляет собой соединение, в котором Z^1 в формуле 1 представляет собой гидроксигруппу, Z^2 представляет собой атом водорода и X представляет собой CH_2 , может быть получено с помощью Способа получения D, ниже.

[0139]



[0140]

Стадия 13

На этой стадии Соединение (16) взаимодействует с 2-(4,6-дихлорпиримидин-5-ил) ацетальдегидом. Эта реакция может осуществляться таким же способом, как на Стадии 7.

[0141]

Стадия 14

На этой стадии продукт реакции, полученный на Стадии 13, взаимодействует с йодсукцинимидом, с введением тем самым атома йода. Это реакция может осуществляться таким же способом, как на Стадии 10.

[0142]

Стадия 15

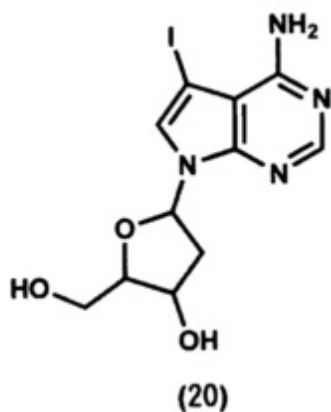
Эта стадия дает Соединение (19) посредством взаимодействия продукта реакции, полученного на Стадии 14, с аммиаком или его солью. Эта реакция может осуществляться таким же способом, как на Стадии 12.

[0143]

Соединение (20)

Кроме того, Соединение (20), которое представляет собой соединение, в котором Z^1 в формуле 1 представляет собой гидроксигруппу, Z^2 представляет собой атом водорода и X представляет собой O, представляет собой известное из литературы соединение.

[0144]



[0145]

Способ получения E

Кроме того, среди соединений по настоящему изобретению, Соединение (27), в котором R_1 и R_2 представляют собой гидроксигруппы, и

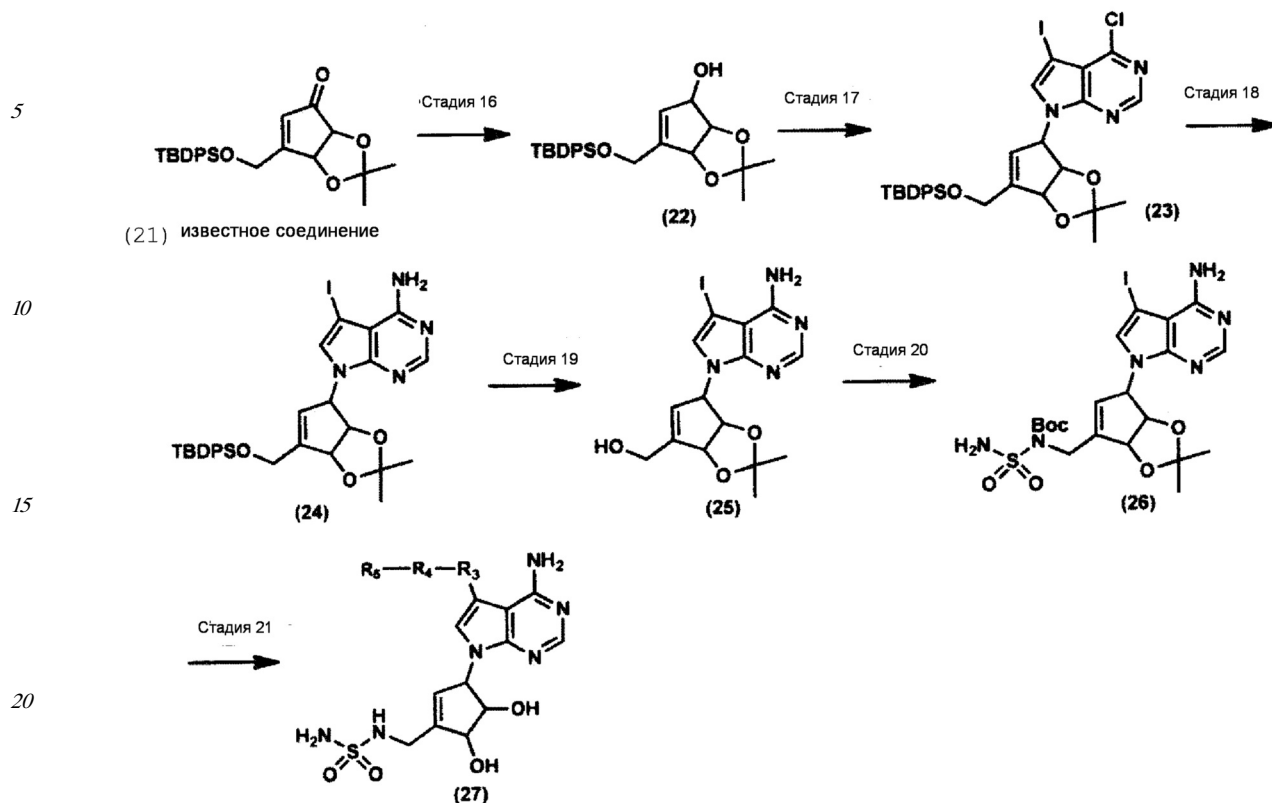
[0146]



[0147]

представляет собой =CH-, может быть получено с помощью Способа получения E, ниже.

[0148]



[0149]

где R_3 , R_4 , и R_5 являются такими, как определено выше.

Стадия 16

Эта стадия дает Соединение (22) посредством восстановления карбоксильной группы Соединения (21). Эта стадия осуществляется в присутствии восстанавливающего агента. На этой стадии, количество восстанавливающего агента составляет от 1 до 20 моль, предпочтительно, от 1 до 5 моль, на моль Соединения (21). Примеры восстанавливающего агента включают борогидрид натрия, литий-алюминий гидрид, борановый реагент (например, диборан) и диизобутилалюминий гидрид.

[0150]

Примеры растворителя включают метанол, этанол, простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан и толуол. Эти растворители могут использоваться по отдельности или в виде смеси. Время реакции находится в пределах от 0,1 до 100 часов, предпочтительно, от 0,1 до 24 часов. Температура реакции находится в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя, предпочтительно, от 0°C до 100°C.

[0151]

Стадия 17

Эта стадия дает Соединение (23) посредством реакции Мицунобу с использованием Соединения (22) в качестве исходных материалов и 4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина в качестве нуклеофильного агента.

[0152]

Эта реакция может осуществляться таким же способом, как на Стадии 1.

[0153]

Стадия 18

Эта стадия дает Соединение (24) посредством взаимодействия Соединения (23) с аммиаком или его солью. Эта реакция может осуществляться таким же способом, как на Стадии 12.

[0154]

Стадия 19

Эта стадия дает Соединение (25) посредством снятия защиты с защищенной гидроксигруппы Соединения (24). Эта реакция может осуществляться таким же способом, как на Стадии 11.

[0155]

Стадия 20

Эта стадия дает Соединение (26) посредством реакции Мицунобу с использованием Соединения (25) в качестве исходных материалов и трет-бутилсульфамоила карбамата в качестве нуклеофильного агента.

[0156]

Эта реакция может осуществляться таким же способом, как на Стадии 1.

[0157]

Стадия 21

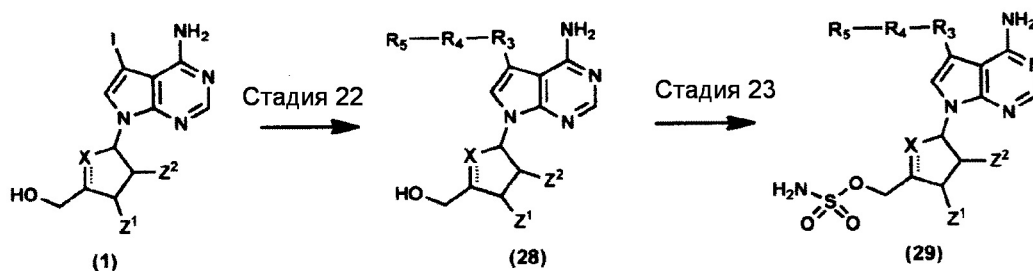
Эта стадия дает Соединение (27) с использованием Соединения (26) в качестве исходных материалов, посредством снятия защиты с защищенной амино группы после реакции связывания (связывание по Соногашира, связывание по Сузуки-Мияура, и тому подобное). Эта реакция может осуществляться таким же способом, как на Стадии 3 и Стадии 4.

[0158]

Способ получения F

Кроме того, среди соединений по настоящему изобретению, Соединение (29), в котором R_1 и R_2 являются одинаковыми или различными, и каждый из них представляет собой атом водорода, атом фтора, гидроксигруппу, амино группу, циано группу или их защитную группу, может быть получено с помощью Способа получения F, ниже.

[0159]



[0160]

где X , R_3 , R_4 , R_5 , Z^1 , и Z^2 являются такими, как определено выше.

Стадия 22

Эта стадия дает Соединение (28) посредством реакции связывания (связывание по Соногашира, связывание по Сузуки-Мияура, и тому подобное) с использованием Соединения (1) в качестве исходных материалов. Эта реакция может осуществляться таким же способом, как на Стадии 3.

[0161]

Стадия 23

Эта стадия дает Соединение (29) посредством взаимодействия Соединения (28) с

реагентом, вводящим сульфамойл.

[0162]

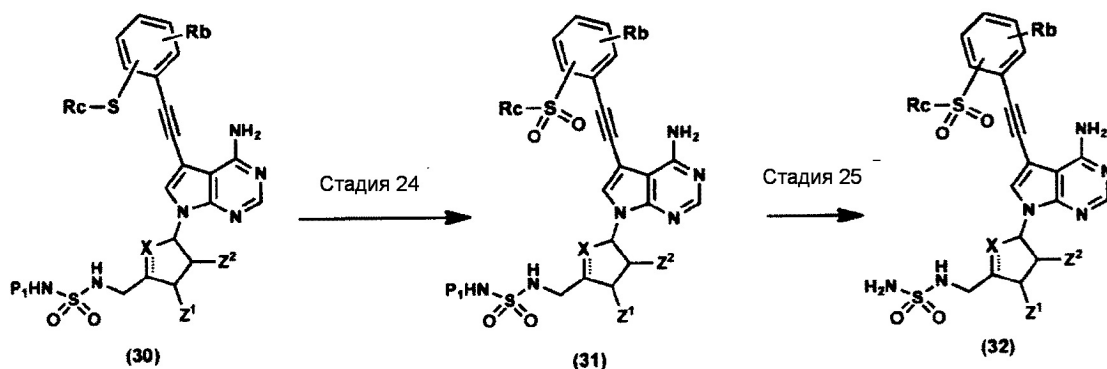
Эта реакция может осуществляться таким же способом, как на Стадии 2. Эта стадия может осуществляться с помощью множества стадий при необходимости, и она может

[0163]

Способ получения G

Кроме того, среди соединений по настоящему изобретению, Соединение (32) может быть получено с помощью Способа получения G, ниже.

[0164]



[0165]

где P1, Z¹ и Z² являются такими, как определено выше.

Rb является такой, как определено для R₆, выше. Rc представляет собой замещенную

или незамещенную алкильную группу.

[0166]

Стадия 24

Эта стадия дает Соединение (31) посредством окисления Соединения (30). Эта стадия осуществляется в присутствии окислителя. Количество окислителя, используемого на этой стадии, составляет от 1 до 20 моль, предпочтительно, от 1 до 5 моль, на моль Соединения (30). Примеры окислителя включают оксон, м-хлорпербензойную кислоту, перекись водорода и перманганат калия.

[0167]

Примеры растворителя включают воду, ацетон, 2-бутанон, ацетонитрил, этилацетат, дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан, толуол, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и N-метилпирролидин-2-он. Эти растворители могут использоваться по отдельности или в виде смеси. Время реакции находится в пределах от 0,1 до 100 часов, предпочтительно, от 0,1 до 24 часов.

Температура реакции находится в пределах от 0°C до температуры кипения

растворителя, предпочтительно, от 0°C до 100°C.

[0168]

Стадия 25

Эта стадия дает Соединение (32) посредством снятия защиты с защищенной амино группы Соединения (31). Эта реакция может осуществляться таким же способом, как на Стадии 4.

[0169]

Соединения, полученные таким образом с помощью Способов получения A - G, могут подвергаться воздействию следующей далее стадии после выделения и очистки

с помощью известных средств разделения и очистки, таких как концентрирование, вакуумное концентрирование, кристаллизация, экстракция растворителями, повторная преципитация и хроматография, или без них.

[0170]

- 5 Когда соединение по настоящему изобретению имеет изомеры, такие как оптические изомеры, стереоизомеры, региоизомеры и поворотные изомеры, любой из изомеров и их смеси включаются в рамки соединений по настоящему изобретению. Например, когда соединение имеет оптические изомеры, оптический изомер, выделенный из рацемической смеси, также включается в рамки соединения по настоящему изобретению.
- 10 Каждый из таких изомеров может быть получен в виде отдельного соединения с помощью известных средств синтеза и разделения (например, концентрирования, экстракции растворителями, колоночной хроматографии, перекристаллизации, и тому подобное).

[0171]

- 15 Соединение по настоящему изобретению может выделяться и очищаться с помощью обычных средств выделения и очистки. Примеры таких средств включают экстракцию растворителями, перекристаллизацию, препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию с обращенной фазой, колоночную хроматографию, препаративную тонкослойную хроматографию, и тому подобное.

20 [0172]

- Соединение или его соль по настоящему изобретению может находиться в форме кристаллов. Монокристаллы и полиморфные смеси включаются в рамки соединения или его соли по настоящему изобретению. Такие кристаллы могут быть получены посредством кристаллизации в соответствии со способом кристаллизации, известным, самим по себе, в данной области. Соединение или его соль по настоящему изобретению может представлять собой сольват (например, гидрат) или не-сольват. Любая из таких форм включается в рамки соединения или его соли по настоящему изобретению.

Соединения, меченные изотопами (например, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I), также включаются в рамки соединения или его соли по настоящему изобретению.

30 [0173]

- Пролекарство соединения по настоящему изобретению или его соль относятся к соединению, которое может преобразовываться в соединение или его соль по настоящему изобретению посредством реакции с ферментом, кислотой желудочного сока или чем-либо подобным, при физиологических условиях *in vivo*, то есть, к соединению, которое может преобразовываться в соединение или его соль по настоящему изобретению посредством ферментативного окисления, восстановления, гидролиза или чего-либо подобного; или к соединению, которое может преобразовываться в соединение или его соль по настоящему изобретению посредством гидролиза с помощью кислоты желудочного сока или чего-либо подобного. Кроме того, пролекарство соединения или его соли по настоящему изобретению может представлять собой соединения, которые могут преобразовываться в соединение или его соль по настоящему изобретению при физиологических условиях, таких как те, которые описаны в "*Iyakuhi no Kaihatsu* [Development of Pharmaceuticals]," Vol. 7, Molecular Design, published in 1990 by Hirokawa Shoten Co., pp. 163-198.

45 [0174]

Соль соединения по настоящему изобретению относится к обычной соли, используемой в области органической химии. Примеры таких солей включают основные соли добавления к карбоксильной группе, когда соединение имеет карбоксильную

группу, и кислотные соли добавления к амино или основной гетероциклоалкильной группе, когда соединение имеет амино или основную гетероциклоалкильную группу.
[0175]

Примеры основных солей добавления включают соли щелочных металлов, такие как соли натрия и соли калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и соли магния; соли аммония; и соли органических аминов, такие как соли триметиламина, соли триэтиламина, соли дициклогексиламина, соли этаноламина, соли диэтанолламина, соли триэтанолламина, соли прокаина и соли N,N'-дибензилэтилендиамина.

[0176]

Примеры кислотных солей добавления включают соли неорганических кислот, такие как гидрохлориды, сульфаты, нитраты, фосфаты и перхлораты; соли органических кислот, такие как ацетаты, формиаты, малеаты, фумараты, тартраты, цитраты, аскорбаты и трифторацетаты; и сульфонаты, такие как метансульфонаты, изетионаты, бензолсульфонаты и п-толуолсульфонаты. Гидрохлориды являются предпочтительными.

[0177]

Соединение или его соль по настоящему изобретению имеет превосходную активность ингибирования NAE и является пригодным для использования в качестве противоопухолевого агента. Тип злокачественной опухоли, которая должна лечиться с помощью соединения или его соли по настоящему изобретению, не является как-либо ограниченным. Примеры злокачественных опухолей включают эпителиальные раковые заболевания (например, раковые заболевания респираторной системы, раковые заболевания пищеварительной системы, раковые заболевания репродуктивной системы, раковые заболевания секреторной системы, и тому подобное), саркомы, гемопозитические опухоли, опухоли центральной нервной системы и опухоли периферических нервов.

Предпочтительные примеры включают эпителиальные раковые заболевания, саркомы и гемопозитические опухоли. Более предпочтительные примеры включают раковые заболевания пищеварительной системы, саркомы и гемопозитические опухоли. Далее, орган, из которого развивается опухоль, не является как-либо ограниченным. Примеры включают раковые заболевания головы и шеи, рак пищевода, рак желудка, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак печени, рак желчного пузыря, холангиокарциному, рак желчных протоков, рак поджелудочной железы, рак легких, рак молочной железы, рак яичников, рак шейки матки, эндометриальный рак, рак почек, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак яичка, остеосаркому, саркому мягких тканей, множественную миелому, рак кожи, опухоль головного мозга и мезотелиому.

Предпочтительно, целевой рак представляет собой рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак поджелудочной железы, рак легких, рак предстательной железы, рак молочной железы, остеосаркому, саркому мягких тканей или рак кожи.

[0178]

Кроме того, примеры гемопозитических опухолей включают опухоли костного мозга (например, лимфоцитарную лейкемию, миелогенную лейкемию, острую лейкемию, хроническую лейкемию, и тому подобное) и лимфоидные опухоли.

[0179]

Примеры опухолей костного мозга включают миелопролиферативное новообразование (MPN), острую миелогенную лейкемию (AML), родственное новообразование предшествующего периода, острую лимфоцитарную лейкемию, хроническую миелогенную лейкемию (CMML) и миелодиспластический синдром (MDS). Предпочтительные примеры включают острую лейкемию. Особенно предпочтительные

примеры включают острую миелогенную лейкемию.

[0180]

Примеры лимфоидных опухолей включают предшествующую лимфоидную опухоль, опухоль из зрелых В-лимфоцитов, опухоль из зрелых Т-лимфоцитов и опухоль НК-клеток и лимфому Ходжкина. Предпочтительные примеры включают лимфоидные опухоли предшествующего периода, опухоль из зрелых В-лимфоцитов, опухоль из зрелых Т-лимфоцитов и опухоль из НК-клеток. Лимфоидные опухоли, которые не рассматриваются как лимфома Ходжкина, могут совместно упоминаться как лимфома не-Ходжкина.

[0181]

Примеры лимфоидных опухолей предшествующего периода включают В-лимфобластную лейкемию/лимфому, Т-лимфобластную лейкемию/лимфому (ALL), бластную НК-клеточную лимфому и сходную бластную лимфому. Предпочтительной является Т-лимфобластная лейкемия/лимфома.

[0182]

Примеры опухоли из зрелых В-лимфоцитов включают хроническую лимфоцитарную лейкемию/мелколимфоцитарную лимфому (CLL/SLL), пролимфоцитарную В-клеточную лейкемию (B-PLL), лимфому маргинальной зоны селезенки (SMZL), волосатоклеточную лейкемию (HCL), макроглобулинемию Вальденстрема (WM), плазматическую опухоль, лимфому MALT, фолликулярную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), В-клеточную лимфому (диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) и лимфому Беркита). Плазматическая опухоль и В-клеточная лимфома являются предпочтительными.

[0183]

Предпочтительные примеры плазматической опухоли включают множественную миелому.

[0184]

Примеры опухоли из зрелых Т-лимфоцитов и опухоли из НК-клеток включают пролимфоцитарную Т-клеточную лейкемию (Т-PLL), агрессивную лейкемию/лимфому НК-клеток, лейкемию/Т-клеточную лимфому у взрослых и Т-клеточную лимфому периферических Т-лимфоцитов, не определенную иным образом (PTCL-NOS).

[0185]

Примеры лимфомы Ходжкина включают нодулярную лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием, классическую лимфому Ходжкина, классическую лимфому Ходжкина с нодулярным склерозом и классическую лимфому Ходжкина со смешанной клеточностью.

[0186]

К настоящему времени известна классификация FAB для применения при диагностике и классификации гемопоэтических опухолей. В последние годы, используется также классификация WHO. Соединение по настоящему изобретению или его соль является пригодной для использования при различных гемопоэтических опухолях, классифицируемых как с помощью классификации FAB, так и с помощью классификации WHO.

[0187]

Когда соединение или его соль по настоящему изобретению используется в качестве фармацевтического препарата, может добавляться по потребности фармацевтический носитель, формируя тем самым соответствующую дозированную форму в соответствии с целями предотвращения и лечения. Примеры дозированной формы включают

пероральные препараты, препараты для инъекций, суппозитории, мази, пластыри, капли для глаз, и тому подобное. Среди них, предпочтительными являются препараты для инъекций (внутривенные инъекции, и тому подобное). Такие дозированные формы могут формироваться с помощью способов, широко известных специалистам в данной области.

[0188]

В качестве фармацевтического носителя, различные обычные материалы органических или неорганических носителей, используемых в качестве материалов для препарата, могут смешиваться в качестве наполнителя, связующего, разрыхлителя, смазывающего вещества или агента для нанесения покрытия в твердых препаратах; или в качестве растворителя, солюбилизующего агента, суспендирующего агента, агента для придания изотоничности, регулятора pH/буфера или успокаивающего средства в жидких препаратах. Кроме того, по потребности, также могут использоваться добавки для фармацевтических препаратов, такие как антисептики, антиоксиданты, красители, подсластители и стабилизаторы.

[0189]

Когда приготавливается жидкий препарат для перорального введения, к соединению по настоящему изобретению может добавляться агент для маскировки вкуса, буфер, стабилизатор, ароматизирующий агент, и тому подобное; и полученная в результате смесь может приготавливаться в виде перорального жидкого препарата, сиропа, эликсира, и тому подобное, в соответствии с обычным способом.

[0190]

Когда приготавливается суппозиторий, к соединению по настоящему изобретению могут добавляться фармацевтически приемлемые носители, известные в данной области, такие как полиэтиленгликоль, ланолин, масло какао и триглицерид жирной кислоты; и, при необходимости, поверхностно-активные вещества, такие как Tween 80®, и полученная в результате смесь может приготавливаться в виде суппозитория в соответствии с обычным способом.

[0191]

Когда приготавливается мазь, к соединению по настоящему изобретению, по необходимости, может подмешиваться широко используемая основа, стабилизатор, смачивающий агент, консервант, и тому подобное; и полученная смесь может смешиваться и приготавливаться в виде мази в соответствии с обычным способом.

[0192]

Примеры основы включают жидкий парафин, медицинский вазелин, пчелиный белый воск, октилдодециловый спирт, парафин, и тому подобное.

[0193]

Примеры наполнителей включают лактозу, сахарозу, D-маннитол, крахмал, кристаллическую целлюлозу, силикат кальция, и тому подобное.

[0194]

Примеры связующих веществ включают гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, сахарную пудру, гипромеллозу, и тому подобное.

[0195]

Примеры разрыхлителей включают натрий крахмал гликолят, кальций кармелозу, натрий кроскармелозу, кросповидон, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, частично предварительно желатинизированный крахмал, и тому подобное.

[0196]

Примеры смазывающих веществ включают тальк, стеарат магния, сложный

сахарозный эфир жирной кислоты, стеариновую кислоту, натрий стеарил фумарат, и тому подобное.

[0197]

Примеры агента для нанесения покрытия включают этилцеллюлозу, сополимер
5 аминоалкилметакрилата и RS, гипромеллозу, сахарозу, и тому подобное.

[0198]

Примеры растворителей включают воду, пропиленгликоль, физиологический солевой раствор, и тому подобное.

[0199]

10 Примеры солюбилизующих агентов включают полиэтиленгликоль, этанол, α -циклодекстрин, макроголь 400, полисорбат 80, и тому подобное.

[0200]

Примеры суспендирующих агентов включают каррагенан, кристаллическую
целлюлозу/натрий кармеллозу, полиоксиэтиленовое гидрированное касторовое масло, и
15 тому подобное.

[0201]

Примеры агентов для придания изотоничности включают хлорид натрия, глицерин, хлорид калия, и тому подобное.

[0202]

20 Примеры регулятора pH/буфера включают цитрат натрия, хлористоводородную кислоту, молочную кислоту, фосфорную кислоту, натрий дигидрогенфосфат, и тому подобное.

[0203]

Примеры успокаивающих средств включают прокаин гидрохлорид, лидокаин, и
25 тому подобное.

[0204]

Примеры антисептиков включают этилпарагидроксibenзоат, крезол, бензалконийхлорид, и тому подобное.

[0205]

30 Примеры антиоксидантов включают сульфит натрия, аскорбиновую кислоту, природный витамин E, и тому подобное.

[0206]

Примеры окрашивающих агентов включают оксид титана, сесквиоксид железа, Food Blue No. 1, хлорофилл меди, и тому подобное.

35 [0207]

Примеры подсластителей включают аспартам, сахарины, сукралозу, 1-ментол, мятный ароматизатор, и тому подобное.

[0208]

Примеры стабилизаторов включают натрий пиросульфит, эдетат натрия,
40 эриторбиновую кислоту, оксид магния, дибутилгидрокситолуол, и тому подобное.

[0209]

Примеры консервантов включают метилпарагидроксibenзоат, этилпарагидроксibenзоат, пропилпарагидроксibenзоат, и тому подобное.

[0210]

45 Когда приготавливается пластырь, описанная выше мазь, крем, гель, паста или что-либо подобное, может наноситься на обычную подложку в соответствии с обычным способом.

[0211]

В качестве подложки, пригодными для использования являются тканые материалы или нетканые материалы, содержащие хлопок, штапельные волокна или химические волокна; и пленки или вспененные листы из мягкого винилхлорида, полиэтилена, полиуретана, и тому подобное.

[0212]

Количество соединения по настоящему изобретению, которое должно включаться в каждую из таких стандартных дозированных форм, зависит от состояния пациента, которому вводится соединение, от дозированной формы, и тому подобное. Как правило, в случае перорального агента, препарата для инъекции и суппозитория, количество соединения по настоящему изобретению предпочтительно составляет от 10 мг/м² до 1000 мг/м² на стандартную дозированную форму.

[0213]

Ежедневная доза лекарственного препарата в такой дозированной форме зависит от состояния, массы тела, возраста, пола, и тому подобное, пациента, и не может быть определена в общем виде. Например, ежедневная доза соединения по настоящему изобретению для взрослого (масса тела: 50 кг), как правило, может составлять от 13,9 до 1500 мг, а предпочтительно, от 50 до 1000 мг; и предпочтительно вводится в виде одной дозы, или в двух - трех разделенных дозах в день.

Примеры

[0214]

В дальнейшем, настоящее изобретение описывается более подробно со ссылками на Примеры. Однако рамки настоящего изобретения не ограничиваются этими Примерами.

[0215]

В Примерах используются коммерчески доступные реагенты, если не указано иного.

[0216]

Для колоночной хроматографии на силикагеле используют Purif-Pack (зарегистрированное торговое наименование) SI, производится Moritex Corp., предварительно набитую силикагелем колонку KP-Sil (зарегистрированное торговое наименование), производится Biotage, или предварительно набитую силикагелем колонку HP-Sil (зарегистрированное торговое наименование), производится Biotage.

[0217]

Для основной колоночной хроматографии на силикагеле используют Purif-Pack (зарегистрированное торговое наименование) NH производится Moritex Corp или предварительно набитую колонку KP-NH (зарегистрированное торговое наименование), производится Biotage.

[0218]

Для препаративной тонкослойной хроматографии используют Kieselgel TM 60F 254, Art. 5744, производится Merck, или NH₂ Silica Gel 60F254 Plate, производится Wako.

[0219]

Спектр ЯМР измеряют с использованием спектрометра модели AL400 (400 МГц; производится JEOL), Mercury 400 (400 МГц; производится Agilent Technologies, Inc.) или спектрометра модели Inova 400 (400 МГц; производится Agilent Technologies, Inc.), снабженного датчиком OMNMR (производится Protasis). Измерение осуществляют с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта, когда тетраметилсилан содержится в дейтерированном растворителе; в ином случае, в качестве внутреннего стандарта используется растворитель для ЯМР. Все значения δ показаны в м.д.

[0220]

Микроволновую реакцию осуществляют с использованием Discover S-class, производится CEM Corporation, или Initiator, производится Biotage.

[0221]

5 Спектр LCMS (жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии) измеряют с использованием Acquity SQD (квадрупольный), производится Waters Corporation при следующих условиях.

Колонка: YMC-Triart C18, 2,0 × 50 мм, 1,9 мкм (производится YMC)

Детектирование MS: ESI (электрораспылительная ионизация) в режиме

10 положительных ионов

УФ детектирование: на 254 и 210 нм

Скорость потока в колонке: 0,5 мл/мин

Подвижная фаза: вода/ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты)

Объем инъектирования: 1 мкл

15 Градиент (Таблица 1)

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

20

[0222]

Очистку с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой осуществляют с использованием системы препаративного разделения, доступной от Waters Corporation.

25 Колонка: соединенные YMC-Actus Triart C18, 20 × 50 мм, 5 мкм (производится YMC), и YMC-Actus Triart C18, 20 × 10 мм, 5 мкм (производится YMC)

УФ детектирование: 254 нм

Детектирование MS: ESI в режиме положительных ионов

Скорость потока в колонке: 25 мл/мин

Подвижная фаза: вода/ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты)

30 Объем инъектирования: от 0,1 до 0,5 мл

Сокращения

s: синглет

d: дублет

t: триплет

35 q: квартет

m: мультиплет

brs: уширенный синглет

brm: уширенный мультиплет

dd: двойной дублет

40 dt: двойной триплет

dq: двойной квартет

ddd: сдвоенный двойной дублет

DMSO-d₆: дейтерированный диметилсульфоксид

45 CDCl₃: дейтерированный хлороформ

CD₃OD: дейтерированный метанол

PdCl₂ (dppf) CH₂Cl₂: комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)
дихлорид - дихлорметан

н-бутиллитий: нормальный бутиллитий

[0223]

Пример 1

4-Амино-5-[2-(2,6-дифторфенил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез [(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-амино-5-йод-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола

(2R,3R,4S,5R)-2-(4-Амино-5-йод-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол (15 г, 34,8 ммоль) суспендируют при комнатной температуре

в ацетоне (120 мл) и 2,2-диметоксипропане (24,4 мл). После этого, к нему добавляют по каплям бор трифториддиэтилэтерат (27,8 мл, 6,3 экв.) на ледяной бане с перемешиванием с тем, чтобы поддержать внутреннюю температуру при 10° или ниже.

Полученную в результате смесь перемешивают в течение 75 минут на ледяной бане, и затем к ней добавляют медленно по каплям 5 М водный раствор гидроксида натрия

(60 мл) с тем, чтобы поддержать внутреннюю температуру при 15°С или ниже. Затем ацетон отгоняют при пониженном давлении, к смеси добавляют хлороформ и воду с последующим перемешиванием в течение примерно 5 минут. Реакционный раствор фильтруют через слой целита для удаления генерируемого нерастворимого вещества. После этого, водный слой отделяют и экстрагируют дважды с помощью хлороформа.

Все органические слои объединяют, промывают водой и насыщенным соляным раствором и сушат над сульфатом натрия с последующей отгонкой растворителя.

Коричневый маслянистый остаток суспендируют в гексане (50 мл), и перемешивают в течение 2 часов. Затем образовавшийся твердый продукт собирают посредством

фильтрования, с последующей сушкой, с получением при этом указанного в заголовке соединения (10,7 г, 71%) в виде светло-коричневого твердого продукта.

[0224]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,23 (1H, s), 7,12 (1H, s), 6,40 (1H, d, J=11,5 Гц), 5,76-5,74 (2H, brs), 5,69 (1H, d, J=5,1 Гц), 5,24-5,22 (1H, m), 5,10-5,08 (1H, m), 4,49 (1H, s), 3,97-3,94 (1H, m),

3,78 (1H, t, J=11,5 Гц), 1,63 (3H, s), 1,36 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 433 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(аминометил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин

[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-Амино-5-йод-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанол (3,2 г, 7,4 ммоль) и фтальимид

(2,18 г, 14,8 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (30 мл), и к нему добавляют трифенилфосфин (2,9 г, 11,1 ммоль) с перемешиванием при охлаждении на льду. После того как трифенилфосфин растворяется, к нему добавляют по каплям

диизопропилазодикарбоксилат (2,2 мл, 11,1 ммоль) с перемешиванием при охлаждении на льду. После перемешивания реакционного раствора в течение 1,5 часа при охлаждении

на льду, реакционный раствор отгоняют при пониженном давлении и к остатку добавляют этанол (30 мл), воду (9 мл) и гидразин моногидрат (1,2 мл, 24,7 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при нагреве с обратным холодильником в течение ночи, реакционный раствор отгоняют при пониженном давлении. Остаток распределяют между этилацетатом и раствором насыщенного бикарбоната натрия.

Затем, водный слой отделяют и экстрагируют этилацетатом. Все органические слои объединяют и сушат над сульфатом натрия с последующей отгонкой растворителя.

Затем остаток очищают с помощью основной колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: метанол/хлороформ), с получением при этом указанного

в заголовке соединения (3,23 г, количественный выход) в виде желтого твердого продукта.

[0225]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,28 (1H, s), 7,19 (1H, s), 6,13 (1H, d, J=3,2 Гц), 5,65-5,63 (2H, brs), 5,23 (1H, dd, J=6,7, 3,2 Гц), 4,93 (1H, dd, J=6,7, 4,0 Гц), 4,18-4,14 (1H, m), 3,04 (1H, dd, J=13,4, 4,3 Гц), 2,93 (1H, dd, J=13,4, 5,9 Гц), 1,61 (3H, s), 1,37 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 432 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез трет-бутил N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамоила карбамата

7-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(Аминометил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (3,23 г) растворяют в хлороформе (40 мл) и к нему добавляют 1-аза-4-азониабисцикло[2.2.2]октан-4-илсульфонил(трет-бутоксикарбонил)азанидо: 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан моногидрохлорид (Ссылка: Organic Letters, 2012, 10, 2626-2629) (6,2 г, 14,1 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания реакционного раствора в течение 2 часов при комнатной температуре, преципитат отфильтровывают и промывают хлороформом. После того как фильтрат концентрируют, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: хлороформ/метанол), с получением при этом указанного в заголовке соединения (4,0 г, 88%) в виде молочно-белого твердого продукта.

[0226]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 9,27-9,25 (1H, brs), 8,50 (1H, s), 7,08 (1H, s), 6,04-6,02 (2H, brs), 5,65 (1H, d, J=4,7 Гц), 5,28 (1H, dd, J=6,3, 4,7 Гц), 5,07 (1H, dd, J=6,3, 2,2 Гц), 4,50 (1H, d, J=2,2 Гц), 3,63-3,49 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,35 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 611 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез соединения Примера 1

трет-Бутил N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамоил карбамат (20 мг, 0,033 ммоль), 2-этинил-1,3-дифторбензол (9,0 мг, 0,066 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий (II) дихлорид (3 мг, 0,0043 ммоль), йодид меди (1 мг, 0,0053 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,011 мл, 0,066 ммоль) суспендируют в тетрагидрофуране (0,20 мл). После перемешивания реакционного раствора при 70°C в течение 2 часов, к нему добавляют смешанный раствор (0,60 мл) трифторуксусной кислоты/воды=4/1 при комнатной температуре, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. После отгонки растворителя, остаток очищают с помощью основной колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: метанол/хлороформ), с получением при этом указанного в заголовке соединения (14 мг, 91%) в виде желтого порошка.

[0227]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,25 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,45-7,37 (1H, m), 7,10-7,04 (2H, m), 5,86 (1H, d, J=7,3 Гц), 4,86-4,81 (1H, m), 4,31-4,29 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 481 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез 4-амино-5-[2-(2,6-дифторфенил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина гидрохлорида

трет-Бутил N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-((2,6-дифторфенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)

сульфамоил карбамат (8,05 г, 12,9 ммоль) растворяют в ацетонитриле (120 мл), и к нему добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту (10,8 мл, 129 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 6 часов, к ней добавляют ацетонитрил (80 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Преципитат собирают посредством 5 фильтрования и промывают ацетонитрилом (80 мл), с последующей сушкой, с получением при этом указанного в заголовке соединения гидрохлорида (5,93 г, 88%) в виде белого твердого продукта.

[0228]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,42 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,55 (1H, tt, J=8,1, 7,7 Гц), 7,28 (2H, dd, J=8,4, 8,1 Гц), 7,02 (1H, brs), 6,61 (1H, brs), 6,03 (1H, d, J=6,6 Гц), 4,48 (1H, dd, J=6,6, 5,1 Гц), 4,12-4,10 (1H, m), 4,06-4,03 (1H, m), 3,22 (1H, dd, J=13,9, 5,5 Гц), 3,12 (1H, dd, J=13,2, 5,5 Гц). LCMS (ESI) m/z 481 [M+H]⁺.

[0229]

Пример 2

4-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2-(о-толил)тиазол трет-Бутил N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамоил карбамат (300 20 мг, 0,491 ммоль), комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорид - дихлорметан (40,1 мг, 0,049 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(о-толил)тиазол (295 мг, 0,982 ммоль) суспендируют в 2 М водном растворе карбоната натрия (1,23 мл) и диметоксиэтана (5 мл) с последующим перемешиванием при 70°C в течение 17 часов. Реакционный раствор распределяют между этилацетатом и водой, и органический слой промывают водой и концентрируют. Остаток растворяют в ацетонитриле (1 мл), трифторуксусной кислоте (0,5 мл) и воде (0,1 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. После того как реакционную жидкость концентрируют, остаток очищают с помощью основной 25 колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: метанол/хлороформ), с получением при этом целевого продукта (110 мг, 43%) в виде желтовато-белого твердого продукта.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,10 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=7,3 Гц), 7,46-7,35 (3H, m), 6,60 (2H, s), 5,97 (1H, d, J=6,6 Гц), 5,40 (1H, d, J=6,6 Гц), 5,20 (1H, d, J=4,8 Гц), 4,60 (1H, dt, J=6,6, 5,5 Гц), 4,14-4,11 (1H, m), 4,08-4,04 (1H, m), 2,53 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 518 [M+H]⁺.

[0230]

Пример 3

4-Амино-5-[2-(4-бензилоксифенил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин 40 Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1-(бензилокси)-4-этинилбензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0231]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,29 (1H, s), 7,44-7,27 (8H, m), 6,96 (2H, d, J=8,8 Гц), 5,69 (1H, d, J=6,8 Гц), 5,10 (2H, s), 4,87-4,84 (1H, m), 4,36-4,33 (2H, m), 3,46-3,40 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 551 [M+H]⁺.

[0232]

Пример 4

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-[5-(2-пиридил)-2-тиенил]этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 2-(5-этинилтиофен-2-ил)пиридин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0233]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,49 (1H, d, J=5,1 Гц), 8,25 (1H, s), 7,84-7,82 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,64 (1H, d, J=4,1 Гц), 7,35 (1H, d, J=4,1 Гц), 7,30-7,27 (1H, m), 5,87 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,87-4,84 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,28-4,25 (1H, m), 3,39-3,30 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 528 [M+H]⁺.

[0234]

Пример 5

4-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2-(2-метоксифенил)тиазол

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 2, за исключением того, что используется 2-(2-метоксифенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазол вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(о-толил)-тиазола.

[0235]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,20 (1H, s), 8,17 (1H, dd, J=7,7, 1,8 Гц), 7,88 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,49 (1H, dt, J=1,1, 8,8 Гц), 7,24 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,15 (1H, t, J=7,7 Гц), 5,98 (1H, d, J=6,6 Гц), 4,84-4,80 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J=5,5, 2,9 Гц), 4,29-4,26 (1H, m), 4,08 (3H, s), 3,47-3,37 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 534 [M+H]⁺.

[0236]

Пример 6

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(1-нафтил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1-этинилнафталин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0237]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,36 (1H, d, J=8,0 Гц), 8,26 (1H, s), 7,93-7,90 (2H, m), 7,77 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,73 (1H, s), 7,64-7,47 (3H, m), 5,90 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,87-4,84 (1H, m), 4,34-4,32 (1H, m), 4,30-4,25 (1H, m), 3,39-3,30 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 495 [M+H]⁺.

[0238]

Пример 7

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-(3-фенилпроп-1-инил)пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется проп-2-ин-1-ил бензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0239]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,18 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,40 (2H, d, J=7,6 Гц), 7,33 (2H, dd, J=7,6, 7,3 Гц), 7,24 (1H, t, J=7,3 Гц), 5,80 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,87-4,80 (1H, m), 4,30-4,25 (1H, m),

4,24-4,20 (1H, m), 3,88 (2H, s), 3,39-3,30 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 459 [M+H]⁺.

[0240]

Пример 8

4-[2-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]хинолин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 4-этинилхинолин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0241]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,83 (1H, d, J=4,4 Гц), 8,40 (1H, d, J=9,5 Гц), 8,28 (1H, s), 8,06 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,91 (1H, s), 7,84 (1H, dd, J=8,8, 8,0 Гц), 7,76-7,73 (2H, m), 5,93 (1H, d, J=6,6 Гц), 4,87-4,80 (1H, m), 4,35-4,30 (1H, m), 4,29-4,26 (1H, m), 3,40-3,30 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺.

[0242]

Пример 9

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-[4-(феноксиметил)фенил]этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1-этинил-4-(феноксиметил)бензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0243]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,25 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,57 (2H, d, J=8,3 Гц), 7,49 (2H, d, J=8,3 Гц), 7,28 (2H, dd, J=8,0, 7,8 Гц), 7,00 (2H, d, J=7,8 Гц), 6,94 (1H, t, J=8,0 Гц), 5,86 (1H, d, J=6,8 Гц), 5,12 (2H, s), 4,85-4,75 (1H, m), 4,35-4,30 (1H, m), 4,28-4,25 (1H, m), 3,40-3,30 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 551 [M+H]⁺.

[0244]

Пример 10

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(1-фенилциклопропил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется (1-этинилциклопропил)бензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0245]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,21 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,43-7,40 (2H, m), 7,32 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,23-7,19 (1H, m), 5,82 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,82-4,79 (1H, m), 4,30-4,28 (1H, m), 4,25-4,21 (1H, m), 3,37-3,34 (2H, m), 1,54-1,50 (2H, m), 1,40-1,37 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 485 [M+H]⁺.

[0246]

Пример 11

1-[2-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]изохинолин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1-этинилизохинолин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0247]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,56 (1H, d, J=8,0 Гц), 8,45 (1H, d, J=8,0 Гц), 8,23 (1H, s), 8,19

(1H, s), 8,07 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,90 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,88-7,78 (2H, m), 7,38-7,34 (1H, brs), 6,64 (2H, s), 5,99 (1H, d, J=6,8 Гц), 5,48-5,46 (1H, brs), 5,29-5,25 (1H, brs), 4,63-4,59 (1H, m), 4,15-4,11 (1H, m), 4,10-4,06 (1H, m), 3,25-3,21 (1H, m), 3,18-3,12 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺.

[0248]

Пример 12

4-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил] тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2-фенил-оксазол

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 2, за исключением того, что используется 2-фенил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(о-толил)тиазола.

[0249]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,28 (1H, s), 8,07-8,00 (2H, m), 7,93 (1H, s), 7,51-7,49 (3H, m), 7,48 (1H, s), 6,05 (1H, d, J=6,3 Гц), 4,77-4,71 (2H, m), 4,33 (1H, dd, J=5,4, 3,2 Гц), 4,26-4,22 (1H, m), 3,45-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 488 [M+H]⁺.

[0250]

Пример 13

5-[2-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил] тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]хинолин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 5-этинилхинолин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0251]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,91 (1H, dd, J=4,4, 1,7 Гц), 8,84-8,78 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,04 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,89 (1H, dd, J=7,9, 1,1 Гц), 7,81 (1H, s), 7,80-7,76 (1H, m), 7,67 (1H, dd, J=8,5, 4,4 Гц), 5,92 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,87-4,82 (1H, m), 4,35-4,33 (1H, m), 4,29-4,26 (1H, m), 3,45-3,36 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺.

[0252]

Пример 14

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил] тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-[2-(трифторметокси)фенил]этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1-этинил-2-(трифторметокси)бензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0253]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,26 (1H, s), 7,68-7,62 (1H, m), 7,65 (1H, s), 7,50-7,46 (1H, m), 7,42-7,38 (2H, m), 5,86 (1H, d, J=7,1 Гц), 4,86-4,81 (1H, m), 4,31-4,29 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 529 [M+H]⁺.

[0254]

Пример 15

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил] тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-метокси-1-нафтил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1-этинил-2-метоксинафталин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0255]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,89-7,80 (2H, m), 7,66-7,57 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,58-7,54 (1H, m), 7,42-7,36 (2H, m), 5,90 (1H, d, J=8,0 Гц), 4,83-4,81 (1H, m), 4,37-4,33 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 4,06 (3H, s), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 525 [M+H]⁺.

[0256]

Пример 16

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2,6-диметоксифенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 2-этинил-1,3-диметоксибензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0257]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,22 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,28 (1H, t, J=8,5 Гц), 6,69 (2H, d, J=8,5 Гц), 5,86 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,83-4,81 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,91 (6H, s), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 505 [M+H]⁺.

[0258]

Пример 17

8-[2-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]хинолин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 8-этинилхинолин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0259]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,99 (1H, dd, 4,1, 1,7 Гц), 8,33 (1H, dd, 8,5, 1,7 Гц), 8,22 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,90-7,82 (2H, m), 7,58-7,52 (2H, m), 5,86 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,87-4,85 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺.

[0260]

Пример 18

4-Амино-5-[2-[2-(дифторметокси)фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1-(дифторметокси)-2-этинилбензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0261]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,24 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,58 (1H, d, J=7,8, 1,7 Гц), 7,43-7,39 (1H, m), 7,28-7,23 (2H, m), 7,01 (1H, t, J=7,2 Гц), 5,86 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,87-4,85 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 511 [M+H]⁺.

[0262]

Пример 19

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 5-этинил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0263]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,25 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,06 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,75 (1H, s), 7,64 (1H, d, J=8,8 Гц), 5,89 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,87-4,85 (1H, m), 4,34-4,30 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 486 [M+H]⁺.

[0264]

Пример 20

4-Амино-5-[2-(4-амино-2-фтор-фенил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 4-этинил-3-фторанилин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0265]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,22 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,21-7,17 (1H, m), 6,46-6,41 (2H, m), 5,84 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,87-4,85 (1H, m), 4,32-4,28 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 478 [M+H]⁺.

[0266]

Пример 21

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-(2-индан-1-илэтинил)пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1-этинил-2,3-дигидро-1H-инден вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0267]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,19 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,42-7,38 (1H, m), 7,26-7,18 (3H, m), 5,81 (1H, d, J=7,1 Гц), 4,84-4,79 (1H, m), 4,30-4,18 (3H, m), 3,40-3,35 (2H, m), 3,04-2,91 (2H, m), 2,62-2,54 (1H, m), 2,19-2,11 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 485 [M+H]⁺.

[0268]

Пример 22

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-метилсульфонилфенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1-этинил-2-(метилсульфонил)бензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0269]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,24 (1H, s), 8,07 (1H, dd, J=7,7, 1,3 Гц), 7,79 (1H, dd, J=7,7, 1,3 Гц), 7,77 (1H, s), 7,75-7,70 (1H, m), 7,62-7,57 (1H, m), 5,89 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,85-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,28-4,24 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m), 3,30 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 523 [M+H]⁺.

[0270]

Пример 23

4-[4-[2-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-3,5-дифтор-фенил]морфолин

Стадия 1: Синтез 4-(4-этинил-3,5-дифторфенил)морфолина

2-Этинил-1,3,5-трифторбензол (52 мг, 0,33 ммоль) и карбонат цезия (163 мг, 0,50

ммоль) растворяют в N,N-диметилформамиде (0,50 мл). К нему добавляют морфолин (0,044 мл, 0,50 ммоль) при комнатной температуре, с последующим перемешиванием при 80°C в течение ночи. После охлаждения полученной в результате смеси на воздухе до комнатной температуры, к ней последовательно добавляют этилацетат (2,0 мл) и насыщенный водный раствор хлорида аммония (1,0 мл), и смесь распределяется между водным слоем и органическим слоем. Затем органический слой последовательно промывают водой и насыщенным соляным раствором и сушат над безводным сульфатом натрия, с последующей отгонкой растворителя. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом 4-(4-этинил-3,5-дифторфенил)морфолин (40 мг, 54%) в виде белого твердого продукта.

[0271]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,37 (2H, d, J=10,7 Гц), 3,83 (4H, dd, J=5,7, 4,2 Гц), 3,40 (1H, s), 3,19 (4H, dd, J=5,7, 4,2 Гц). LCMS (ESI) m/z 224 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 23

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 4-(4-этинил-3,5-дифторфенил)морфолин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0272]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,56 (1H, s), 6,63 (2H, d, J=11,5 Гц), 5,85 (1H, d, J=7,1 Гц), 4,85-4,79 (1H, m), 4,30 (1H, dd, J=5,6, 2,4 Гц), 4,27-4,23 (1H, m), 3,80 (4H, t, J=4,9 Гц), 3,42-3,32 (2H, m), 3,27-3,22 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 566 [M+H]⁺.

[0273]

Пример 24

4-Амино-5-[2-(4-амино-2,6-дифтор-фенил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 4-этинил-3,5-дифторанилин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0274]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,52 (1H, s), 6,26 (2H, d, J=10,2 Гц), 5,85 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,85-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,26-4,23 (1H, m), 3,40-3,34 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺.

[0275]

Пример 25

4-Амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-(метиламино)фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 4-этинил-3,5-дифтор-N-метиланилина

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется метиламин вместо морфолина.

[0276]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,11 (2H, d, J=10,6 Гц), 4,22-4,14 (1H, brm), 3,39 (1H, s), 2,84 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 168 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 25

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 4-этинил-3,5-дифтор-N-метиланилин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0277]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,24 (1H, s), 8,18 (1H, brs), 8,03 (1H, dd, J=7,7, 1,1 Гц), 7,53 (1H, s), 7,48 (1H, t, J=7,7 Гц), 6,22 (2H, d, J=11,0 Гц), 5,86 (1H, d, J=7,0 Гц), 4,86-4,81 (1H, m), 4,32 (1H, dd, J=5,5, 2,2 Гц), 4,27-4,25 (1H, m), 3,43-3,34 (2H, m), 2,79 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 510 [M+H]⁺.

[0278]

Пример 26

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-[4-(этиламино)-2,6-дифтор-фенил]этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез N-этил-4-этинил-3,5-дифторанилина

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется этиламин вместо морфолина.

[0279]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,10 (2H, d, J=10,3 Гц), 4,07-4,00 (1H, brm), 3,38 (1H, s), 3,18-3,11 (2H, m), 1,27 (5H, t, J=7,3 Гц). LRMS (ESI) m/z 182 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 26

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется N-этил-4-этинил-3,5-дифторанилин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0280]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,24 (1H, s), 8,07-8,00 (1H, m), 7,59-7,45 (1H, m), 7,57 (1H, s), 6,23 (2H, d, J=11,0 Гц), 5,89 (1H, d, J=7,0 Гц), 4,80 (1H, dd, J=7,0, 5,5 Гц), 4,32 (1H, dd, J=5,5, 2,6 Гц), 4,26 (1H, ddd, J=4,0, 3,7, 2,6 Гц), 3,41 (1H, dd, J=13,2, 3,7 Гц), 3,36 (1H, dd, J=13,2, 4,0 Гц), 3,13 (2H, q, J=7,3 Гц), 1,25 (3H, t, J=7,3 Гц). LCMS (ESI) m/z 524 [M+H]⁺.

Пример 27

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-[3-(изопропиламино)фенил]этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 3-этинил-N-изопропиланилин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0281]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,24 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,11 (1H, t, J=8,3 Гц), 6,79-6,76 (2H, m), 6,67-6,65 (1H, m), 5,86 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,84-4,79 (1H, m), 4,31 (1H, dd, J=5,6, 2,4 Гц), 4,25 (1H, q, J=3,2 Гц), 3,67-3,54 (1H, m), 3,39-3,35 (2H, m), 1,20 (6H, d, J=6,3 Гц). LCMS (ESI) m/z 502 [M+H]⁺.

[0282]

Пример 28

4-Амино-5-[2-(5-амино-2-фтор-фенил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 3-этинил-4-фторанилин вместо 2-этинил-1,3-

дифторбензола.

[0283]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,18 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,38-7,33 (1H, m), 6,99 (1H, t, J=9,3 Гц), 6,70 (1H, dd, J=6,1, 2,9 Гц), 6,62-6,56 (3H, m), 5,92 (1H, d, J=7,1 Гц), 5,40 (1H, d, J=6,3 Гц), 5,23 (1H, d, J=4,4 Гц), 5,16 (2H, s), 4,57 (1H, dd, J=12,1, 6,7 Гц), 4,12-4,08 (1H, m), 4,07-4,03 (1H, m), 3,24-3,08 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 478 [M+H]⁺.

[0284]

Пример 29

4-Амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез (3R)-1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)-3-фторпирролидина

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется (R)-3-фторпирролидин вместо морфолина.

[0285]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,07 (2H, d, J=10,3 Гц), 5,38 (1H, d, J=52,8 Гц), 3,59-3,38 (5H, m), 2,47-2,36 (1H, m), 2,27-2,06 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 226 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 29

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется (3R)-1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)-3-фторпирролидин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0286]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,16 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,35-7,30 (1H, m), 6,58 (2H, s), 6,42 (2H, d, J=11,2 Гц), 5,91 (1H, d, J=7,1 Гц), 5,45 (1H, d, J=52,7 Гц), 5,37 (1H, d, J=6,3 Гц), 5,20 (1H, d, J=4,4 Гц), 4,56 (1H, dd, J=12,1, 6,7 Гц), 4,11-4,07 (1H, m), 4,06-4,01 (1H, m), 3,61-3,45 (3H, m), 3,41-3,33 (1H, m), 3,24-3,16 (1H, m), 3,14-3,06 (1H, m), 2,30-2,10 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 568 [M+H]⁺.

[0287]

Пример 30

4-Амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез (3R)-1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)-пирролидин-3-ола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется (R)-пирролидин-3-ол вместо морфолина.

[0288]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,02 (2H, d, J=10,5 Гц), 4,63-4,60 (1H, m), 3,50-3,43 (2H, m), 3,40-3,38 (1H, m), 3,33 (1H, dt, J=3,3, 9,0 Гц), 3,22 (1H, d, J=10,7 Гц), 2,22-2,11 (1H, m), 2,11-2,06 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 224 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 30

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется (3R)-1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)-пирролидин-3-ол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0289]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,17 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J=7,7, 4,8 Гц), 6,60 (2H, s), 6,35 (2H, d, J=11,0 Гц), 5,91 (1H, d, J=7,0 Гц), 5,39 (1H, d, J=6,2 Гц), 5,23 (1H, d, J=4,4 Гц), 5,06 (1H, d, J=3,7 Гц), 4,60-4,55 (1H, m), 4,42-4,37 (1H, m), 4,11-4,07 (1H, m), 4,06-4,02 (1H, m), 3,45-3,37 (2H, m), 3,24-3,18 (1H, m), 3,16-3,09 (2H, m), 2,07-1,99 (1H, m), 1,94-1,86 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 566,3 [M+H]⁺.

[0290]

Пример 31

4-Амино-5-[3-(2,6-дифторфенил)проп-1-инил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1,3-дифтор-2-(проп-2-ин-1-ил)бензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0291]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,20 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,36-7,30 (1H, m), 7,04-6,99 (2H, m), 5,79 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,80-4,69 (1H, m), 4,28-4,25 (1H, m), 4,22-4,20 (1H, m), 3,88 (2H, s), 3,39-3,32 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 495 [M+H].

[0292]

Пример 32

4-Амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-(2-гидроксиэтиламино)фенил]-этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

2-((4-Этинил-3,5-дифторфенил)амино)этанол получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется 2-аминоэтанол вместо морфолина, и указанное в заголовке соединение затем получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что полученный таким образом 2-((4-этинил-3,5-дифторфенил)амино)этанол используется вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0293]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,20 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,03 (2H, t, J=9,5 Гц), 6,61 (2H, brs), 5,93 (1H, d, J=6,6 Гц), 5,47-5,36 (1H, m), 5,34-5,18 (1H, m), 4,60 (1H, t, J=10,0 Гц), 4,13-4,08 (1H, m), 4,08-4,04 (1H, m), 3,26-3,19 (1H, m), 3,16-3,08 (1H, m), 2,55 (2H, s). LCMS (ESI) m/z 540,3 [M+H]⁺.

[0294]

Пример 33

4-Амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-она

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется пирролидин-2-он вместо морфолина.

[0295]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,35 (2H, d, J=10,0 Гц), 3,82 (2H, t, J=7,2 Гц), 3,47 (1H, s), 2,65 (2H, t, J=8,2 Гц), 2,23-2,15 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 222 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 33

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)пирролидин-2-он

вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0296]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,18 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,64 (2H, d, J=10,5 Гц), 7,33-7,30 (1H, brs), 6,58 (2H, s), 5,92 (1H, d, J=7,3 Гц), 5,38 (1H, d, J=6,8 Гц), 5,21 (1H, d, J=4,1 Гц), 4,60-4,54 (1H, m), 4,08-4,07 (1H, m), 4,05-4,02 (1H, m), 3,84 (2H, t, J=7,2 Гц), 3,27-3,18 (1H, m), 3,15-3,08 (1H, m), 2,56 (2H, t, J=8,2 Гц), 2,10-2,02 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 564 [M+H].

[0297]

Пример 34

4-[4-[2-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил] тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-3-этокси-5-фтор-фенил]морфолин

Стадия 1: Синтез 4-(3-этокси-4-этинил-5-фторфенил)морфолина

4-(4-этинил-3,5-дифторфенил)морфолин (100 мг, 0,448 ммоль) растворяют в этаноле (3 мл). К нему добавляют этоксид натрия (этанольный раствор 21% масс, 0,168 мл, 0,448 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 0,5 часа в герметичном контейнере при 160°C. После охлаждения полученной в результате смеси на воздухе до комнатной температуры, к ней последовательно добавляют этилацетат (5,0 мл) и насыщенный раствор хлорида аммония (2,0 мл), и смесь распределяют между водным слоем и органическим слоем. Затем органический слой последовательно промывают водой и насыщенным соляным раствором и сушат над безводным сульфатом натрия, с последующей отгонкой растворителя. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат), с получением при этом 4-(3-этокси-4-этинил-5-фторфенил)морфолин (60 мг, 54%) в виде зеленого твердого продукта.

[0298]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,20 (1H, dd, J=12,1, 2,2 Гц), 6,13 (1H, s), 4,12-4,07 (2H, m), 3,85-3,82 (4H, m), 3,41 (1H, s), 3,20-3,15 (4H, m), 1,46 (3H, t, J=7,1 Гц). LCMS (ESI) m/z 250 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 34

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 1, за исключением того, что используется 4-(3-этокси-4-этинил-5-фторфенил)морфолин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0299]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,17 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,41-7,36 (1H, m), 6,60 (2H, s), 6,48 (1H, d, J=13,6 Гц), 6,42 (1H, s), 5,90 (1H, d, J=7,0 Гц), 5,37 (1H, d, J=6,6 Гц), 5,21 (1H, d, J=4,4 Гц), 4,60-4,55 (1H, m), 4,20 (2H, q, J=7,0 Гц), 4,12-4,07 (1H, m), 4,06-4,02 (1H, m), 3,74-3,69 (4H, m), 3,27-3,05 (6H, m), 1,36 (3H, t, J=7,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 592 [M+H]⁺.

[0300]

Пример 35

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил] тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-этокси-4,6-дифтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 1-этокси-2-этинил-3,5-дифторбензола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 34, за исключением того, что используется 2-этинил-1,3,5-трифторбензол вместо 4-(4-этинил-3,5-дифторфенил)морфолина.

[0301]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,48-6,39 (2H, m), 4,09 (2H, q, J=7,0 Гц), 3,45 (1H, s), 1,47 (3H, t, J=7,0 Гц).

Стадия 2: Синтез соединения Примера 35

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 1, за исключением того, что используется 1-этоксид-2-этинил-3,5-дифторбензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0302]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,18 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,02-6,97 (2H, m), 6,61-6,58 (2H, m), 5,92 (1H, d, J=7,1 Гц), 5,41-5,36 (1H, m), 5,24-5,21 (1H, m), 4,61-4,55 (1H, m), 4,24 (2H, q, J=7,0 Гц), 4,11-4,08 (1H, m), 4,07-4,03 (1H, m), 3,25-3,07 (2H, m), 1,38 (3H, t, J=7,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 525 [M+H]⁺.

[0303]

Пример 36

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[3-(2-фторфенил)проп-1-инил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 1, за исключением того, что используется 1-фтор-2-(проп-2-ин-1-ил)бензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0304]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,20 (1H, s), 7,54 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,45 (1H, s), 7,33-7,25 (1H, m), 7,20-7,16 (1H, m), 7,13-7,08 (1H, m), 5,82 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,80-4,77 (1H, m), 4,30-4,28 (1H, m), 4,24-4,23 (1H, m), 3,90 (2H, s), 3,40-3,31 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 477 [M+H].

[0305]

Пример 37

4-[4-[2-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-3,5-дифтор-фенил]тиоморфолин

Стадия 1: Синтез 4-(4-этинил-3,5-дифторфенил)тиоморфолина

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется тиоморфолин вместо морфолина.

[0306]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,32 (2H, d, J=11,0 Гц), 3,69-3,66 (4H, m), 3,38 (1H, s), 2,69-2,66 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 240 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 37

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 1, за исключением того, что используется 4-(4-этинил-3,5-дифторфенил)тиоморфолин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0307]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,18 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,36-7,32 (1H, m), 6,78 (2H, d, J=12,1 Гц), 6,59 (2H, s), 5,92 (1H, d, J=7,0 Гц), 5,46-5,32 (1H, m), 5,30-5,16 (1H, m), 4,59-4,55 (1H, m), 4,11-4,07 (1H, m), 4,06-4,02 (1H, m), 3,78-3,72 (4H, m), 3,24-3,06 (2H, m), 2,63-2,58 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 582 [M+H]⁺.

[0308]

Пример 38

4-Амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-(3-гидрокси-1-пиперидил)фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)

-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)пиперидин-3-ола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется пиперидин-3-ол вместо морфолина.

[0309]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,39 (2H, dt, J=17,2, 3,2 Гц), 3,91-3,83 (1H, m), 3,49 (1H, dd, J=12,7, 3,4 Гц), 3,38 (1H, s), 3,31-3,28 (1H, m), 3,12-3,00 (2H, m), 1,98-1,82 (3H, m), 1,68-1,56 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 238 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 38

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 1, за исключением того, что используется 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)пиперидин-3-ол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0310]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,20 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,36-7,32 (1H, m), 6,72 (2H, d, J=12,1 Гц), 6,59 (2H, s), 5,92 (1H, d, J=7,0 Гц), 5,38 (1H, d, J=6,2 Гц), 5,22 (1H, d, J=3,3 Гц), 4,88-4,83 (1H, m), 4,60-4,54 (1H, m), 4,11-4,08 (1H, m), 4,06-4,03 (1H, m), 3,68-3,51 (3H, m), 3,25-3,17 (1H, m), 3,15-3,07 (1H, m), 3,01-2,94 (1H, m), 2,84 (1H, dd, J=12,6, 8,6 Гц), 1,89-1,83 (1H, m), 1,75-1,69 (1H, m), 1,48-1,34 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 580 [M+H]⁺.

[0311]

Пример 39

4-Амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)азетидин-3-ола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется азетидин-3-ол вместо морфолина.

[0312]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 5,90 (2H, dq, J=19,2, 3,4 Гц), 4,83-4,76 (1H, m), 4,17 (2H, dd, J=8,4, 7,0 Гц), 3,75 (2H, dd, J=8,4, 4,2 Гц), 3,38 (1H, s), 2,21 (1H, d, J=6,2 Гц). LCMS (ESI) m/z 210 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 39

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 1, за исключением того, что используется 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)азетидин-3-ол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0313]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,17 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,37-7,32 (1H, m), 6,59 (2H, s), 6,24 (2H, d, J=9,9 Гц), 5,91 (1H, d, J=7,0 Гц), 5,75 (1H, d, J=6,6 Гц), 5,38 (1H, d, J=6,6 Гц), 5,22 (1H, d, J=4,4 Гц), 4,60-4,54 (2H, m), 4,16-4,07 (3H, m), 4,06-4,02 (1H, m), 3,64 (2H, dd, J=8,6, 4,6 Гц), 3,25-3,17 (1H, m), 3,14-3,05 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 552 [M+H]⁺.

[0314]

Пример 40

4-Амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-[(3R)-3-гидрокси-1-пиперидил]фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез (3R)-1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)-пиперидин-3-ола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется (R)-пиперидин-3-ол вместо морфолина.

[0315]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,39 (2H, d, J=11,0 Гц), 3,91-3,84 (1H, m), 3,49 (1H, dd, J=12,5, 3,3 Гц), 3,38 (1H, s), 3,33-3,27 (1H, m), 3,12-3,01 (2H, m), 1,98-1,85 (2H, m), 1,80 (1H, d, J=6,2 Гц), 1,69-1,60 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 238 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 40

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 1, за исключением того, что используется (3R)-1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)пиперидин-3-ол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0316]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,17 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,36-7,32 (1H, m), 6,72 (2H, d, J=12,1 Гц), 6,59 (2H, s), 5,92 (1H, d, J=7,0 Гц), 5,38 (1H, d, J=6,6 Гц), 5,22 (1H, d, J=4,4 Гц), 4,86 (1H, d, J=4,4 Гц), 4,57 (1H, dd, J=12,3, 6,8 Гц), 4,11-4,08 (1H, m), 4,06-4,03 (1H, m), 3,68-3,50 (3H, m), 3,23-3,18 (1H, m), 3,15-3,07 (1H, m), 3,01-2,94 (1H, m), 2,84 (1H, dd, J=12,6, 8,6 Гц), 1,89-1,83 (1H, m), 1,75-1,69 (1H, m), 1,47-1,37 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 580 [M+H]⁺.

[0317]

Пример 41

1-[4-[2-[4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)]-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]этинил]-3,5-дифтор-фенил]пирролидин-3-карбоновая кислота

Стадия 1: Синтез 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)пирролидин-3-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется пирролидин-3-карбоновая кислота вместо морфолина.

[0318]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,06 (2H, d, J=10,3 Гц), 3,61-3,52 (2H, m), 3,46-3,25 (4H, m), 2,38-2,33 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 252 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 41

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)пирролидин-3-карбоновая кислота вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0319]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 12,59 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,36-7,32 (1H, m), 6,59 (2H, s), 6,39 (2H, d, J=11,0 Гц), 5,91 (1H, d, J=7,0 Гц), 5,38 (1H, d, J=6,2 Гц), 5,22 (1H, d, J=4,4 Гц), 4,59-4,55 (1H, m), 4,12-4,08 (1H, m), 4,06-4,02 (1H, m), 3,54-3,42 (2H, m), 3,24-3,07 (5H, m), 2,27-2,11 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 594 [M+H]⁺.

[0320]

Пример 42

4-Амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-(4-оксо-1-пиперидил)фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)пиперидин-4-она

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется пиперидин-4-он вместо морфолина.

[0321]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,40 (2H, d, J=11,0 Гц), 3,66 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,41 (1H, s), 2,57 (4H, t, J=6,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 236 [M+H]⁺.

5 Стадия 2: Синтез соединения Примера 42

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)пиперидин-4-он вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0322]

10 ¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,18 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,37-7,32 (1H, m), 6,86 (2H, d, J=11,7 Гц), 6,60 (2H, s), 5,92 (1H, d, J=7,0 Гц), 5,40 (1H, d, J=6,2 Гц), 5,24 (1H, d, J=4,0 Гц), 4,60-4,55 (1H, m), 4,11-4,08 (1H, m), 4,06-4,03 (1H, m), 3,73 (4H, t, J=5,9 Гц), 3,25-3,18 (1H, m), 3,14-3,07 (1H, m), 2,44 (4H, t, J=5,9 Гц). LCMS (ESI) m/z 578 [M+H]⁺.

15 [0323]

Пример 43

4-Амино-5-[2-[4-(азетидин-1-ил)-2,6-дифтор-фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)азетидина

20 Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется азетидин вместо морфолина.

[0324]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 5,86 (2H, d, J=9,5 Гц), 3,93-3,89 (4H, m), 3,37 (1H, s), 2,45-2,37 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 194 [M+H]⁺.

25 Стадия 2: Синтез соединения Примера 43

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)азетидин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

30 [0325]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,17 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,36-7,33 (1H, m), 6,60 (2H, s), 6,20 (2H, d, J=9,9 Гц), 5,91 (1H, d, J=7,0 Гц), 5,38 (1H, d, J=6,6 Гц), 5,22 (1H, d, J=4,4 Гц), 4,57 (1H, q, J=6,2 Гц), 4,11-4,07 (1H, m), 4,05-4,03 (1H, m), 3,91 (4H, t, J=7,3 Гц), 3,25-3,17 (1H, m), 3,14-3,07 (1H, m), 2,37-2,30 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 536 [M+H]⁺.

35 [0326]

Пример 44

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-пиридил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

40 Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 2-этинилпиридин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0327]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,12 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,78 (1H, t, J=7,6 Гц), 7,60 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,33 (1H, dd, J=7,6, 5,1 Гц), 7,28 (1H, dd, J=7,6, 5,1 Гц), 6,53 (2H, s), 5,86 (1H, d, J=7,0 Гц), 4,52 (1H, dd, J=7,0, 5,7 Гц), 4,04 (1H, dd, J=5,1, 2,5 Гц), 4,01-3,97 (1H, brm), 3,18-3,02 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 446 [M+H]⁺.

[0328]

Пример 45

4-Амино-5-[2-(2-хлорфенил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1-хлор-2-этинилбензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0329]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,12 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,63-7,52 (1H, m), 7,54-7,53 (1H, m), 7,38-7,32 (2H, m), 7,27 (1H, dd, J=7,6, 5,1 Гц), 6,53 (2H, s), 5,86 (1H, d, J=7,0 Гц), 4,51 (1H, dd, J=7,0, 5,1 Гц), 4,03 (1H, dd, J=5,1, 2,5 Гц), 4,00-3,97 (1H, brm), 3,19-3,02 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 479 [M+H]⁺.

[0330]

Пример 46

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-фторфенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1-этинил-2-фторбензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0331]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,11 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,58 (1H, t, J=7,6 Гц), 7,43-7,37 (1H, m), 7,30-7,26 (2H, m), 7,21 (1H, t, J=7,6 Гц), 6,52 (2H, s), 5,86 (1H, d, J=7,0 Гц), 4,51 (1H, dd, J=7,0, 5,1 Гц), 4,03 (1H, t, J=2,5 Гц), 4,00-3,97 (1H, m), 3,17-3,02 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 463 [M+H]⁺.

[0332]

Пример 47

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-метоксифенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1-этинил-2-метоксибензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0333]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,10 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,36-7,29 (3H, m), 7,04 (1H, d, J=8,2 Гц), 6,92 (1H, t, J=7,6 Гц), 6,53 (2H, s), 5,84 (1H, d, J=7,0 Гц), 4,50 (1H, dd, J=7,0, 5,1 Гц), 4,03 (1H, dd, J=5,1, 2,5 Гц), 3,84-3,84 (1H, brm), 4,00 (3H, s), 3,21-3,01 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 475 [M+H]⁺.

[0334]

Пример 48

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(4-диметиламинофенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 4-этинил-N,N-диметиланилин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0335]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,10 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,36-7,29 (3H, m), 7,04 (1H, d, J=8,2 Гц), 6,92 (1H, t, J=7,6 Гц), 6,53 (2H, s), 5,84 (1H, d, J=7,0 Гц), 4,50 (1H, dd, J=7,0, 5,1 Гц), 4,03

(1H, dd, J=5,1, 2,5 Гц), 3,84-3,84 (1H, brm), 4,00 (3H, s), 3,21-3,01 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 475 [M+H]⁺.

[0336]

Пример 49

4-Амино-5-[2-(2-цианофенил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 2-этинилбензонитрил вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0337]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,12 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,87 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,74-7,68 (2H, m), 7,52 (1H, dt, J=1,4, 7,5 Гц), 7,29 (1H, m), 6,53 (2H, s), 5,87 (1H, d, J=6,8 Гц), 5,40 (1H, brs), 5,23 (1H, brs), 4,53 (1H, t, J=5,5 Гц), 4,04 (2H, dd, J=5,5, 2,7 Гц), 4,01-3,98 (2H, brm), 3,19-3,03 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 470 [M+H]⁺.

[0338]

Пример 50

4-Амино-5-(3-циклогексилпропин-1-инил)-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется проп-2-ин-1-ил циклогексан вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0339]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,05 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,27 (1H, dd, J=7,5, 4,1 Гц), 6,51 (2H, s), 5,79 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,46 (1H, dd, J=6,8, 5,5 Гц), 4,01 (1H, dd, J=5,5, 2,1 Гц), 3,97-3,94 (1H, brm), 3,17-2,99 (2H, m), 2,32 (2H, d, J=6,2 Гц), 1,76-1,72 (2H, brm), 1,65-1,60 (2H, brm), 1,58-1,54 (1H, brm), 1,49-1,41 (1H, brm), 1,23-0,93 (5H, m). LCMS (ESI) m/z 465 [M+H]⁺.

[0340]

Пример 51

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-фтор-6-метокси-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 2-этинил-1-фтор-3-метоксибензола

2-Фтор-6-метоксибензальдегид (2,0 г, 13 ммоль) растворяют в метаноле (20 мл).

Затем к нему добавляют карбонат калия (3,6 г, 26 ммоль) при комнатной температуре, и к нему добавляют диметил(1-диазо-2-оксипропил)фосфонат (2,3 мл, 16 ммоль) при охлаждении на льду, с последующим перемешиванием при охлаждении на льду в течение 1 часа и при комнатной температуре в течение еще 1 часа. Реакционный раствор распределяют с помощью добавления этилацетата, насыщенного водного раствора гидрогенокарбоната натрия и воды, и органический слой промывают насыщенным соляным раствором. После сушки над сульфатом натрия, полученный в результате продукт фильтруют и концентрируют, и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом 2-этинил-1-фтор-3-метоксибензола (1,6 г, 11 ммоль, 81%) в виде красновато-коричневого твердого продукта.

[0341]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,31-7,22 (1H, m), 6,76-6,65 (2H, m), 3,92 (3H, s), 3,53 (1H, s).

Стадия 2: Синтез соединения Примера 51

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 2-этинил-1-фтор-3-метоксибензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0342]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,37-7,30 (1H, m), 6,90 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,82-6,78 (1H, m), 5,86 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,87-4,85 (1H, m), 4,32-4,27 (1H, m), 4,26-4,24 (1H, m), 3,97 (3H, s), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 493 [M+H]⁺.

[0343]

10 Пример 52

4-Амино-5-[2-(5-бензилокси-2-пиридил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 5-(бензилокси)-2-этинилпиридина

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 5-(бензилокси)пиколинальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0344]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,36 (1H, d, J=2,9 Гц), 7,44-7,34 (5H, m), 7,20 (2H, dd, 8,8, 2,9 Гц), 5,13 (2H, s), 3,07 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 210 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 52

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 5-(бензилокси)-2-этинилпиридин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0345]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,29 (1H, d, J=2,9 Гц), 8,22 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,56 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,50-7,30 (6H, m), 5,86 (1H, d, J=6,8 Гц), 5,20 (2H, s), 4,85-4,75 (1H, m), 4,35-4,20 (2H, m), 3,40-3,30 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 552 [M+H]⁺.

[0346]

30 Пример 53

4-Амино-5-[2-(4-бензилокси-2-метокси-фенил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 4-(бензилокси)-1-этинил-2-метоксибензола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 4-(бензилокси)-2-метоксибензальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0347]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,48-7,32 (6H, m), 6,50-6,55 (2H, m), 5,07 (2H, s), 3,87 (3H, s), 3,24 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 239 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 53

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 4-(бензилокси)-1-этинил-2-метоксибензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0348]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,16 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,46-7,32 (7H, m), 6,78-6,76 (1H, brs), 6,67 (1H, d, J=8,0 Гц), 6,63-6,59 (2H, brs), 5,90 (1H, d, J=6,3 Гц), 5,39 (1H, d, J=6,1 Гц), 5,23

(1H, d, J=4,1 Гц), 5,16 (2H, s), 4,61-4,55 (1H, m), 4,12-4,08 (1H, m), 4,06-4,04 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,26-3,15 (1H, m), 3,15-3,03 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 581 [M+H]⁺.

[0349]

Пример 54

4-Амино-5-[2-(2,6-дифтор-4-гидрокси-фенил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 4-этинил-3,5-дифторфенола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 2,6-дифтор-4-гидроксibenзальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0350]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,43 (2H, d, J=8,0 Гц), 5,60-5,40 (1H, brs.), 3,42 (1H, s).

Стадия 2: Синтез соединения Примера 54

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 4-этинил-3,5-дифторфенол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0351]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,58 (1H, s), 6,48 (2H, d, J=9,5 Гц), 5,86 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,85-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,26-4,23 (1H, m), 3,40-3,34 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 497 [M+H]⁺.

[0352]

Пример 55

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-этоксифтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 2-этоксифторбензальдегида

2-Фтор-6-гидроксibenзальдегид (50 г, 360 ммоль) растворяют в N,N-диметилформамиде (500 мл), и к нему добавляют карбонат калия (74 г, 540 ммоль) и йодэтан (86 мл, 1,1 моль) при комнатной температуре, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор распределяют с помощью добавления этилацетата и воды и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия, с последующим фильтрованием и концентрированием. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом 2-этоксифторбензальдегида (59 г, 98%) в виде белого твердого продукта.

[0353]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,47 (1H, s), 7,50-7,41 (1H, m), 6,77-6,67 (2H, m), 4,16 (2H, q, J=6,8 Гц), 1,48 (3H, t, J=6,8 Гц). LCMS (ESI) m/z 169 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 1-этоксифторбензола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 2-этоксифторбензальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0354]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,28-7,20 (1H, m), 6,74-6,63 (2H, m), 4,13 (2H, q, J=7,1 Гц), 3,50 (1H, s), 1,47 (3H, t, J=7,1 Гц).

Стадия 3: Синтез соединения Примера 55

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1-этокси-2-этинил-3-фторбензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0355]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,24 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,34-7,28 (1H, m), 6,88 (1H, d, J=8,0 Гц), 6,82-6,74 (1H, m), 5,86 (1H, d, J=7,0 Гц), 4,85-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,27-4,21 (3H, m), 3,40-3,34 (2H, m), 1,47 (3H, t, J=7,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 507 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез 4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-этокси-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидина гидрохлорида

Указанное в заголовке гидрохлоридное соединение получают, как на Стадии 5 Примера 1.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,38 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,44-7,38 (1H, m), 7,01-6,91 (3H, m), 6,80-6,40 (1H, brs), 6,01 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,51-4,48 (1H, m), 4,24 (2H, q, J=7,0 Гц), 4,11-4,09 (1H, m), 4,06-4,02 (1H, m), 3,24-3,19 (1H, m), 3,14-3,09 (1H, m), 1,38 (3H, t, J=7,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 507 [M+H]⁺.

Пример 56

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-фтор-6-изопропокси-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 2-фтор-6-изопропоксибензальдегида

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 55, за исключением того, что используется 2-йодпропан вместо йодэтана.

[0356]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,44 (1H, s), 7,44 (1H, dt, J=6,3, 8,5 Гц), 6,77 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,68 (1H, dd, J=10,2, 8,5 Гц), 4,72-4,62 (1H, m), 1,41 (6H, d, J=6,1 Гц).

Стадия 2: Синтез 2-этинил-1-фтор-3-изопропоксибензола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 2-фтор-6-изопропоксибензальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0357]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,22 (1H, dt, J=6,6, 8,4 Гц), 6,71-6,65 (2H, m), 4,64-4,56 (1H, m), 3,47 (1H, s), 1,39 (6H, d, J=6,2 Гц).

Стадия 3: Синтез соединения Примера 56

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 2-этинил-1-фтор-3-изопропоксибензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0358]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,24 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,32-7,26 (1H, m), 6,89 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,78-6,73 (1H, m), 5,87 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,85-4,81 (1H, m), 4,79-4,71 (1H, m), 4,33-4,31 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 3,42-3,33 (2H, m), 1,41 (6H, d, J=5,9 Гц). LCMS (ESI) m/z 521 [M+H]⁺.

[0359]

Пример 57

4-Амино-5-[2-(4-циано-2,6-дифтор-фенил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-

5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 4-этинил-3,5-дифторбензонитрила

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 3,5-дифтор-4-формилбензонитрил вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0360]

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,25 (2H, d, $J=8,0$ Гц), 3,73 (1H, s).

Стадия 2: Синтез соединения Примера 57

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 4-этинил-3,5-дифторбензонитрил вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0361]

^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 8,26 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,58 (2H, d, $J=7,1$ Гц), 5,88 (1H, d, $J=6,8$ Гц), 4,85-4,78 (1H, m), 4,33-4,30 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 3,42-3,33 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0362]

Пример 58

Метил 4-[2-[4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-3,5-дифтор-бензоат

Стадия 1: Синтез метил 4-этинил-3,5-дифторбензимидаата

3,5-Дифтор-4-формилбензонитрил (200 мг, 1,2 ммоль) растворяют в метаноле (3 мл). Затем к нему добавляют карбонат калия (331 мг, 24 ммоль) при комнатной температуре, и к нему добавляют диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (0,22 мл, 1,4 ммоль) при охлаждении на льду, с последующим перемешиванием при охлаждении на льду в течение 30 минут и при комнатной температуре в течение еще 2 часов и 30 минут. Реакционный раствор распределяют с помощью добавления этилацетата, насыщенного водного раствора гидрогенокарбоната натрия и воды, и органический слой промывают насыщенным соляным раствором. После сушки над сульфатом натрия, полученный в результате продукт фильтруют и концентрируют, и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом метил 4-этинил-3,5-дифторбензимидаата (172 мг).

[0363]

LCMS (ESI) m/z 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 58

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется метил 4-этинил-3,5-дифторбензимидаат вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0364]

^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 8,27 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,69 (2H, d, $J=7,8$ Гц), 5,88 (1H, d, $J=6,6$ Гц), 4,85-4,78 (1H, m), 4,33-4,31 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 3,94 (3H, s), 3,42-3,33 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0365]

Пример 59

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-фтор-6-метилсульфанил-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез (2-этинил-3-фторфенил)(метил)сульфана

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 2-фтор-6-(метилтио)бензальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0366]

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,32-7,25 (1H, m), 6,94 (1H, d, $J=8,1$ Гц), 6,89-6,64 (1H, m), 3,70 (1H, s), 2,51 (3H, s).

Стадия 2: Синтез соединения Примера 59

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется (2-этинил-3-фторфенил)(метил)сульфан вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0367]

^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 8,24 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,37-7,31 (1H, m), 7,11 (1H, d, $J=8,0$ Гц), 6,99-6,94 (1H, m), 5,88 (1H, d, $J=6,8$ Гц), 4,85-4,78 (1H, m), 4,33-4,31 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 3,42-3,33 (2H, m), 2,56 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0368]

Пример 60

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-фтор-6-пропокси-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 2-фтор-6-пропоксибензальдегида

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 55, за исключением того, что используется 1-йодпропан вместо йодэтана.

[0369]

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 10,48 (1H, s), 7,46 (1H, dt, $J=6,3, 8,5$ Гц), 6,76 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 6,71 (1H, dd, $J=10,4, 8,5$ Гц), 4,04 (2H, t, $J=6,3$ Гц), 1,93-1,83 (2H, m), 1,56 (1H, s), 1,07 (3H, t, $J=7,3$ Гц). LCMS (ESI) m/z 183 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: Синтез 2-этинил-1-фтор-3-пропоксибензола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 2-фтор-6-пропоксибензальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0370]

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,27-7,20 (1H, m), 6,72-6,63 (2H, m), 4,01 (2H, t, $J=6,5$ Гц), 3,49 (1H, s), 1,81-1,91 (2H, m), 1,07 (3H, t, $J=8,0$ Гц).

Стадия 3: Синтез соединения Примера 60

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 2-этинил-1-фтор-3-пропоксибензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0371]

^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 8,24 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,34-7,28 (1H, m), 6,88 (1H, d, $J=8,0$ Гц), 6,80-6,74 (1H, m), 5,86 (1H, d, $J=6,8$ Гц), 4,85-4,78 (1H, m), 4,33-4,31 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 4,13 (2H, t, $J=6,7$ Гц), 3,42-3,33 (2H, m), 1,92-1,82 (2H, m), 1,07 (3H, t, $J=7,4$ Гц). LCMS (ESI) m/z 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0372]

Пример 61

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-[2-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 2-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-бензальдегида

5 Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 55, за исключением того, что используется 1,1,1-трифтор-2-йодэтан вместо йодэтана. [0373]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,45 (1H, s), 7,53 (1H, dt, J=6,1, 8,6 Гц), 6,89 (1H, dd, J=9,8, 8,6 Гц), 6,77 (1H, d, J=8,6 Гц), 4,48 (2H, q, J=8,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 223 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 2-этинил-1-фтор-3-(2,2,2-трифторэтокси)-бензола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 2-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

15 [0374]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,32-7,24 (1H, m), 6,88-6,81 (1H, m), 6,72 (1H, d, J=8,0 Гц), 4,45 (2H, q, J=8,0 Гц), 3,53 (1H, s).

Стадия 3: Синтез соединения Примера 61

20 Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 2-этинил-1-фтор-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0375]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,24 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,39-7,33 (1H, m), 6,98 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,93-6,89 (1H, m), 5,86 (1H, d, J=7,1 Гц), 4,84-4,82 (1H, m), 4,76 (2H, q, J=8,4 Гц), 4,33-4,29 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,37 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 561 [M+H]⁺.

[0376]

Пример 62

30 4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-этокси-6-метокси-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 2-этокси-6-метоксибензальдегида

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 55, за исключением того, что используется 2-гидрокси-6-метоксибензальдегид вместо 2-фтор-6-гидроксибензальдегида.

35 [0377]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,53 (1H, s), 7,42 (1H, t, J=8,5 Гц), 6,56 (2H, d, J=8,5 Гц), 4,15-4,08 (2H, q, J=7,0 Гц), 3,90 (3H, s), 1,46 (3H, t, J=7,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 181 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 1-этокси-2-этинил-3-метоксибензола

40 Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 2-этокси-6-метоксибензальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0378]

45 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,23 (1H, t, J=8,4 Гц), 6,55-6,50 (2H, m), 4,12 (2H, q, J=7,0 Гц), 3,90 (3H, s), 3,53 (1H, s), 1,46 (3H, t, J=7,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 177 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения Примера 62

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за

исключением того, что используется 1-этоксид-2-этинил-3-метоксибензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0379]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,22 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,27-7,23 (1H, m), 6,67-6,64 (2H, m), 5,85 (1H, d, J=6,5 Гц), 4,88-4,80 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,26-4,23 (1H, m), 4,18 (2H, q, J=7,0 Гц), 3,91 (3H, s), 3,42-3,31 (2H, m), 1,45 (3H, t, J=7,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 519 [M+H]⁺.

[0380]

Пример 63

8-[2-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфоамиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-7-метоксифинолин

Стадия 1: Синтез 8-этинил-7-метоксифинолина

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 7-метоксифинолин-8-карбальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0381]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 9,03 (1H, dd, J=4,2, 1,8 Гц), 8,12 (1H, dd, J=8,3, 1,8 Гц), 7,83 (1H, d, J=9,2 Гц), 7,35 (1H, d, J=9,2 Гц), 7,33 (1H, dd, J=8,3, 4,2 Гц), 4,10 (3H, s), 3,87 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 184 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 63

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 8-этинил-7-метоксифинолин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0382]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,92 (1H, dd, J=4,3, 1,7 Гц), 8,29 (1H, dd, J=8,3, 1,7 Гц), 8,22 (1H, s), 7,92 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,59 (1H, s), 7,54 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,43 (1H, dd, J=8,3, 4,3 Гц), 5,89 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,61-4,59 (1H, m), 4,33 (1H, dd, J=5,4, 2,7 Гц), 4,29-4,26 (1H, m), 4,11 (3H, s), 3,44-3,34 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 526 [M+H]⁺.

[0383]

Пример 64

8-[2-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфоамиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-7-фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин

Стадия 1: Синтез 7-фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазина

7-Фтор-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин (1,50 г, 9,79 ммоль) растворяют в N,N-диметилформамиде (15 мл), и к нему добавляют карбонат калия (2,98 г, 21,5 ммоль) и метил йодид (1,67 г, 11,8 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания полученной в результате смеси при комнатной температуре в течение 3 дней, к ней последовательно добавляют воду (60 мл) и этилацетат (60 мл) для распределения смеси между водным слоем и органическим слоем, с последующим отделением каждого слоя. Водный слой экстрагируют этилацетатом (60 мл), и полученные органические слои объединяют. Объединенный органический слой последовательно промывают водой (60 мл) и насыщенным соляным раствором (60 мл) и сушат над безводным сульфатом натрия, с последующей отгонкой растворителя. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом 7-фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазина (1,09 г) в виде светло-желтого масла.

[0384]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,58-6,51 (3H, m), 4,31 (2H, t, J=4,4 Гц), 3,20 (2H, t, J=4,4 Гц), 2,84 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 168,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 7-фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-8-карбальдегида
7-Фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин (1,07 г, 6,40 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (17,1 мл), и к нему добавляют по каплям н-бутиллитий (раствор в гексане 1,6 М, 4,83 мл) с перемешиванием при -78°C. После перемешивания смеси при -78°C в течение 3 часов, к ней добавляют по каплям N,N-диметилформамид (702 мг, 9,60 ммоль), и температуру повышают до 0°C. К ней последовательно добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония (40 мл) и этилацетат (40 мл), с последующим отделением каждого слоя. Водный слой экстрагируют дважды этилацетатом (40 мл), и полученные органические слои объединяют. Объединенный органический слой последовательно промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл), водой (100 мл) и насыщенным соляным раствором (100 мл) и сушат над безводным сульфатом натрия, с последующей отгонкой растворителя. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом 7-фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-8-карбальдегида (1,13 г) в виде ярко-желтого твердого продукта.

[0385]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,38 (1H, d, J=2,2 Гц), 6,78-6,73 (1H, m), 6,62-6,57 (1H, m), 4,45-4,42 (2H, m), 3,28-3,25 (2H, m), 2,87 (3H, d, J=1,8 Гц). LCMS (ESI) m/z 196,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез 8-этинил-7-фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазина
Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 7-фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-8-карбальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0386]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,59-6,56 (2H, m), 4,43 (2H, t, J=4,4 Гц), 3,49 (1H, s), 3,22 (2H, t, J=4,4 Гц), 2,84 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 192,4 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез соединения Примера 64

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 8-этинил-7-фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0387]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,17 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,38 (1H, dd, J=7,3, 4,8 Гц), 6,78-6,69 (2H, m), 6,60 (2H, s), 5,91 (1H, d, J=7,3 Гц), 5,40 (1H, s), 5,24 (1H, s), 4,58 (1H, t, J=6,2 Гц), 4,43 (2H, t, J=4,2 Гц), 4,12-4,07 (1H, m), 4,07-4,02 (1H, m), 3,26 (2H, t, J=4,2 Гц), 3,23-3,16 (1H, m), 3,15-3,07 (1H, m), 2,82 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 534,3 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез 8-[2-[4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-7-фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазина гидрохлорида

Указанное в заголовке гидрохлоридное соединение получают, как на Стадии 5 Примера 1.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,47 (1H, s), 8,23 (1H, s), 6,82-6,76 (2H, m), 6,06 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,49-4,45 (3H, m), 4,12 (1H, dd, J=5,2, 2,8 Гц), 4,05 (1H, dt, J=5,6, 2,8 Гц), 3,28 (2H, t, J=4,4

Гц), 3,23 (1H, dd, J=14,0, 6,0 Гц), 3,13 (1H, dd, J=14,0, 6,0 Гц), 2,84 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 534,3 [M+H]⁺.

[0388]

Пример 65

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2,4-диметокси-3-пиридил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 3-этинил-2,4-диметоксипиридина

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 2,4-диметоксиникотинальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0389]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,05 (1H, d, J=6,1 Гц), 6,54 (1H, d, J=6,1 Гц), 4,02 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,58 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 164 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 65

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 3-этинил-2,4-диметоксипиридин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0390]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,18 (1H, s), 8,08 (1H, d, J=6,1 Гц), 7,85 (1H, d, J=2,0 Гц), 7,35 (1H, s), 6,89 (1H, d, J=6,1 Гц), 6,59 (2H, s), 5,91 (1H, d, J=7,1 Гц), 4,58 (1H, t, J=5,7 Гц), 4,11-4,08 (1H, m), 4,06-4,03 (1H, m), 3,95 (6H, d, J=2,7 Гц), 3,35 (2H, s), 3,22-3,10 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 506 [M+H]⁺.

[0391]

Пример 66

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-этилсульфанил-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 2-(этилтио)-6-фторбензальдегида

Этил (3-фторфенил)сульфан (2,0 г, 12,8 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (30 мл), и к нему добавляют по каплям н-бутиллитий (раствор в гексане 2,69 М, 5,71 мл) при перемешивании с охлаждением при -78°C. После перемешивания полученной в результате смеси при -78°C в течение 30 минут, к ней добавляют N,N-диметилформамид (2,95 мл, 38,4 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 1 часа. К реакционной жидкости добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония, с последующим экстрагированием этилацетатом. После отгонки растворителя, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (проявляющий растворитель: гексан/этилацетат), с получением при этом 2-(этилтио)-6-фторбензальдегида (430 мг, 18%) в виде светло-желтого твердого продукта.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,52 (1H, s), 7,51-7,46 (1H, m), 7,13 (1H, d, J=8,8 Гц), 6,91 (1H, t, J=8,8 Гц), 2,99 (2H, q, J=7,3 Гц), 1,42 (3H, t, J=7,3 Гц).

Стадия 2: Синтез этил(2-этинил-3-фторфенил)сульфана

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 2-(этилтио)-6-фторбензальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0393]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,30-7,24 (1H, m), 7,03 (1H, d, J=8,1 Гц), 6,89 (1H, dd, J=8,8, 8,1 Гц), 3,71 (1H, s), 3,03 (2H, q, J=7,3 Гц), 1,40 (3H, t, J=7,3 Гц).

Стадия 3: Синтез соединения Примера 66

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется (2-этинил-3-фторфенил)сульфан вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0394]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,16 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,91 (1H, d, J=7,0 Гц), 7,46 (1H, t, J=7,7 Гц), 7,41-7,32 (2H, m), 7,22 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,12 (1H, t, J=8,8 Гц), 6,57 (2H, s), 5,91 (1H, d, J=7,0 Гц), 5,37 (1H, brs), 5,21 (1H, brs), 4,57 (1H, brs), 4,09-4,06 (1H, brm), 4,04-4,01 (1H, brm), 3,23-3,05 (2H, m), 1,28 (3H, t, J=7,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 523 [M+H]⁺.

[0395]

Пример 67

4-Амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-(триазол-2-илметокси)фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 4-((2H-1,2,3-триазол-2-ил)метокси)-2,6-дифторбензальдегида

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 55, за исключением того, что используется 2,6-дифтор-4-гидроксибензальдегид вместо 2-фтор-6-гидроксибензальдегида, и что 2-(хлорметил)триазол используется вместо йодэтана.

[0396]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,21 (1H, s), 7,76 (2H, s), 6,88 (2H, d, J=10,0 Гц), 6,30 (2H, s). LCMS (ESI) m/z 240 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 2-((4-этинил-3,5-дифторфенокси)метил)-2H-1,2,3-триазола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 4-((2H-1,2,3-триазол-2-ил)метокси)-2,6-дифторбензальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0397]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,74 (2H, s), 7,26 (2H, s), 6,82 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,24 (1H, s), 3,43 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 236 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения Примера 67

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 2-((4-этинил-3,5-дифторфенокси)метил)-2H-1,2,3-триазол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0398]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,17 (1H, s), 7,99 (2H, s), 7,96 (1H, s), 7,36-7,31 (1H, brs), 7,19 (2H, d, J=9,5 Гц), 6,61-6,57 (2H, s), 6,52 (2H, s), 5,91 (1H, d, J=7,1 Гц), 5,40 (1H, d, J=6,6 Гц), 5,23 (1H, d, J=4,1 Гц), 4,59-4,54 (1H, m), 4,10-4,06 (1H, m), 4,05-4,02 (1H, m), 3,22-3,16 (1H, m), 3,10-3,06 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 578 [M+H]⁺.

[0399]

Пример 68

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-[2-(этиламино)-6-фтор-фенил]этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 2-(этиламино)-6-фторбензальдегида

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используются 2,6-дифторбензальдегид и этиламин вместо 2-этинил-1,3,5-трифторбензола и морфолина.

[0400]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,28 (1H, s), 8,66 (1H, brs), 7,35-7,29 (1H, m), 6,45 (1H, d, J=8,1 Гц), 6,27 (1H, dd, J=11,4, 8,1 Гц), 3,32-3,25 (2H, m), 1,33 (3H, t, J=7,3 Гц). LRMS (ESI) m/z 168 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез N-этил-2-этинил-3-фторанилина

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 2-(этиламино)-6-фторбензальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0401]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,13 (1H, dd, J=14,7, 7,7 Гц), 6,38-6,34 (2H, m), 4,62-4,56 (1H, brm), 3,62 (1H, s), 3,21 (2H, dq, J=7,3, 6,6 Гц), 1,29 (3H, t, J=7,3 Гц). LRMS (ESI) m/z 164 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения Примера 68

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется N-этил-2-этинил-3-фторанилин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0402]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,22 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,26 (1H, ddd, J=8,4, 8,4, 7,0 Гц), 6,82 (1H, d, J=8,4 Гц), 6,74 (1H, t, J=8,4 Гц), 5,87 (1H, d, J=6,6 Гц), 4,79 (1H, t, J=6,6 Гц), 4,30 (1H, dd, J=5,5, 2,6 Гц), 4,23-4,17 (2H, m), 4,19 (1H, q, J=7,0 Гц), 3,56-3,54 (2H, m), 1,46 (3H, t, J=7,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 506 [M+H]⁺.

[0403]

Пример 69

4-Амино-5-[2-(2,4-дифтор-3-пиридил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 3-этинил-2,4-дифторпиридина

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 2,4-дифторникотинальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0404]

¹H-ЯМР (ацетон-D₆) δ: 8,38 (1H, dd, J=8,2, 5,7 Гц), 7,44-7,40 (1H, m), 4,46 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 140 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 69

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 3-этинил-2,4-дифторпиридин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0405]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,25 (1H, s), 8,18 (1H, dd, J=8,2, 5,8 Гц), 7,73 (1H, s), 7,27 (1H, dd, J=8,2, 5,8 Гц), 5,87 (1H, d, J=6,6 Гц), 4,82 (1H, d, J=5,9 Гц), 4,32 (1H, dd, J=5,5, 2,6 Гц), 4,26 (1H, q, J=3,1 Гц), 3,43-3,33 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 482 [M+H]⁺.

[0406]

Пример 70

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-этилсульфонил-6-фтор-4-пирролидин-1-ил-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

5 Стадия 1: Синтез 2,6-дифтор-4-(пирролидин-1-ил)бензальдегида

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используются 2,4,6-трифторбензальдегид и пирролидин вместо 2-этинил-1,3,5-трифторбензола и морфолина.

[0407]

10 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 10,04 (1H, s), 6,01 (2H, d, $J=12,8$ Гц), 3,35-3,32 (4H, m), 2,07-2,03 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 212 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: Синтез 2-(этилтио)-6-фтор-4-(пирролидин-1-ил)бензальдегида

2,6-Дифтор-4-(пирролидин-1-ил)бензальдегид (3,7 г, 18 ммоль) растворяют в N,N-диметилформамиде (37 мл), и к нему добавляют этантиолят натрия (1,6 г, 18 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционному раствору добавляют этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрогенкарбоната натрия и водный слой экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над сульфатом натрия, с последующей отгонкой растворителя. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: хлороформ), с получением при этом 2-(этилтио)-6-фтор-4-(пирролидин-1-ил)бензальдегида (4,4 г) в виде белого твердого продукта.

[0408]

25 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 10,18 (1H, s), 6,10 (1H, d, $J=2,0$ Гц), 5,98 (1H, dd, $J=14,3, 2,0$ Гц), 3,39-3,35 (4H, m), 2,91 (2H, q, $J=7,3$ Гц), 2,07-2,04 (4H, m), 1,41 (3H, t, $J=7,3$ Гц). LCMS (ESI) m/z 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: Синтез 2-(этилсульфонил)-6-фтор-4-(пирролидин-1-ил)бензальдегида

30 2-(Этилтио)-6-фтор-4-(пирролидин-1-ил)бензальдегид (79 мг, 0,31 ммоль) растворяют в дихлорметане (1,6 мл), и к нему добавляют 3-хлорпербензойную кислоту (110 мг, 0,65 ммоль) на ледяной бане, с последующим перемешиванием в течение 2 часов на ледяной бане. К полученной в результате смеси добавляют 3-хлорпербензойную кислоту (56 мг, 0,32 ммоль) на ледяной бане, с последующим перемешиванием в течение 1 часа на ледяной бане. После этого, к ней дополнительно добавляют 3-хлорпербензойную кислоту (10 мг, 0,058 ммоль) на ледяной бане, с последующим перемешиванием в течение 30 минут на ледяной бане. К реакционному раствору добавляют на ледяной бане хлороформ, воду и насыщенный водный раствор гидрогенкарбоната натрия, и водный раствор экстрагируют хлороформом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над сульфатом натрия, с последующей отгонкой растворителя. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом 2-(этилсульфонил)-6-фтор-4-(пирролидин-1-ил)бензальдегида (54 мг, 0,19 ммоль, 62%) в виде желтого твердого продукта.

45 [0409]

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 10,28 (1H, s), 7,19 (1H, d, $J=2,6$ Гц), 6,33 (1H, dd, $J=13,9, 2,6$ Гц), 3,62 (2H, q, $J=7,5$ Гц), 3,50-3,40 (4H, m), 2,11-2,08 (4H, m), 1,31 (3H, t, $J=7,5$ Гц). LCMS (ESI) m/z 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: Синтез 1-(3-(этилсульфонил)-4-этинил-5-фторфенил)пирролидина

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 2-(этилсульфонил)-6-фтор-4-(пирролидин-1-ил)бензальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0410]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,01 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,38 (1H, dd, J=11,9, 2,3 Гц), 3,63 (1H, s), 3,49 (2H, q, J=7,4 Гц), 3,36-3,32 (4H, m), 2,07-2,04 (4H, m), 1,27 (3H, t, J=7,4 Гц). LCMS (ESI) m/z 282 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез соединения Примера 70

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1-(3-(этилсульфонил)-4-этинил-5-фторфенил)пирролидин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0411]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,22 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,01 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,66 (1H, dd, J=12,4, 2,3 Гц), 5,86 (1H, d, J=7,1 Гц), 4,85-4,81 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 3,49 (2H, q, J=7,3 Гц), 3,40-3,36 (4H, m), 3,31-3,30 (2H, m), 2,10-2,07 (4H, m), 1,25 (3H, t, J=7,3 Гц). LCMS (ESI) m/z 624 [M+H].

[0412]

Пример 71

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(3-фтор-5-метокси-4-пиридил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 4-этинил-3-фтор-5-метоксипиридина

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 3-фтор-5-метоксиизоникотинальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0413]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,21-8,17 (2H, m), 4,03 (3H, s), 3,69 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 152 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 71

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 4-этинил-3-фтор-5-метоксипиридин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0414]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,38 (1H, d, J=7,8 Гц), 8,37 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,32-7,29 (1H, brs), 6,58 (2H, s), 5,93 (1H, d, J=6,8 Гц), 5,41-5,38 (1H, brs), 5,23-5,21 (1H, brs), 4,59-4,57 (1H, m), 4,08-4,04 (2H, m), 4,07 (3H, s), 3,22-3,18 (1H, m), 3,12-3,08 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 494 [M+H].

[0415]

Пример 72

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-[2-этилсульфонил-6-фтор-4-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]фенил]этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 2,6-дифтор-4-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]бензальдегида

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за

исключением того, что используются 2,4,6-трифторбензальдегид и (R)-пирролидин-3-ол вместо 2-этинил-1,3,5-трифторбензола и морфолина.

[0416]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,05 (1H, s), 6,03 (2H, d, J=12,4 Гц), 4,70-4,66 (1H, m), 3,60-3,53 (2H, m), 3,48-3,42 (1H, m), 3,36-3,31 (1H, m), 2,21-2,12 (2H, m), 1,79 (1H, d, J=3,9 Гц). LCMS (ESI) m/z 228 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 2-этилсульфанил-6-фтор-4-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]бензальдегида

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 2 Примера 70, за исключением того, что используется 2,6-дифтор-4-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]бензальдегид вместо 2,6-дифтор-4-(пирролидин-1-ил)бензальдегида.

[0417]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,19 (1H, s), 6,11 (1H, d, J=2,2 Гц), 6,00 (1H, dd, J=14,1, 2,2 Гц), 4,69-4,66 (1H, m), 3,63-3,57 (2H, m), 3,50-3,45 (1H, m), 3,41-3,35 (1H, m), 2,91 (2H, q, J=7,4 Гц), 2,21-2,14 (2H, m), 1,77 (1H, d, J=4,1 Гц), 1,41 (3H, t, J=7,4 Гц). LCMS (ESI) m/z 270 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез 2-этилсульфонил-6-фтор-4-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]бензальдегида

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 70, за исключением того, что используется 2-этилсульфанил-6-фтор-4-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]бензальдегид вместо 2-(этилтио)-6-фтор-4-(пирролидин-1-ил)бензальдегида.

[0418]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,30 (1H, s), 7,20 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,36 (1H, dd, J=14,0, 2,4 Гц), 4,73-4,71 (1H, m), 3,67-3,42 (4H, m), 3,46-3,42 (1H, m), 3,35-3,32 (1H, m), 2,21-2,17 (2H, m), 1,76 (1H, d, J=3,4 Гц), 1,32 (3H, t, J=7,6 Гц). LCMS (ESI) m/z 302 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез (3R)-1-(3-(этилсульфонил)-4-этинил-5-фторфенил)пирролидин-3-ола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 2-этилсульфонил-6-фтор-4-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-бензальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0419]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,03 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,41 (1H, dd, J=11,7, 2,4 Гц), 4,69-4,67 (1H, m), 3,65 (1H, s), 3,61-3,43 (5H, m), 3,35 (1H, d, J=11,0 Гц), 2,23-2,12 (2H, m), 1,69 (1H, d, J=3,7 Гц), 1,27 (3H, t, J=7,4 Гц). LCMS (ESI) m/z 298 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез соединения Примера 72

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется (3R)-1-(3-(этилсульфонил)-4-этинил-5-фторфенил)пирролидин-3-ол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0420]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,01 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,67 (1H, dd, J=12,2, 2,3 Гц), 5,87 (1H, d, J=7,1 Гц), 4,85-4,79 (1H, m), 4,58-4,54 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,26-4,24 (1H, m), 3,58-3,43 (6H, m), 3,42-3,33 (2H, m), 2,22-2,14 (1H, m), 2,12-2,05 (1H, m), 1,25 (3H, t, J=7,4 Гц). LCMS (ESI) m/z 640 [M+H].

[0421]

Пример 73

4-Амино-5-[2-(2-хлор-6-фтор-фенил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 1-хлор-2-этинил-3-фторбензола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 2-хлор-6-фторбензальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0422]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,29-7,21 (2H, m), 7,05-7,00 (1H, m), 3,61 (1H, s).

Стадия 2: Синтез соединения Примера 73

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1-хлор-2-этинил-3-фторбензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0423]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,37-7,30 (2H, m), 7,18-7,13 (1H, m), 5,87 (1H, d, J=7,1 Гц), 4,85-4,82 (1H, m), 4,33-4,31 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,43-3,34 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 497 [M+H].

[0424]

Пример 74

4-[4-[2-[4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-3,5-дифтор-фенил]-1,1-диоксо-1,4-тиазиан

Стадия 1: Синтез 4-(4-этинил-3,5-дифторфенил)тиоморфолин-1,1-диоксида

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 70, за исключением того, что используется 4-(4-этинил-3,5-дифторфенил)тиоморфолин вместо 2-(этилтио)-6-фтор-4-(пирролидин-1-ил)бензальдегида.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,40 (2H, d, J=10,2 Гц), 3,92-3,88 (4H, m), 3,42 (1H, s), 3,11-3,06 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 272 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 74

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 4-(4-этинил-3,5-дифторфенил)тиоморфолин-1,1-диоксид вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0425]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,18 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,36-7,32 (1H, m), 6,95 (2H, d, J=11,4 Гц), 6,60 (2H, s), 5,92 (1H, d, J=7,0 Гц), 5,39 (1H, d, J=6,2 Гц), 5,24-5,22 (1H, m), 4,60-4,55 (1H, m), 4,12-4,08 (1H, m), 4,06-4,03 (1H, m), 3,95-3,89 (4H, m), 3,25-3,17 (1H, m), 3,17-3,09 (5H, m). LCMS (ESI) m/z 614 [M+H]⁺.

[0426]

Пример 75

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-[2-этилсульфонил-6-фтор-4-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]фенил]этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 2,6-дифтор-4-[(3R)-фторпирролидин-1-ил]бензальдегида

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используются 2,4,6-трифторбензальдегид и (R)-3-фторпирролидин

вместо 2-этинил-1,3,5-трифторбензола и морфолина.

[0427]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,07 (1H, s), 6,04 (2H, d, J=12,5 Гц), 5,47-5,32 (1H, m), 3,64-3,51 (4H, m), 2,50-2,41 (1H, m), 2,28-2,08 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 230 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 2-(этилтио)-6-фтор-4-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]бензальдегида
Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 2 Примера 70, за исключением того, что используется 2,6-дифтор-4-[(3R)-фторпирролидин-1-ил]бензальдегид вместо 2,6-дифтор-4-(пирролидин-1-ил)бензальдегида.

[0428]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,21 (1H, s), 6,11 (1H, d, J=1,8 Гц), 6,01 (1H, dd, J=13,9, 1,8 Гц), 5,47-5,33 (1H, m), 3,70-3,52 (4H, m), 2,92 (2H, q, J=7,3 Гц), 2,49-2,40 (1H, m), 2,28-2,09 (1H, m), 1,41 (3H, t, J=7,3 Гц). LCMS (ESI) m/z 272 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез 2-(этилсульфонил)-6-фтор-4-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]бензальдегида

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 70, за исключением того, что используется 2-(этилтио)-6-фтор-4-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]бензальдегид вместо 2-(этилтио)-6-фтор-4-(пирролидин-1-ил)бензальдегида.

[0429]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,31 (1H, s), 7,21 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,38 (1H, dd, J=13,7, 2,3 Гц), 5,51-5,35 (1H, m), 3,74-3,60 (6H, m), 2,53-2,45 (1H, m), 2,29-2,14 (1H, m), 1,32 (3H, t, J=7,3 Гц). LCMS (ESI) m/z 304 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез (3R)-1-(3-этилсульфонил-4-этинил-5-фтор-фенил)-3-фторпирролидина

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 2-(этилсульфонил)-6-фтор-4-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]бензальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0430]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,03 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,42 (1H, dd, J=11,7, 2,4 Гц), 5,47-5,33 (1H, m), 3,66-3,64 (2H, m), 3,61-3,46 (5H, m), 2,49-2,40 (1H, m), 2,29-2,11 (1H, m), 1,27 (3H, t, J=7,5 Гц). LCMS (ESI) m/z 300 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез соединения Примера 75

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется (3R)-1-(3-этилсульфонил-4-этинил-5-фтор-фенил)-3-фторпирролидин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,20 (1H, s), 7,60 (1H, s), 6,99 (1H, d, J=2,6 Гц), 6,66 (1H, dd, J=12, 2,6 Гц), 5,86 (1H, d, J=7,0 Гц), 5,47-5,34 (1H, m), 4,81-4,78 (1H, m), 4,31-4,29 (1H, m), 4,25-4,23 (1H, m), 3,70-3,44 (6H, m), 3,41-3,32 (2H, m), 2,42-2,15 (2H, m), 1,24 (3H, t, J=7,3 Гц). LCMS (ESI) m/z 642 [M+H].

[0431]

Пример 76

4-Амино-5-[2-(5-бензилоксипиримидин-2-ил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 5-(бензилокси)-2-бромпиридина

2-Бромпиридин-5-ол (200 мг, 1,1 ммоль) растворяют в жидкой смеси

тетрагидрофурана (1 мл) и N,N-диметилформамида (1 мл). Затем к ним добавляют карбонат калия (170 мг, 1,3 ммоль) и бензил бромид (0,15 мл, 1,3 ммоль) при комнатной температуре, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционный раствор распределяют между этилацетатом и водой, и органический слой промывают водой и насыщенным соляным раствором. Полученный в результате продукт сушат над сульфатом натрия, с последующим фильтрованием и концентрированием, и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом 5-(бензилокси)-2-бромпириимидина (200 мг, 0,75 ммоль, 66%) в виде белого порошка.

[0432]

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,31 (2H, s), 7,45-7,36 (5H, m), 5,15 (2H, s). LCMS (ESI) m/z 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: Синтез 5-(бензилокси)-2-((триизопропилсилил)-этинил)пириимидина 5-(Бензилокси)-2-бромпириимидин (200 мг, 0,75 ммоль), этинилтриизопропилсилан (0,34 мл, 1,5 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий (II) дихлорид (53 мг, 0,075 ммоль), йодид меди (14 мг, 0,075 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,26 мл, 1,5 ммоль) суспендируют в тетрагидрофуране (2 мл). Реакционный раствор перемешивают при 70°C в течение 1 часа и 30 минут и фильтруют через слой целита, с последующей отгонкой растворителя. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом 5-(бензилокси)-2-((триизопропилсилил)-этинил)пириимидина (120 мг, 0,32 ммоль, 43%) в виде желтого масла.

[0433]

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,42 (2H, s), 7,43-7,36 (5H, m), 5,18 (2H, s), 1,17-1,13 (21H, m). LCMS (ESI) m/z 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: Синтез 5-(бензилокси)-2-этинилпириимидина

5-(Бензилокси)-2-((триизопропилсилил)этинил)пириимидин (120 мг, 0,32 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (1 мл), и к нему добавляют раствор тетрабутиламмония фторида (1 М раствор в тетрагидрофуране, 0,38 мл, 0,38 ммоль) при комнатной температуре, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 минут.

После отгонки растворителя, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом 5-(бензилокси)-2-этинилпириимидина (45 мг, 0,21 ммоль, 67%) в виде желтого порошка.

[0434]

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,43 (2H, s), 7,44-7,38 (5H, m), 5,19 (2H, s), 3,04 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 211 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: Синтез соединения Примера 76

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 5-(бензилокси)-2-этинилпириимидин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0435]

^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 8,57 (2H, s), 8,26 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,49-7,33 (5H, m), 5,87 (1H, d, $J=6,8$ Гц), 5,30 (2H, s), 4,84-4,79 (1H, m), 4,32-4,27 (1H, m), 4,26-4,24 (1H, m), 3,40-3,35 (2H,

m). LCMS (ESI) m/z 553 $[M+H]^+$.

[0436]

Пример 77

4-Амино-5-[2-(4-бензилокси-2-фтор-фенил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез ((4-(бензилокси)-2-фторфенил)-этинил)триметилсилана

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 2 Примера 76, за исключением того, что используются 4-(бензилокси)-2-фтор-1-йодбензол и этинилтриметилсилан вместо 5-(бензилокси)-2-бромпиридина и этинилтриизопропилсилана.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,43-7,33 (6H, m), 6,77 (1H, dd, $J=10,4, 2,8$ Гц), 6,70-6,67 (1H, m), 5,04 (2H, s), 0,25 (9H, s).

Стадия 2: Синтез 4-(бензилокси)-1-этинил-2-фторбензола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 76, за исключением того, что используется 4-(4-(бензилокси)-2-фторфенил)этинил)триметилсилан вместо 5-(бензилокси)-2-((триизопропилсилил)этинил)пиридина.

[0437]

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,43-7,29 (6H, m), 6,66-6,79 (2H, m), 5,04 (2H, s), 3,25 (1H, s).

Стадия 3: Синтез соединения Примера 77

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 4-(бензилокси)-1-этинил-2-фторбензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0438]

^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 8,22 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,40-7,26 (6H, m), 6,87-6,84 (2H, m), 5,85 (1H, d, $J=6,8$ Гц), 5,12 (2H, s), 4,83-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 569 $[M+H]^+$.

[0439]

Пример 78

4-Амино-5-[2-[4-(бензиламино)фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез N-бензил-4-((триизопропилсилил)этинил)-анилина

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 2 Примера 76, за исключением того, что используются N-бензил-4-йоданилин и этинилтриизопропилсилан вместо 5-(бензилокси)-2-бромпиридина и этинилтриизопропилсилана.

[0440]

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,37-7,25 (7H, m), 6,53 (2H, d, $J=8,8$ Гц), 4,34 (2H, s), 1,12-1,05 (21H,

m). LCMS (ESI) m/z 364 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез N-бензил-4-этиниланилина

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 76, за исключением того, что используется N-бензил-4-((триизопропилсилил)этинил)анилин вместо 5-(бензилокси)-2-((триизопропилсилил)этинил)пиридина.

[0441]

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,39-7,25 (7H, m), 6,55 (2H, d, $J=8,0$ Гц), 4,35 (2H, s), 4,28-4,19 (1H, brs), 2,96 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 208 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез соединения Примера 78

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется N-бензил-4-этиниланилин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0442]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,25 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,36-7,20 (7H, m), 6,60 (2H, d, J=8,8 Гц), 5,93 (1H, d, J=6,6 Гц), 4,73-4,70 (1H, m), 4,35 (2H, s), 4,31-4,29 (1H, m), 4,25-4,22 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 550 [M+H]⁺.

[0443]

Пример 79

2-[2-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-3-фторбензамид

Стадия 1: Синтез 3-фтор-2-((триметилсилил)этинил)бензамида

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 2 Примера 76, за исключением того, что используются 3-фтор-2-йодбензамид и этинилтриметилсилан вместо 5-(бензилокси)-2-бромпиридина и этинилтриизопропилсилана.

[0444]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,96 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,83-7,55 (1H, brs), 7,45-7,40 (1H, m), 7,28-7,22 (1H, m), 6,19-5,72 (1H, brs), 0,31 (9H, s). LCMS (ESI) m/z 236 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 2-этинил-3-фторбензамида

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 76, за исключением того, что используется 3-фтор-2-((триметилсилил)этинил)бензамид вместо 5-(бензилокси)-2-((триизопропилсилил)этинил)пиридина.

[0445]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,89-7,86 (1H, m), 7,46 (1H, dt, J=5,4, 8,0 Гц), 7,30-7,21 (2H, m), 6,29-5,45 (1H, brs), 3,77 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 164 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения Примера 79

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 2-этинил-3-фторбензамид вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0446]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,47-7,41 (2H, m), 7,35-7,30 (1H, m), 5,87 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,82-4,75 (1H, m), 4,32-4,29 (1H, m), 4,26-4,24 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 506 [M+H]⁺.

[0447]

Пример 80

4-Амино-5-[2-(3,5-дифтор-2-метокси-4-пиридил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиридин

Стадия 1: Синтез 4-этинил-3,5-дифтор-2-метоксипиридина

2,3,5-Трифтор-4-йодпиридин (500 мг, 1,93 ммоль) растворяют в метаноле (3 мл), и к нему добавляют метоксид натрия (метанольный раствор 5 М, 1,15 мл) при комнатной температуре, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор распределяют между этилацетатом и водой, и органический слой отделяют и последовательно промывают водой и насыщенным раствором соли.

Растворитель отгоняют, и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом целевого продукта (376 мг) в виде маслянистой смеси 4-этинил-3,5-дифтор-2-метоксипиридина и 4-этинил-3-фтор-2,5-диметоксипиридина.

[0448]

Синтез осуществляется как на стадиях 2 и 3 Примера 76 с использованием полученной смеси, с последующим разделением и очисткой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением указанного в заголовке соединения.

[0449]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,87 (1H, s), 4,02 (3H, s), 3,73 (1H, s).

Стадия 2: Синтез соединения Примера 80

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что 4-этинил-3,5-дифтор-2-метоксипиридин используется вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0450]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,20 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,32-7,29 (1H, m), 6,59 (2H, s), 5,94 (1H, d, J=6,6 Гц), 5,41 (1H, d, J=6,6 Гц), 5,24 (1H, d, J=4,4 Гц), 4,58 (1H, ddd, J=7,3, 6,2, 4,4 Гц), 4,11-4,04 (2H, m), 3,96 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 512 [M+H]⁺.

[0451]

Пример 81

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(3-фтор-2,5-диметокси-4-пиридил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 4-этинил-3-фтор-2,5-диметоксипиридина

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии со стадией 1 Примера 80.

[0452]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,76 (1H, s), 4,01 (3H, s), 3,97 (3H, s), 3,66 (1H, s).

Стадия 2: Синтез соединения Примера 81

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 4-этинил-3-фтор-2,5-диметоксипиридин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0453]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,26 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,75 (1H, s), 5,89 (1H, d, J=6,6 Гц), 4,85-4,82 (3H, m), 4,34-4,32 (1H, m), 4,29-4,26 (1H, m), 4,04 (3H, s), 3,99 (3H, s), 3,70-3,67 (1H, m), 3,58-3,56 (1H, m), 3,42 (1H, dd, J=12,5, 4,4 Гц), 3,37 (1H, dd, J=12,5, 3,7 Гц). LCMS (ESI) m/z 524 [M+H]⁺.

[0454]

Пример 82

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-этилсульфанилфенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 1-этилсульфанил-2-этинил-бензола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 2 и на Стадии 3 Примера 76, за исключением того, что используется 1-бром-2-этилсульфанил-бензол вместо 5-

(бензилокси)-2-бромпириимидина.

[0455]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,49 (1H, dd, J=7,5, 1,3 Гц), 7,33-7,25 (2H, m), 7,12 (1H, dt, J=1,5, 7,3 Гц), 3,47 (1H, s), 3,01 (2H, q, J=7,5 Гц), 1,37 (3H, dd, J=9,5, 5,1 Гц).

Стадия 2: Синтез соединения Примера 82

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1-этилсульфанил-2-этинил-бензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0456]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,18 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,52 (1H, dd, J=7,7, 1,1 Гц), 7,44-7,36 (3H, m), 7,23 (1H, dt, J=1,5, 7,3 Гц), 6,61 (2H, s), 5,93 (1H, d, J=7,0 Гц), 5,41 (1H, d, J=6,6 Гц), 5,25 (1H, d, J=4,4 Гц), 4,59 (1H, q, J=6,2 Гц), 4,12-4,03 (2H, m), 3,23-3,19 (1H, m), 3,13 (1H, dd, J=8,1, 5,1 Гц), 3,05 (2H, q, J=7,5 Гц), 1,29 (3H, t, J=7,3 Гц). LCMS (ESI) m/z 505,3 [M+H]⁺.

[0457]

Пример 83

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-тиохромен-8-ил)этинил]пирроло [2,3-d]пириимидин

Стадия 1: Синтез триизопропил(тиохроман-8-илэтинил)силана

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 2 Примера 76, за исключением того, что используется 8-йодтиохроман вместо 5-(бензилокси)-2-бромпириимидина.

[0458]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,27-7,25 (1H, m), 6,97-6,93 (1H, m), 6,89 (1H, t, J=7,6 Гц), 3,07-3,04 (2H, m), 2,80 (2H, t, J=6,1 Гц), 2,12-2,06 (2H, m), 1,26-1,04 (21H, m).

Стадия 2: Синтез 8-этинилтиохромана

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 76, за исключением того, что используется триизопропил(тиохроман-8-илэтинил)силан вместо 5-(бензилокси)-2-((триизопропилсилил)этинил)пириимидина.

[0459]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,31-7,26 (1H, m), 7,02-6,98 (1H, m), 6,92 (1H, t, J=7,6 Гц), 3,45 (1H, s), 3,09-3,06 (2H, m), 2,82 (2H, t, J=6,1 Гц), 2,13-2,07 (2H, m).

Стадия 3: Синтез 8-этинилтиохроман-1,1-диоксида

1,4-Диоксан (1 мл) и воду (0,50 мл) добавляют к 8-этинилтиохроману (59 мг, 0,34 ммоль). Затем к нему добавляют оксон (420 мг, 0,68 ммоль) при охлаждении на льду, и полученной в результате смеси дают возможность для нагрева до комнатной температуры в течение ночи. Реакционный раствор распределяют при комнатной температуре с помощью добавления этилацетата, насыщенного водного раствора гидрогенкарбоната натрия и воды, и водный слой экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным соляным раствором и сушат над сульфатом натрия, с последующим фильтрованием и концентрированием. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом указанного в заголовке соединения (51 мг, 0,25 ммоль, 73%) в виде белого твердого продукта.

[0460]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,55 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,38 (1H, t, J=7,8 Гц), 7,21 (1H, dd, J=7,8, 1,0 Гц), 3,59 (1H, s), 3,44-3,41 (2H, m), 3,01 (2H, t, J=6,2 Гц), 2,48-2,42 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 207 [M+H]⁺.

5 Стадия 4: Синтез соединения Примера 83

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 8-этинилтиохроман-1,1-диоксид вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0461]

10 ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,22 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,57 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,48 (1H, t, J=7,6 Гц), 7,30 (1H, d, J=7,6 Гц), 5,87 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,83-4,79 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,54-3,51 (2H, m), 3,43-3,33 (2H, m), 3,07 (2H, t, J=6,0 Гц), 2,43-2,38 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 549 [M+H].

[0462]

15 Пример 84

2-[2-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-3-фтор-бензолсульфонамид

Стадия 1: Синтез 3-фтор-2-((триметилсилил)этинил)-бензолсульфонамида

20 Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 2 Примера 76, за исключением того, что используются 3-фтор-2-йодбензолсульфонамид и этинилтриметилсилан вместо 5-(бензилокси)-2-бромпиримидина и этинилтриизопропилсилана.

[0463]

25 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,85 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,45-7,41 (1H, m), 7,31-7,27 (1H, m), 5,24 (2H, s), 0,33 (9H, s). LCMS (ESI) m/z 272 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 2-этинил-3-фторбензолсульфонамида

30 Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 76, за исключением того, что используется 3-фтор-2-((триметилсилил)этинил)бензолсульфонамид вместо 5-(бензилокси)-2-((триизопропилсилил)этинил)пиримидина.

[0464]

35 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,88 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,52-7,47 (1H, m), 7,37-7,31 (1H, m), 5,21 (2H, s), 3,90 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 200 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения Примера 84

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 2-этинил-3-фторбензолсульфонамид вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

40 [0465]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,30 (1H, s), 7,85 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,74 (1H, s), 7,54-7,49 (1H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 5,88 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,84-4,81 (1H, m), 4,33-4,30 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,43-3,33 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 542 [M+H].

[0466]

45 Пример 85

4-Амино-5-[2-(2-циано-6-фтор-фенил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 3-фтор-2-((триметилсилил)этинил)-бензонитрила

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 2 Примера 76, за исключением того, что используются 3-фтор-2-йодбензонитрил и этинилтриметилсилан вместо 5-(бензилокси)-2-бромпиридина и этинилтриизопропилсилана.

[0467]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,46-7,44 (1H, m), 7,41-7,35 (1H, m), 7,33-7,29 (1H, m), 0,31 (9H, s).

LCMS (ESI) m/z 218 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 2-этинил-3-фторбензонитрила

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 76, за исключением того, что используется 3-фтор-2-((триметилсилил)этинил)бензонитрил вместо 5-(бензилокси)-2-((триизопропилсилил)этинил)пиридина.

[0468]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,51 (1H, dd, J=7,7, 1,5 Гц), 7,49-7,44 (1H, m), 7,39-7,35 (1H, m), 3,72 (1H, s).

Стадия 3: Синтез соединения Примера 85

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 2-этинил-3-фторбензонитрил вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0469]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,27 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,66-7,64 (1H, m), 7,57-7,53 (2H, m), 5,88 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,84-4,80 (1H, m), 4,33-4,31 (1H, m), 4,28-4,26 (1H, m), 3,45-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 488 [M+H].

[0470]

Пример 86

4-Амино-5-[2-[2-(циклопропилметокси)-6-фтор-фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 1-(циклопропилметокси)-3-фтор-2-йодбензола

3-Фтор-2-йодфенол (200 мг, 0,84 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (2 мл). Затем к нему добавляют при комнатной температуре циклопропилметанол (0,14 мл, 1,7 ммоль) и трифенилфосфин (440 мг, 1,7 ммоль), и к ним добавляют диизопропилазодикарбоксилат (0,33 мл, 1,7 ммоль) на ледяной бане, с последующим перемешиванием в течение 2 часов на ледяной бане. Реакционный раствор концентрируют, и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом 1-(циклопропилметокси)-3-фтор-2-йодбензола (192 мг) в виде желтого масла.

[0471]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,26-7,19 (1H, m), 6,72-6,67 (1H, m), 6,57 (1H, d, J=8,3 Гц), 3,91 (2H, d, J=6,6 Гц), 1,33-1,28 (1H, m), 0,68-0,63 (2H, m), 0,44-0,41 (2H, m).

Стадия 2: Синтез ((2-(циклопропилметокси)-6-фторфенил)этинил)триметилсилана

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 2 Примера 76, за исключением того, что используются 1-(циклопропилметокси)-3-фтор-2-йодбензол и этинилтриметилсилан вместо 5-(бензилокси)-2-бромпиридина и этинилтриизопропилсилана.

[0472]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,17 (1H, dt, J=6,6, 8,4 Гц), 6,69-6,64 (1H, m), 6,61 (1H, d, J=8,5 Гц),

3,91 (2H, d, J=6,3 Гц), 1,31-1,24 (1H, m), 0,64-0,60 (2H, m), 0,45-0,41 (2H, m), 0,28 (9H, s).

Стадия 3: Синтез 1-(циклопропилметокси)-2-этинил-3-фторбензола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 76, за исключением того, что используется ((2-(циклопропилметокси)-6-фторфенил)этинил)триметилсилан вместо 5-(бензилокси)-2-((триизопропилсилил)этинил)пиримидина.

[0473]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,24 (1H, dt, J=6,6, 8,4 Гц), 6,72 (1H, t, J=8,4 Гц), 6,67 (1H, J=8,4 Гц), 3,93 (2H, d, J=6,6 Гц), 3,52 (1H, s), 1,36-1,30 (1H, m), 0,68-0,63 (2H, m), 0,43-0,39 (2H, m).

Стадия 4: Синтез соединения Примера 86

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 4 Примера 1, за исключением того, что используется 1-(циклопропилметокси)-2-этинил-3-фторбензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0474]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,25 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,33-7,27 (1H, m), 6,88 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,79 (1H, t, J=8,5 Гц), 5,88 (1H, d, J=7,0 Гц), 4,86-4,83 (1H, m), 4,34-4,32 (1H, m), 4,28-4,26 (1H, m), 4,01 (2H, d, J=7,0 Гц), 3,44-3,34 (2H, m), 1,40-1,32 (1H, m), 0,73-0,68 (2H, m), 0,43 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 533 [M+H].

[0475]

Пример 87

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-[4-(3-пиридилметокси)фенил]этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез трет-бутил N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-((триметилсилил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамоила карбамата

трет-Бутил N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамоил карбамат (500 мг, 0,82 ммоль), этинилтриметилсилан (240 мг, 2,5 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий (II) дихлорид (58 мг, 0,082 ммоль), йодид меди (16 мг, 0,082 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,28 мл, 1,6 ммоль) суспендируют в тетрагидрофуране (5 мл). Реакционный раствор перемешивают при 70°C в течение ночи и фильтруют через слой целита, с последующей отгонкой растворителя. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: метанол/хлороформ), с получением при этом указанного в заголовке соединения (339 мг, 0,58 ммоль, 71%) в виде желтого аморфного вещества.

[0476]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 9,41 (1H, brs), 8,50 (1H, s), 7,16 (1H, s), 5,98 (2H, brs), 5,63 (1H, d, J=4,6 Гц), 5,25-5,21 (1H, m), 5,07-5,03 (1H, m), 4,51-4,49 (1H, m), 3,59-3,50 (2H, m), 1,59 (3H, s), 1,43 (9H, s), 1,34 (3H, s), 0,26 (9H, s). LCMS (ESI) m/z 581 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез трет-бутил N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-этинил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамоила карбамата

трет-Бутил N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-((триметилсилил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамоил карбамат (339 мг, 0,58 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (6,8 мл), и к нему добавляют раствор тетрабутиламмония фторида (раствор в тетрагидрофуране,

1 М, 0,70 мл, 0,70 ммоль) при комнатной температуре, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 25 минут. После отгонки растворителя, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: метанол/хлороформ), с получением при этом указанного в заголовке соединения (260 мг, 0,51 ммоль, 88%) в виде желтого порошка.

[0477]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 9,25 (1H, brs), 8,51 (1H, s), 7,20 (1H, s), 6,11 (2H, brs), 5,65 (1H, d, J=4,6 Гц), 5,29-5,25 (1H, m), 5,10-5,06 (1H, m), 4,52-4,49 (1H, m), 3,66-3,53 (2H, m), 3,25 (1H, s), 1,61 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,35 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 509 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения Примера 87

трет-Бутил N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-этинил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамойл карбамат (20 мг, 0,039 ммоль), 3-((4-йодфеноксид)метил)пиридин (24 мг, 0,079 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий (II) дихлорид (3 мг, 0,0043 ммоль), йодид меди (1 мг, 0,0053 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,013 мл, 0,079 ммоль) суспендируют в тетрагидрофуране (0,30 мл). Реакционный раствор перемешивают при 70°C в течение ночи, и к нему добавляют смешанный раствор (0,60 мл) трифторуксусной кислоты/воды=4/1 при комнатной температуре, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. После отгонки растворителя, остаток очищают с помощью основной колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: метанол/хлороформ), с получением при этом указанного в заголовке соединения (2,1 мг, 0,0039 ммоль, 10%) в виде желтого порошка.

[0478]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,65-8,60 (1H, m), 8,55-8,50 (1H, m), 8,24 (1H, s), 7,95-7,90 (1H, m), 7,50-7,40 (4H, m), 7,05-7,00 (2H, brs), 5,84-5,82 (1H, brs), 5,19 (2H, s), 4,80-4,70 (1H, m), 4,35-4,20 (2H, m), 3,40-3,30 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 552 [M+H]⁺.

[0479]

Пример 88

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(3-фтор-2-пиридил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 87, за исключением того, что используется 3-фтор-2-йодпиридин вместо 3-((4-йодфеноксид)метил)пиридина.

[0480]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,43-8,39 (1H, m), 8,26 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,78-7,71 (1H, m), 7,50-7,46 (1H, m), 5,88 (1H, d, J=7,1 Гц), 4,90-4,60 (1H, m), 4,33-4,31 (1H, m), 4,28-4,25 (1H, m), 3,40-3,31 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 464 [M+H]⁺.

[0481]

Пример 89

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-метилсульфанилфенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 87, за исключением того, что используется (2-йодфенил)(метил)сульфан вместо 3-((4-йодфеноксид)метил)пиридина.

[0482]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,24 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,48-7,46 (1H, m), 7,37-7,34 (2H, m), 7,22-7,16 (1H, m), 5,86 (1H, d, J=8,0 Гц), 4,83-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m), 2,55 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 491 [M+H]⁺.

[0483]

Пример 90

2-[2-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 87, за исключением того, что используется 2-йодбензолсульфонамид вместо 3-((4-йодфенокси)метил)пиридина.

[0484]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,23 (1H, s), 8,02 (1H, dd, J=8,0, 4,0 Гц), 7,74 (1H, dd, J=7,8, 4,0 Гц), 7,71 (1H, s), 7,85-7,56 (1H, m), 7,53-7,49 (1H, m), 5,87 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,83-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 524 [M+H]⁺.

[0485]

Пример 91

3-[[4-[2-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]фенокси]метил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 87, за исключением того, что используется 3-((4-йодфенокси)метил)бензамид вместо 3-((4-йодфенокси)метил)пиридина.

[0486]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,84 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,65 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,54 (1H, s), 7,54-7,49 (1H, m), 7,48 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,05 (2H, d, J=8,0 Гц), 5,85 (1H, d, J=7,1 Гц), 5,19 (2H, s), 4,83-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 594 [M+H]⁺.

[0487]

Пример 92

4-[2-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]изохинолин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 87, за исключением того, что используется 4-йодизохинолин вместо 3-((4-йодфенокси)метил)пиридина.

[0488]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 9,20 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,34 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,26 (1H, s), 8,16 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,95-7,90 (1H, m), 7,81 (1H, s), 7,80-7,74 (1H, m), 5,92 (1H, d, J=6,8 Гц), 4,87-4,81 (1H, m), 4,36-4,33 (1H, m), 4,29-4,25 (1H, m), 3,43-3,39 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺.

[0489]

Пример 93

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамойламино)метил]циклопентил]-5-[2-(1-нафтил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез ((3aR,4R,6R,6aS)-6-амино-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанол и (4aR,6R,7S,7aR)-6-амино-2,2-диметилгексагидроциклопента[d]-[1,3]диоксин-7-ола

(1R,2S,3R,5R)-3-Амино-5-(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диол гидрохлорид (40 г, 218 ммоль) растворяют при комнатной температуре в метаноле (400 мл), и к нему добавляют по каплям 2,2-диметоксипропан (54 мл, 436 ммоль) и метансульфоновую кислоту (14 мл, 218 ммоль) на ледяной бане с перемешиванием с тем, чтобы поддерживать внутреннюю температуру при 7°C или ниже. После перемешивания смеси на ледяной бане в течение 5 минут и при комнатной температуре в течение ночи, к ней добавляют по каплям триэтиламин (122 мл, 872 ммоль) на ледяной бане с тем, чтобы поддерживать внутреннюю температуру при 10°C или ниже. После перемешивания смеси на ледяной бане в течение 5 минут и при комнатной температуре в течение 30 минут, растворитель отгоняют при пониженном давлении, с получением при этом указанного в заголовке соединения в виде сырой изомерной смеси (102 г).

[0490]

LCMS (ESI) m/z 188 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d]-[1,3]диоксол-4-ил)метанола и (4aR,6R,7S,7aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилгексагидроциклопента[d][1,3]диоксин-7-ола

Сырую изомерную смесь (102 г) ((3aR,4R,6R,6aS)-6-амино-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола и (4aR,6R,7S,7aR)-6-амино-2,2-диметилгексагидроциклопента-[d][1,3]диоксин-7-ола, полученную на стадии 1 Примера 93, и 2-(4,6-дихлорпиримидин-5-ил)ацетальдегид (46 г, 240 ммоль) суспендируют в 2-бутаноле (400 мл). Затем, к ней добавляют триэтиламин (61 мл, 436 ммоль) при комнатной температуре, и реакционный раствор перемешивают при 80°C в течение ночи. После отгонки реакционного растворителя при пониженном давлении, остаток распределяют с помощью добавления этилацетата и водного раствора гидрогенкарбоната натрия, с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным соляным раствором и сушат над сульфатом натрия, с последующей отгонкой растворителя, с получением при этом указанного в заголовке соединения в виде сырой изомерной смеси (72 г).

[0491]

LCMS (ESI) m/z 324 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола

Сырую изомерную смесь (72 г) ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола и (4aR,6R,7S,7aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилгексагидроциклопента[d][1,3]диоксин-7-ола, полученную на стадии 2 Примера 93, суспендируют в ацетоне (720 мл), и к ней добавляют метансульфоновую кислоту (14,2 мл, 218 ммоль) на ледяной бане. После перемешивания реакционного раствора на ледяной бане в течение 40 минут и при комнатной температуре в течение ночи, к нему добавляют триэтиламин (122 мл, 872 ммоль) по каплям на ледяной бане с тем, чтобы поддерживать внутреннюю температуру при 10°C или ниже. После перемешивания смеси на ледяной бане в течение 10 минут и при комнатной температуре в течение 30 минут, растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток распределяют с помощью добавления этилацетата и раствора бикарбоната натрия, с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным соляным раствором и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют, с получением при этом сырого продукта указанного в заголовке соединения (77 г) в виде коричневого

масла.

[0492]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,63 (1H, s), 7,33 (1H, d, J=3,7 Гц), 6,63 (1H, d, J=3,7 Гц), 5,03-4,95 (2H, m), 4,73-4,70 (1H, m), 3,90-3,86 (1H, m), 3,83-3,78 (1H, m), 2,52-2,43 (2H, m), 2,38-2,32 (1H, m), 2,18-2,16 (1H, m), 1,60 (3H, s), 1,32 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 324 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина

Сырой продукт (77 г), то есть, ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанол, полученный на стадии 3 Примера 93, растворяют в N,N-диметилформамиде (770 мл). Затем к нему добавляют имидазол (37 г, 545 ммоль) при комнатной температуре, и добавляют трет-бутилдиметилхлорсиликан (58 г, 382 ммоль) на водяной бане (25°C) с последующим перемешиванием в течение 40 минут на водяной бане (29°C). Реакционный раствор распределяют с помощью добавления этилацетата (800 мл) и воды (800 мл) на ледяной бане, и органический слой промывают водой (400 мл). После удаления водного слоя (примерно 300 мл), к органическому слою добавляют насыщенный солевой раствор (100 мл) и промывают, с последующей дополнительной промывкой насыщенным соляным раствором (400 мл). После сушки полученного в результате продукта над сульфатом натрия, растворитель отгоняют при пониженном давлении, и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом указанного в заголовке соединения (79 г, четыре стадии: 83%) в виде желтого масла.

[0493]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,62 (1H, s), 7,31 (1H, d, J=3,7 Гц), 6,63 (1H, d, J=3,7 Гц), 5,09-5,04 (1H, m), 4,88 (1H, t, J=6,3 Гц), 4,67-4,64 (1H, m), 3,82-3,74 (2H, m), 2,39-2,37 (3H, m), 1,59 (3H, s), 1,31 (3H, s), 0,93 (9H, s), 0,087 (3H, s), 0,074 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 438 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина

7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (79 г, 180 ммоль) растворяют в N,N-диметилформамиде (790 мл), и к нему добавляют N-йодсукцинимид (45 г, 198 ммоль) при комнатной температуре, с последующим перемешиванием при 50°C в течение 11 часов и при комнатной температуре в течение 12 часов. К реакционному раствору добавляют этилацетат (600 мл), насыщенный раствор гидрогенсульфита натрия (300 мл) и воду (600 мл) на ледяной бане, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 10 минут. После распределения, органический слой последовательно промывают жидкой смесью воды (600 мл) и насыщенного соляного раствора (100 мл) и насыщенным соляным раствором (500 мл). После сушки полученного в результате продукта над сульфатом натрия, растворитель отгоняют при пониженном давлении, с получением при этом сырого продукта указанного в заголовке соединения (95 г) в виде коричневого масла.

[0494]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,61 (1H, s), 7,46 (1H, s), 5,08-5,04 (1H, m), 4,85 (1H, t, J=6,3 Гц), 4,64-4,62 (1H, m), 3,81-3,73 (2H, m), 2,42-2,32 (3H, m), 1,58 (3H, s), 1,30 (3H, s), 0,94 (9H, s),

0,095 (3H, s), 0,082 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 564 [M+H]⁺.

Стадия 6: Синтез ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола

Сырой продукт (95 г), то есть, 7-(((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин, полученный на стадии 3 Примера 93, растворяют в тетрагидрофуране (950 мл), и к нему добавляют раствор тетрабутиламмония фторида (1 М раствор в тетрагидрофуране, 180 мл) при комнатной температуре, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную в результате смесь распределяют на ледяной бане с помощью добавления этилацетата (500 мл), воды (500 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (300 мл), и водный слой экстрагируют этилацетатом (500 мл). Органический слой промывают насыщенным соляным раствором (500 мл) и сушат над сульфатом натрия, с последующей отгонкой растворителя при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом указанного в заголовке соединения (70 г, две стадии: 86%) в виде светло-зеленого аморфного вещества.

[0495]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,62 (1H, s), 7,48 (1H, s), 5,05-4,99 (1H, m), 4,91 (1H, t, J=6,5 Гц), 4,71-4,68 (1H, m), 3,89-3,85 (1H, m), 3,82-3,78 (1H, m), 2,50-2,45 (2H, m), 2,31-2,27 (1H, m), 1,90-1,88 (1H, m), 1,59 (3H, s), 1,31 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 450 [M+H]⁺.

Стадия 7: Синтез ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола

((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-Хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанол (70 г) растворяют в 1,4-диоксане (350 мл), и к нему добавляют 28% водный раствор аммиака (350 мл) при комнатной температуре, с последующим перемешиванием при 100°C в течение ночи в контейнере высокого давления. После отгонки растворителя при пониженном давлении, полученный в результате продукт суспендируют в воде (700 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Преципитат собирают посредством фильтрования и промывают водой (420 мл), с последующей сушкой, с получением указанного в заголовке соединения (67 г, 99%) в виде светло-коричневого порошка.

[0496]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,26 (1H, s), 7,12 (1H, s), 5,69-5,67 (2H, brs), 4,94 (1H, t, J=6,2 Гц), 4,90-4,84 (1H, m), 4,72-4,70 (1H, m), 3,89-3,85 (1H, m), 3,81-3,77 (1H, m), 3,06-3,04 (1H, brs), 2,58-2,46 (2H, m), 2,35-2,27 (1H, m), 1,59 (3H, s), 1,33 (3H, s) LCMS (ESI) m/z 431 [M+H]⁺.

Стадия 8: Синтез 7-(((3aS,4R,6R,6aR)-6-(аминометил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина

((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-Амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанол (51 г, 118 ммоль) и фталымид (35 г, 236 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (1000 мл). Затем к нему добавляют трифенилфосфин (93 г, 354 ммоль) с перемешиванием при охлаждении на льду. После растворения трифенилфосфина, к нему добавляют по каплям диизопропилазодикарбоксилат (70 мл, 354 ммоль) с перемешиванием при охлаждении на льду. После перемешивания реакционного раствора в течение 30 минут при

охлаждении на льду, полученный в результате продукт перемешивают при комнатной температуре в течение 90 минут, и реакционный раствор отгоняют при пониженном давлении. К остатку добавляют этанол (750 мл), гидразин моногидрат (25 мл, 519 ммоль) и воду (150 мл) с последующим перемешиванием при 80°C в течение ночи. После отгонки растворителя при пониженном давлении, полученный в результате продукт распределяют с помощью добавления хлороформа, воды и насыщенного водного раствора гидрогенкарбоната натрия. Затем водный слой отделяют и экстрагируют хлороформом. Все органические слои объединяют и сушат над сульфатом натрия, с последующей отгонкой растворителя. Остаток очищают с помощью основной колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: метанол/хлороформ), с получением при этом указанного в заголовке соединения (52 г, 89% масс) в виде желтого аморфного вещества.

[0497]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,27 (1H, s), 7,13 (1H, s), 5,62-5,60 (2H, brs), 4,96-4,90 (2H, m), 4,56 (1H, t, J=6,0 Гц), 2,90 (2H, d, J=6,6 Гц), 2,46-2,40 (1H, m), 2,27-2,21 (1H, m), 2,17-2,08 (1H, m), 1,58 (3H, s), 1,32 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 430 [M+H]⁺.

Стадия 9: Синтез трет-бутил N-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамоила карбамата

7-(((3aS,4R,6R,6aR)-6-(Аминометил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (51,5 г, 89% масс, са. 107 ммоль), полученный на стадии 8 Примера 93, растворяют в ацетонитриле (515 мл). Затем к нему добавляют 1-аза-4-азониабицикло[2.2.2]октан-4-илсульфонил(трет-бутоксикарбонил)азанидо: 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан моногидрохлорид (Ссылка: Organic Letters, 2012, 10, 2626-2629) (70,5 г, 160 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания реакционного раствора при комнатной температуре в течение 30 минут, к реакционному раствору добавляют воду (1030 мл) и насыщенный водный раствор хлорида аммония (258 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 часов. Преципитат собирают посредством фильтрования и промывают водой (1545 мл), с последующей сушкой, с получением указанного в заголовке соединения (57,1 г, 88%) в виде желтовато-белого порошка.

[0498]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,33 (1H, s), 7,05 (1H, s), 6,62-6,60 (1H, brs), 5,73-5,71 (2H, brs), 4,99 (1H, t, J=5,9 Гц), 4,78-4,72 (1H, m), 4,64-4,62 (1H, m), 3,36-3,32 (1H, m), 3,24-3,25 (1H, m), 2,57-2,46 (2H, m), 2,38-2,32 (1H, m), 1,56 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,29 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 609 [M+H]⁺.

Стадия 10: Синтез соединения Примера 93

трет-Бутил N-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамоил карбамат (20 мг, 0,033 ммоль), 1-этинилнафталин (10 мг, 0,066 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий (II) дихлорид (3 мг, 0,0043 ммоль), йодид меди (1 мг, 0,0053 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,011 мл, 0,066 ммоль) суспендируют в тетрагидрофуране (0,30 мл). После перемешивания реакционного раствора при 70°C в течение 1 часа, к нему добавляют смешанный раствор (0,60 мл) трифторуксусной кислоты/воды=4/1 при комнатной температуре, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. После отгонки растворителя, остаток очищают с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: метанол/хлороформ), с получением при этом указанного в заголовке соединения (8,2 мг, 50%) в виде желтого порошка.

[0499]

5 ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 8,36 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 8,17 (1H, s), 7,93-7,89 (2H, m), 7,78-7,75 (1H, m), 7,74 (1H, s), 7,64-7,47 (3H, m), 5,02-4,95 (1H, m), 4,47-4,44 (1H, m), 4,05-4,03 (1H, m), 3,30-3,16 (2H, m), 2,52-2,44 (1H, m), 2,37-2,28 (1H, m), 1,90-1,82 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 [0500]

Пример 94

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамойламино)метил]циклопентил]-5-[2-(2,6-диметоксифенил)-этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

15 Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 2-этинил-1,3-диметоксибензол вместо 1-этинилнафталина.

[0501]

20 ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 8,12 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,27 (1H, t, $J=8,5$ Гц), 6,68 (2H, d, $J=8,5$ Гц), 4,95-4,86 (1H, m), 4,40-4,35 (1H, m), 4,05-3,95 (1H, m), 3,91 (6H, s), 3,30-3,13 (2H, m), 2,50-2,40 (1H, m), 2,34-2,28 (1H, m), 1,85-1,73 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0502]

Пример 95

25 4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамойламино)метил]циклопентил]-5-[2-(2-фтор-6-метокси-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 2-этинил-1-фтор-3-метоксибензол вместо 1-этинилнафталина.

[0503]

30 ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 8,13 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,34-7,28 (1H, m), 6,88 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 6,78-6,74 (1H, m), 4,97-4,86 (1H, m), 4,43-4,39 (1H, m), 4,03-4,00 (1H, m), 3,96 (3H, s), 3,30-3,23 (1H, m), 3,22-3,14 (1H, m), 2,50-2,40 (1H, m), 2,34-2,28 (1H, m), 1,85-1,73 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 [0504]

Пример 96

8-[2-[4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамойламино)метил]циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]хинолин

40 Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 8-этинилхинолин вместо 1-этинилнафталина.

[0505]

45 ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 9,04-9,02 (1H, m), 8,40-8,35 (1H, m), 8,16 (1H, s), 7,94-7,85 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,61-7,57 (2H, m), 5,00-4,91 (1H, m), 4,46-4,42 (1H, m), 4,05-4,00 (1H, m), 3,30-3,14 (2H, m), 2,50-2,38 (1H, m), 2,34-2,28 (1H, m), 1,87-1,81 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0506]

Пример 97

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамойламино)метил]циклопентил]

-5-[2-(2-этокси-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 1-этокси-2-этинил-3-фторбензол вместо 1-этинилнафталина.

[0507]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,14 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,32-7,26 (1H, m), 6,86 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,79-6,74 (1H, m), 5,00-4,91 (1H, m), 4,45-4,42 (1H, m), 4,23 (2H, q, J=7,1 Гц), 4,05-4,00 (1H, m), 3,30-3,24 (1H, m), 3,21-3,15 (1H, m), 2,50-2,40 (1H, m), 2,34-2,28 (1H, m), 1,87-1,81 (1H, m), 1,47 (3H, t, J=7,1 Гц). LCMS (ESI) m/z 505 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 4-амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]-5-[2-(2-этокси-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидина гидрохлорида

Указанное в заголовке гидрохлоридное соединение получают в соответствии со стадией 5 Примера 1.

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,32 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,38-7,34 (1H, m), 6,93 (1H, d, J=8,5 Гц), 6,84-6,80 (1H, m), 5,13-5,09 (1H, m), 4,41-4,37 (1H, m), 4,27 (2H, q, J=7,0 Гц), 4,02-4,00 (1H, m), 3,28-3,23 (1H, m), 3,19-3,13 (1H, m), 2,47-2,42 (1H, m), 2,32-2,80 (1H, m), 1,87-1,79 (1H, m), 1,48 (3H, t, J=7,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 505 [M+H]⁺.

[0508]

Пример 98

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]-5-[2-(2-фтор-6-метилсульфанил-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 2-этинил-1-фтор-3-метилсульфанилбензол вместо 1-этинилнафталина.

[0509]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,15 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,35-7,30 (1H, m), 7,10 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,98-6,92 (1H, m), 5,00-4,91 (1H, m), 4,45-4,40 (1H, m), 4,05-4,00 (1H, m), 3,30-3,24 (1H, m), 3,21-3,15 (1H, m), 2,56 (3H, s), 2,50-2,41 (1H, m), 2,34-2,28 (1H, m), 1,87-1,78 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 507 [M+H]⁺.

[0510]

Пример 99

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]-5-[2-(2-этилсульфанил-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 1-этилсульфанил-2-этинил-3-фторбензол вместо 1-этинилнафталина.

[0511]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,15 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,42-7,36 (1H, m), 7,23 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,13 (1H, t, J=8,8 Гц), 6,65 (1H, dd, J=6,6, 5,9 Гц), 6,53 (2H, brs), 4,90 (1H, ddd, J=10,3, 9,9, 8,4 Гц), 4,71 (1H, brs), 4,24 (1H, dd, J=8,8, 5,5 Гц), 3,79 (1H, dd, J=5,5, 3,7 Гц), 3,10-3,05 (1H, m), 3,09 (2H, q, J=7,3 Гц), 2,96-2,89 (1H, m), 2,22 (1H, dt, J=13,2, 8,1 Гц), 2,15-2,06 (1H, m), 1,61-1,53 (1H, m), 1,30 (3H, t, J=7,3 Гц). LCMS (ESI) m/z 521 [M+H]⁺.

[0512]

Пример 100

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]-5-[2-(2-этокси-6-метокси-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 1-этокси-2-этинил-3-метоксибензол вместо 1-этинилнафталина.

[0513]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,12 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,27 (1H, t, J=8,4 Гц), 6,72-6,65 (3H, m), 6,53 (2H, s), 4,92-4,85 (2H, m), 4,68 (1H, d, J=4,4 Гц), 4,25-4,20 (1H, m), 4,16 (2H, q, J=7,0 Гц), 3,87 (3H, s), 3,82-3,78 (1H, m), 3,12-3,06 (1H, m), 2,96-2,90 (1H, m), 2,23-2,18 (1H, m), 2,15-2,07 (1H, m), 1,61-1,53 (1H, m), 1,37 (3H, t, J=7,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 517,3 [M+H]⁺.

[0514]

Пример 101

4-[4-[2-[4-амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-3,5-дифтор-фенил]морфолин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 4-(4-этинил-3,5-дифторфенил)морфолин вместо 1-этинилнафталина.

[0515]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,14 (1H, s), 7,59 (1H, s), 6,63 (2H, d, J=11,5 Гц), 4,97-4,93 (1H, m), 4,41 (1H, dd, J=8,4, 5,7 Гц), 4,01 (1H, dd, J=5,7, 3,8 Гц), 3,80 (4H, t, J=4,9 Гц), 3,27-3,11 (6H, m), 2,48-2,40 (1H, m), 2,35-2,25 (1H, m), 1,84-1,76 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 564 [M+H]⁺.

[0516]

Пример 102

4-Амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-(1-пиперидил)фенил]этинил]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)пиперидина

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется пиперидин вместо морфолина.

[0517]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,34 (2H, d, J=11,4 Гц), 3,37 (1H, s), 3,26-3,20 (4H, m), 1,68-1,60 (6H, m). LCMS (ESI) m/z 222 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 102

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)пиперидин вместо 1-этинилнафталина.

[0518]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,13 (1H, s), 7,57 (1H, s), 6,54 (2H, d, J=11,7 Гц), 4,98-4,91 (1H, m), 4,40 (1H, dd, J=8,4, 5,6 Гц), 4,01 (1H, dd, J=5,6, 3,8 Гц), 3,31-3,30 (4H, m), 3,28-3,14 (2H, m), 2,48-2,39 (1H, m), 2,35-2,26 (1H, m), 1,85-1,75 (1H, m), 1,70-1,63 (6H, m). LCMS (ESI) m/z 562 [M+H]⁺.

[0519]

Пример 103

4-Амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этинил]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)-4-метилпиперазина

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется 4-метилпиперазин вместо морфолина.

[0520]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,36 (2H, d, J=11,0 Гц), 3,39 (1H, s), 3,27-3,23 (4H, m), 2,54-2,50 (4H, m), 2,34 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 237 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 103

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)-4-метилпиперазин вместо 1-этинилнафталина.

[0521]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,76 (1H, s), 6,76 (2H, d, J=10,6 Гц), 5,06-4,97 (1H, m), 4,40 (1H, dd, J=8,6, 5,6 Гц), 4,01 (1H, dd, J=5,6, 3,7 Гц), 3,49-3,11 (10H, m), 2,97 (3H, s), 2,48-2,40 (1H, m), 2,34-2,26 (1H, m), 1,87-1,77 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 577 [M+H]⁺.

[0522]

Пример 104

4-Амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-(пиразол-1-илметокси)фенил]этинил]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфоамиламино)метил]циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 4-((1H-пиразол-1-ил)метокси)-2,6-дифторбензальдегида

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 55, за исключением того, что используются 2,6-дифтор-4-гидроксибензальдегид и 1-(хлорметил)пиразол гидрохлорид вместо 2-фтор-6-гидроксибензальдегида и йодэтана.

[0523]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,20 (1H, s), 7,65-7,62 (2H, m), 6,81 (2H, d, J=10,0 Гц), 6,39 (1H, t, J=2,1 Гц), 6,05 (2H, s). LCMS (ESI) m/z 239 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез of 1-((4-этинил-3,5-дифторфенокси)метил)-1H-пиразол

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 4-((1H-пиразол-1-ил)метокси)-2,6-дифторбензальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0524]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,64-7,60 (2H, m), 6,73 (2H, d, J=8,8 Гц), 6,37 (1H, t, J=2,2 Гц), 5,99 (2H, s), 3,42 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 235 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения Примера 104

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 1-((4-этинил-3,5-дифторфенокси)метил)-1H-пиразол вместо 1-этинилнафталина.

[0525]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,14 (1H, s), 8,04 (1H, d, J=2,0 Гц), 7,91 (1H, s), 7,61 (1H, d, J=1,5 Гц), 7,15 (2H, d, J=9,5 Гц), 6,64 (1H, t, J=6,3 Гц), 6,51 (2H, s), 6,37-6,36 (1H, m), 6,18 (2H, s), 4,91-4,86 (2H, m), 4,69-4,66 (1H, brs), 4,23-4,19 (1H, m), 3,80-3,77 (1H, brs), 3,09-3,04 (1H, m), 2,95-2,88 (1H, m), 2,26-2,18 (1H, m), 2,14-2,10 (1H, m), 1,59-1,51 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 575 [M+H]⁺.

[0526]

Пример 105

4-Амино-5-[2-(2,6-дифтор-4-пирролидин-1-ил-фенил)этинил]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-

дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]-циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)пирролидина

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется пирролидин вместо морфолина.

[0527]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,02 (2H, d, J=10,6 Гц), 3,38 (1H, s), 3,28-3,22 (4H, m), 2,04-2,00 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 208 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 105

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)пирролидин вместо 1-этинилнафталина.

[0528]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,13 (1H, s), 7,54 (1H, s), 6,21 (2H, d, J=11,0 Гц), 4,40 (1H, dd, J=8,6, 5,7 Гц), 4,00 (1H, t, J=4,6 Гц), 3,67-3,62 (1H, m), 3,29-3,05 (6H, m), 2,48-2,39 (1H, m), 2,35-2,25 (1H, m), 2,08-2,02 (4H, m), 1,85-1,75 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 548 [M+H]⁺.

[0529]

Пример 106

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]-5-[2-[2-этокси-6-фтор-4-(1-пиперидил)фенил]этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 1-(3-этокси-4-этинил-5-фторфенил)пиперидина

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 34, за исключением того, что используется 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)пиперидин вместо 4-(4-этинил-3,5-дифторфенил)морфолина.

[0530]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,24 (1H, dd, J=12,8, 2,2 Гц), 6,18-6,16 (1H, m), 4,12 (2H, q, J=7,0 Гц), 3,42 (1H, s), 3,27-3,22 (4H, m), 1,73-1,60 (6H, m), 1,48 (3H, t, J=7,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 248 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 106

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 1-(3-этокси-4-этинил-5-фторфенил)пиперидин вместо 1-этинилнафталина.

[0531]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,13 (1H, s), 7,50 (1H, s), 6,33-6,30 (2H, m), 4,97-4,90 (1H, m), 4,39 (1H, dd, J=8,4, 5,5 Гц), 4,17 (2H, q, J=7,1 Гц), 4,00 (1H, dd, J=5,7, 3,8 Гц), 3,29-3,13 (6H, m), 2,47-2,40 (1H, m), 2,34-2,26 (1H, m), 1,84-1,75 (1H, m), 1,71-1,61 (6H, m), 1,45 (3H, t, J=7,1 Гц). LCMS (ESI) m/z 588 [M+H]⁺.

[0532]

Пример 107

4-Амино-5-[2-(4-бензилокси-2,6-дифтор-фенил)этинил]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]-циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 4-(бензилокси)-2,6-дифторбензальдегида

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 55, за исключением того, что используются 2,6-дифтор-4-гидроксибензальдегид и бензилбромид вместо 2-фтор-6-гидроксибензальдегида и йодэтана.

[0533]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,20 (1H, s), 7,49-7,36 (5H, m), 6,57 (2H, d, J=10,5 Гц), 5,11 (2H, s).

LCMS (ESI) m/z 249 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 5-(бензилокси)-2-этинил-1,3-дифторбензола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 4-(бензилокси)-2,6-дифторбензальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0534]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,41-7,36 (5H, m), 6,54 (2H, d, J=9,0 Гц), 5,04 (2H, s), 3,42 (1H, s).

LCMS (ESI) m/z 245 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения Примера 107

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 5-(бензилокси)-2-этинил-1,3-дифторбензол вместо 1-этинилнафталина.

[0535]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,15 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,45-7,34 (5H, m), 6,78 (2H, d, J=9,5 Гц), 5,13 (2H, s), 4,92-4,88 (1H, m), 4,43-4,40 (1H, m), 4,02-3,98 (1H, m), 3,30-3,13 (2H, m), 2,46-2,40 (1H, m), 2,31-2,28 (1H, m), 1,83-1,78 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 585 [M+H]⁺.

[0536]

Пример 108

3-[4-[2-[4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамойламино)метил]циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-3-этокси-5-фтор-фенил]-8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан

Стадия 1: Синтез 3-(4-этинил-3,5-дифторфенил)-8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октана

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется 8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан вместо морфолина.

[0537]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,28 (2H, dd, J=13,9, 2,9 Гц), 4,52-4,49 (2H, m), 3,40 (1H, s), 3,26 (2H, d, J=11,3 Гц), 3,08 (2H, dd, J=11,3, 2,7 Гц), 2,04-1,96 (2H, m), 1,89-1,82 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 250 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 3-(3-этокси-4-этинил-5-фторфенил)-8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октана

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 34, за исключением того, что используется 3-(4-этинил-3,5-дифторфенил)-8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан вместо 4-(4-этинил-3,5-дифторфенил)морфолина.

[0538]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,12 (1H, dd, J=12,6, 2,4 Гц), 6,03 (1H, s), 4,51-4,47 (2H, m), 4,09 (2H, q, J=7,0 Гц), 3,40 (1H, s), 3,28 (2H, d, J=11,3 Гц), 3,06 (2H, dd, J=11,3, 2,7 Гц), 2,03-1,92 (2H, m), 1,92-1,84 (2H, m), 1,46 (3H, t, J=7,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 276 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения Примера 108

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 3-(3-этокси-4-этинил-5-фторфенил)-8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан вместо 1-этинилнафталина.

[0539]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,12 (1H, s), 7,49 (1H, s), 6,29 (1H, d, J=1,8 Гц), 6,25 (1H, s), 4,94-

4,90 (1H, m), 4,47 (2H, s), 4,39 (1H, dd, J=8,4, 5,9 Гц), 4,18 (2H, q, J=7,1 Гц), 4,00 (1H, dd, J=5,7, 3,8 Гц), 3,45 (2H, d, J=11,0 Гц), 3,26 (1H, dd, J=12,8, 6,2 Гц), 3,17 (1H, dd, J=12,6, 6,8 Гц), 2,97 (2H, dd, J=11,5, 2,4 Гц), 2,48-2,39 (1H, m), 2,35-2,25 (1H, m), 2,00-1,87 (4H, m), 1,84-1,74 (1H, m), 1,45 (3H, t, J=7,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 616 [M+H]⁺.

[0540]

Пример 109

4-Амино-5-[2-(2,3-дигидробензотиофен-7-ил)этинил]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамойламино)метил]-циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 2,3-дигидробензо[b]тиофен-7-карбальдегида

7-Бром-2,3-дигидробензо[b]тиофен (200 мг, 0,93 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (2 мл), и к нему добавляют раствор н-бутиллития (1,6 М раствор в гексане, 1,4 мл, 2,2 ммоль) при -78°C, с последующим перемешиванием при -78°C в течение 30 минут. После этого к нему добавляют N,N-диметилформамид (0,22 мл, 2,8 ммоль) при -78°C, с последующим перемешиванием при -78°C в течение 20 минут и при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционному раствору добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония, воду и этилацетат, и водный слой экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над сульфатом натрия, с последующей отгонкой растворителя. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом указанного в заголовке соединения (74 мг, 49%) в виде желтого масла.

[0541]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,05 (1H, s), 7,62 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,39 (1H, dd, J=7,5, 1,0 Гц), 7,18 (1H, t, J=7,5 Гц), 3,42-3,37 (2H, m), 3,31 (2H, t, J=7,6 Гц). LCMS (ESI) m/z 165 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 7-этинил-2,3-дигидробензо[b]тиофена

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 2,3-дигидробензо[b]тиофен-7-карбальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0542]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,25 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,15 (1H, dd, J=7,6, 1,0 Гц), 6,96 (1H, t, J=7,6 Гц), 3,40-3,31 (5H, m).

Стадия 3: Синтез соединения Примера 109

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 7-этинил-2,3-дигидробензо[b]тиофен вместо 1-этинилнафталина.

[0543]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,15 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,23 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,20-7,17 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J=7,6, 7,6 Гц), 4,97-4,88 (1H, m), 4,43-4,40 (1H, m), 4,02-4,00 (1H, m), 3,44-3,34 (4H, m), 3,29-3,23 (1H, m), 3,20-3,15 (1H, m), 2,48-2,41 (1H, m), 2,32-2,28 (1H, m), 1,86-1,78 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 501 [M+H].

[0544]

Пример 110

8-[4-[2-[4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамойламино)метил]циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-3-этокси-5-фтор-фенил]-3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан

Стадия 1: Синтез 8-(4-этинил-3,5-дифторфенил)-3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октана

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется 3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан вместо морфолина.
[0545]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,23 (2H, dd, J=13,6, 3,3 Гц), 4,01-3,98 (2H, m), 3,81 (2H, d, J=11,2 Гц), 3,53 (2H, d, J=11,2 Гц), 3,39 (1H, s), 2,16-2,01 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 250 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 8-(3-этоксипропан-1-ил)-4-этинил-5-фторфенил-3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октана

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 34, за исключением того, что используется 8-(4-этинил-3,5-дифторфенил)-3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан вместо 4-(4-этинил-3,5-дифторфенил)морфолина.
[0546]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,08 (1H, dd, J=12,1, 2,2 Гц), 6,00 (1H, s), 4,08 (2H, q, J=7,0 Гц), 4,01 (2H, d, J=2,6 Гц), 3,85 (2H, d, J=11,0 Гц), 3,52 (2H, d, J=11,0 Гц), 3,39 (1H, d, J=5,9 Гц), 2,13-2,00 (4H, m), 1,45 (3H, t, J=7,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 276 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения Примера 110

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 8-(3-этоксипропан-1-ил)-4-этинил-5-фторфенил-3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан вместо 1-этинилнафталина.
[0547]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,13 (1H, s), 7,50 (1H, s), 6,29 (1H, d, J=2,2 Гц), 6,25 (1H, d, J=2,2 Гц), 4,97-4,92 (1H, m), 4,39 (1H, dd, J=8,4, 5,8 Гц), 4,21-4,14 (4H, m), 4,01 (1H, dd, J=5,8, 3,8 Гц), 3,83 (2H, d, J=10,8 Гц), 3,52 (2H, d, J=10,8 Гц), 3,30-3,12 (2H, m), 2,49-2,39 (1H, m), 2,35-2,26 (1H, m), 2,10-1,99 (4H, m), 1,85-1,75 (1H, m), 1,45 (3H, t, J=7,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 616 [M+H]⁺.

[0548]

Пример 111

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамойламино)метил]циклопентил]-5-[2-[2-метилсульфанил-4-(1-пиперидил)фенил]этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 4-фтор-2-(метилтио)бензальдегида

Тиометоксид натрия (680 мг, 9,6 ммоль) суспендируют в толуоле (10 мл), и к нему добавляют 2,4-дифторбензальдегид (1 г, 7,0 ммоль), с последующим перемешиванием при 80°C в течение 2 дней. К реакционному раствору добавляют этилацетат и воду.

Затем органический слой промывают насыщенным водным раствором гидрогенокарбоната натрия и насыщенным соляным раствором и сушат над сульфатом натрия, с последующей отгонкой растворителя. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом указанного в заголовке соединения (499 мг, 42%) в виде белого твердого продукта.
[0549]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,15 (1H, s), 7,82 (1H, dd, J=8,3, 6,1 Гц), 7,01 (1H, dd, J=10,1, 2,3 Гц), 6,95 (1H, dt, J=2,3, 8,3 Гц), 2,49 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 171 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 2-(метилтио)-4-(пиперидин-1-ил)бензальдегида

4-Фтор-2-(метилтио)бензальдегид (200 мг, 1,2 ммоль) и карбонат калия (220 мг, 1,6 ммоль) суспендируют в диметилсульфоксиде (2 мл), и к нему добавляют пиперидин (0,16 мл, 1,6 ммоль) при комнатной температуре, с последующим перемешиванием при 80°C в течение 2 часов и 30 минут. К реакционному раствору добавляют этилацетат и

воду при комнатной температуре, и водный слой экстрагируют этилацетатом.

Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над сульфатом натрия, с последующей отгонкой растворителя. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом указанного в заголовке соединения (345 мг) в виде желтого масла.

[0550]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 9,99 (1H, s), 7,64 (1H, d, J=8,7 Гц), 6,68 (1H, dd, J=8,7, 2,3 Гц), 6,64 (1H, d, J=2,3 Гц), 3,43-3,40 (4H, m), 2,47 (3H, s), 1,80-1,70 (6H, m). LCMS (ESI) m/z 236 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез 1-(4-этинил-3-(метилтио)фенил)пиперидина

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 2-(метилтио)-4-(пиперидин-1-ил)бензальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0551]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,32 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,68 (1H, d, J=2,5 Гц), 6,63 (1H, dd, J=8,6, 2,5 Гц), 3,35 (1H, s), 3,24-3,21 (4H, m), 2,49 (3H, s), 1,72-1,58 (6H, m). LCMS (ESI) m/z 232 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез соединения Примера 111

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 1-(4-этинил-3-(метилтио)фенил)пиперидин вместо 1-этинилнафталина.

[0552]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,13 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,29 (1H, d, J=8,8 Гц), 6,81 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,75 (1H, dd, J=8,8, 2,3 Гц), 4,96-4,87 (1H, m), 4,42-4,38 (1H, m), 4,02-4,00 (1H, m), 3,29-3,15 (6H, m), 2,52 (3H, s), 2,48-2,40 (1H, m), 2,28-2,32 (1H, m), 1,85-1,77 (1H, m), 1,72-1,61 (6H, m). LCMS (ESI) m/z 572 [M+H].

[0553]

Пример 112

4-[4-[2-[4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамойламино)метил]циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-3-этокси-5-фтор-фенил]морфолин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 4-(3-этокси-4-этинил-5-фторфенил)морфолин вместо 1-этинилнафталина.

[0554]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,12 (1H, s), 7,73 (1H, s), 6,65 (1H, t, J=6,0 Гц), 6,56-6,39 (4H, m), 4,91-4,84 (2H, m), 4,69 (1H, d, J=4,4 Гц), 4,23-4,16 (2H, m), 3,79 (1H, dd, J=8,4, 4,4 Гц), 3,74-3,68 (4H, m), 3,26-3,21 (4H, m), 3,12-3,04 (1H, m), 2,98-2,88 (1H, m), 2,27-2,17 (1H, m), 2,15-2,07 (2H, m), 1,60-1,51 (1H, m), 1,36 (3H, t, J=7,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 590 [M+H]⁺.

[0555]

Пример 113

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамойламино)метил]циклопентил]-5-[2-(4-метокси-2-метилсульфонил-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез триизопропил((4-метокси-2-(метилсульфонил)фенил)этинил)силана

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 2 Примера 76, за

исключением того, что используется 1-бром-2-метансульфонил-4-метоксибензол вместо 5-(бензилокси)-2-бромпиримидина.

[0556]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,61-7,59 (2H, m), 7,06 (1H, dd, J=8,5, 2,7 Гц), 3,88 (3H, s), 3,33 (3H, s), 1,19-1,12 (21H, m). LCMS (ESI) m/z 367 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 1-этинил-4-метокси-2-(метилсульфонил)бензола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 76, за исключением того, что используется триизопропил((4-метокси-2-(метилсульфонил)фенил)этинил)силан вместо 5-(бензилокси)-2-((триизопропилсилил)этинил)пиримидина.

[0557]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,64-7,62 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J=8,5, 2,7 Гц), 3,90 (3H, s), 3,53 (1H, s), 3,31 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 211 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения Примера 113

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 1-этинил-4-метокси-2-(метилсульфонил)бензол вместо 1-этинилнафталина.

[0558]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,16 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,57 (1H, d, J=2,8 Гц), 7,26 (1H, dd, J=8,6, 2,8 Гц), 4,99-4,91 (1H, m), 4,44-4,40 (1H, m), 4,03-4,01 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,39-3,24 (1H, m), 3,21-3,16 (1H, m), 2,50-2,42 (1H, m), 2,35-2,28 (1H, m), 1,87-1,79 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 551 [M+H].

[0559]

Пример 114

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамойламино)метил]циклопентил]-5-[2-(2-этилсульфонил-6-фтор-4-пирролидин-1-ил-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 1-(3-(этилсульфонил)-4-этинил-5-фторфенил)пирролидин вместо 1-этинилнафталина.

[0560]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,13 (1H, s), 7,62 (1H, s), 6,99 (1H, d, J=2,6 Гц), 6,64 (1H, dd, J=12,4, 2,6 Гц), 4,98-4,90 (1H, m), 4,43-4,39 (1H, m), 4,02-4,00 (1H, m), 3,49 (2H, q, J=7,4 Гц), 3,39-3,34 (4H, m), 3,28-3,24 (1H, m), 3,20-3,15 (1H, m), 2,48-2,40 (1H, m), 2,34-2,28 (1H, m), 2,09-2,06 (4H, m), 1,85-1,77 (1H, m), 1,24 (3H, t, J=7,4 Гц). LCMS (ESI) m/z 622 [M+H].

[0561]

Пример 115

4-Амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]фенил]этинил]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамойламино)метил]циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется (3R)-1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)-3-фторпирролидин вместо 1-этинилнафталина.

[0562]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,12 (1H, s), 7,54 (1H, s), 6,25 (2H, d, J=10,6 Гц), 5,38 (1H, d, J=53,2 Гц), 5,04-4,95 (1H, m), 4,40 (1H, dd, J=8,4, 5,9 Гц), 4,01 (1H, dd, J=5,5, 3,7 Гц), 3,64-3,10 (6H,

m), 2,49-2,38 (1H, m), 2,37-2,26 (2H, m), 2,22-2,12 (1H, m), 1,84-1,75 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 566 [M+H]⁺.

[0563]

Пример 116

4-Амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]фенил]этинил]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез (3S)-1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)-3-фторпирролидина

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется (S)-3-фторпирролидин вместо морфолина.

[0564]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,06 (2H, d, J=10,3 Гц), 5,38 (1H, d, J=53,5 Гц), 3,62-3,39 (5H, m), 2,47-2,36 (1H, m), 2,28-2,07 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 226 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 116

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется (3S)-1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)-3-фторпирролидин вместо 1-этинилнафталина.

[0565]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,11 (1H, s), 7,53 (1H, s), 6,22 (2H, d, J=10,6 Гц), 5,38 (1H, d, J=53,2 Гц), 4,93-4,90 (1H, m), 4,42-4,37 (1H, m), 4,01 (1H, dd, J=5,5, 4,0 Гц), 3,62-3,15 (6H, m), 2,49-2,40 (1H, m), 2,34-2,27 (2H, m), 2,22-2,08 (1H, m), 1,84-1,76 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 566 [M+H]⁺.

[0566]

Пример 117

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]-5-[2-(1,1-диоксо-2,3-дигидробензотиофен-7-ил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 7-этинил-2,3-дигидробензо[b]тиофен-1,1-диооксида

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 70, за исключением того, что используется 7-этинил-2,3-дигидробензо[b]тиофен вместо 2-(этилтио)-6-фтор-4-(пирролидин-1-ил)бензальдегида.

[0567]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,57-7,51 (2H, m), 7,36 (1H, d, J=7,1 Гц), 3,57-3,52 (3H, m), 3,35 (2H, t, J=7,2 Гц). LCMS (ESI) m/z 193 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 117

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 7-этинил-2,3-дигидробензо[b]тиофен-1,1-диоксид вместо 1-этинилнафталина.

[0568]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,15 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,64 (1H, t, J=7,6 Гц), 7,58 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,45 (1H, d, J=7,6 Гц), 5,00-4,89 (1H, m), 4,44-4,40 (1H, m), 4,03-4,00 (1H, m), 3,62 (2H, t, J=7,1 Гц), 3,41 (2H, t, J=7,1 Гц), 3,22-3,11 (2H, m), 2,48-2,42 (1H, m), 2,32-2,26 (1H, m), 1,87-1,77 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 533 [M+H].

[0569]

Пример 118

4-Амино-5-[2-[4-(азетидин-1-ил)-2,6-дифтор-фенил]этинил]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-

дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]-циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)азетидин вместо 1-этинилнафталина.

[0570]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,14 (1H, s), 7,56 (1H, s), 6,03 (2H, d, J=10,0 Гц), 4,99-4,89 (1H, m), 4,40 (1H, dd, J=8,5, 5,6 Гц), 4,01 (1H, dd, J=5,6, 3,7 Гц), 3,94 (4H, t, J=7,4 Гц), 3,28-3,09 (2H, m), 2,46-2,36 (3H, m), 2,34-2,24 (1H, m), 1,85-1,72 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 534 [M+H]⁺.

[0571]

Пример 119

4-Амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-(4-гидрокси-1-пиперидил)фенил]этинил]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)пиперидин-4-ола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется пиперидин-4-ол вместо морфолина.

[0572]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,36 (2H, d, J=11,2 Гц), 3,93-3,87 (1H, m), 3,58 (2H, dt, J=13,0, 4,9 Гц), 3,40 (1H, s), 3,06-3,00 (2H, m), 2,21-2,10 (1H, m), 1,99-1,91 (2H, m), 1,65-1,55 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 238 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 119

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)пиперидин-4-ол вместо 1-этинилнафталина.

[0573]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,19 (1H, s), 7,57 (1H, s), 6,57 (2H, d, J=11,5 Гц), 4,98-4,89 (1H, m), 4,40 (1H, t, J=6,3 Гц), 4,01 (1H, dd, J=5,5, 3,8 Гц), 3,85-3,78 (1H, m), 3,70-3,65 (2H, m), 3,30-3,14 (2H, m), 3,08-3,00 (2H, m), 2,49-2,40 (1H, m), 2,36-2,25 (1H, m), 1,97-1,88 (2H, m), 1,85-1,75 (1H, m), 1,60-1,50 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 578 [M+H]⁺.

[0574]

Пример 120

4-Амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]фенил]этинил]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется (3R)-1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)-пирролидин-3-ол вместо 1-этинилнафталина.

[0575]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,22 (1H, s), 7,55 (1H, s), 6,20 (2H, d, J=11,0 Гц), 4,98-4,90 (1H, m), 4,55-4,51 (1H, m), 4,43-4,36 (1H, m), 4,01 (1H, dd, J=5,5, 3,8 Гц), 3,51-3,42 (2H, m), 3,40-3,33 (1H, m), 3,27-3,14 (3H, m), 2,48-2,40 (1H, m), 2,34-2,26 (1H, m), 2,20-2,09 (1H, m), 2,08-2,00 (1H, m), 1,84-1,75 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 564 [M+H]⁺.

[0576]

Пример 121

4-Амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]фенил]этинил]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]пирроло[2,3-

d]пиримидин

Стадия 1: Синтез (3S)-1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)-пирролидин-3-ола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется (S)-пирролидин-3-ол вместо морфолина.

[0577]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,03 (2H, d, J=10,5 Гц), 4,64-4,60 (1H, m), 3,51-3,43 (2H, m), 3,39 (1H, s), 3,34 (1H, dt, J=3,2, 9,0 Гц), 3,22 (1H, d, J=10,7 Гц), 2,22-2,12 (1H, m), 2,12-2,05 (1H, m).

LCMS (ESI) m/z 224 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 121

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется (3S)-1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)-пирролидин-3-ол вместо 1-этинилнафталина.

[0578]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,55 (1H, s), 6,20 (2H, d, J=10,7 Гц), 4,97-4,89 (1H, m), 4,54-4,49 (1H, m), 4,46-4,35 (1H, m), 4,03-3,96 (1H, m), 3,51-3,41 (2H, m), 3,40-3,33 (1H, m), 3,27-3,12 (3H, m), 2,48-2,39 (1H, m), 2,35-2,25 (1H, m), 2,19-2,09 (1H, m), 2,08-2,00 (1H, m), 1,84-1,74 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 564 [M+H]⁺.

[0579]

Пример 122

8-[2-[4-амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамойламино)метил]циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-7-фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин

Стадия 1: Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 8-этинил-7-фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин вместо 1-этинилнафталина.

[0580]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,17-8,12 (2H, m), 7,84 (1H, s), 6,77-6,64 (3H, m), 6,53 (2H, s), 4,88 (1H, dd, J=18,7, 8,4 Гц), 4,43 (2H, t, J=4,2 Гц), 4,21 (1H, dd, J=8,6, 5,3 Гц), 3,80 (1H, dd, J=5,1, 3,3 Гц), 3,25 (2H, t, J=4,2 Гц), 3,12-3,04 (1H, m), 2,96-2,89 (1H, m), 2,82 (3H, s), 2,24-2,19 (1H, m), 2,15-2,08 (1H, m), 1,56 (1H, dd, J=20,9, 11,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 532,3 [M+H]⁺.

[0581]

Стадия 2: Синтез 8-[2-[4-амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамойламино)метил]циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-7-фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазина гидрохлорида

Указанное в заголовке гидрохлоридное соединение получают, как на Стадии 5 Примера 1.

[0582]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,45 (1H, s), 8,24 (1H, s), 6,81-6,74 (2H, m), 4,98 (1H, dd, J=19,1, 8,8 Гц), 4,47 (2H, t, J=4,2 Гц), 4,20 (1H, dd, J=9,0, 5,3 Гц), 3,80 (1H, dd, J=5,1, 2,9 Гц), 3,27 (2H, t, J=4,4 Гц), 3,08 (1H, dd, J=12,8, 6,6 Гц), 2,93 (1H, dd, J=12,5, 7,3 Гц), 2,84 (3H, s), 2,29-2,22 (1H, m), 2,17-2,10 (1H, m), 1,58 (1H, dd, J=20,7, 10,8 Гц). LCMS (ESI) m/z 532,4 [M+H]⁺.

[0583]

Пример 123

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамойламино)метил]циклопентил]-5-[2-(1,1-диоксо-3,4-дигидро-Н-тиохромен-8-ил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 8-этинилтиохроман-1,1-диоксид вместо 1-этинилнафталина.

[0584]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,16 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,57 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,50 (1H, t, J=7,7 Гц), 7,31 (1H, d, J=7,7 Гц), 5,03-4,89 (1H, m), 4,44-4,40 (1H, m), 4,04-4,02 (1H, m), 3,56-3,53 (2H, m), 3,30-3,25 (1H, m), 3,22-3,17 (1H, m), 3,09 (2H, t, J=6,0 Гц), 2,50-2,39 (3H, m), 2,36-2,27 (1H, m), 1,87-1,79 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 547 [M+H].

[0585]

Пример 124

4-Амино-5-[2-(2,6-дифторфенил)этинил]-7-[(2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез (2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(аминоэтил)тетрагидрофуран-3-ола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 2 Примера 1, за исключением того, что используется (2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-3-ол вместо [(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-амино-5-йод-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола.

[0586]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,09 (1H, s), 7,48 (1H, s), 6,52 (1H, t, J=7,0 Гц), 4,37 (1H, dt, J=6,6, 4,0 Гц), 3,89 (1H, dt, J=7,0, 4,0 Гц), 2,91 (1H, dd, J=13,2, 4,0 Гц), 2,83 (1H, dd, J=13,2, 7,0 Гц), 2,66-2,59 (1H, m), 2,33 (1H, ddd, J=13,9, 7,0, 3,7 Гц). LCMS (ESI) m/z 376 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-йод-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилсульфамойл]карбамата

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 1, за исключением того, что используется (2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(аминоэтил)-тетрагидрофуран-3-ол вместо 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(аминометил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина.

[0587]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 10,84 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,61 (1H, s), 6,76-6,61 (2H, brm), 6,35 (1H, dd, J=8,8, 5,9 Гц), 5,33 (1H, d, J=4,0 Гц), 4,28-4,26 (1H, brm), 3,90-3,87 (1H, m), 3,16-3,10 (2H, m), 2,59-2,52 (1H, m), 2,11-2,06 (1H, m), 1,36 (9H, s). LCMS (ESI) m/z 555 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения Примера 124

трет-Бутил-N-[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-йод-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилсульфамойл]карбамат (40 мг, 0,072 ммоль), 2-этинил-1,3-дифторбензол (15 мг, 0,11 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий (II) дихлорид (10 мг, 0,014 ммоль), йодид меди (2,7 мг, 0,014 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,030 мл, 0,18 ммоль) суспендируют в тетрагидрофуране (0,5 мл). Реакционный раствор перемешивают при 70°C в течение ночи. После этого, к нему добавляют трифторуксусную кислоту (0,5 мл) при комнатной температуре, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. После отгонки растворителя, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: метанол/хлороформ), с получением при этом указанного в заголовке соединения (1,2 мг, 4%) в виде белого порошка.

[0588]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,18 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,53-7,47 (1H, m), 7,29-7,24 (1H, m), 7,18-7,15 (1H, m), 6,58 (2H, s), 6,43 (1H, dd, J=8,8, 5,6 Гц), 5,35 (1H, d, J=4,1 Гц), 4,39-4,35 (1H, brm), 3,98-3,94 (1H, brm), 3,18-3,03 (2H, brm), 2,66-2,59 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 465 [M+H]⁺.

[0589]

Пример 125

4-Амино-7-[(2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(1-нафтил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 124, за исключением того, что используется 1-этинилнафталин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0590]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,39 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,35 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,96 (1H, brs), 7,94 (1H, brs), 7,85 (1H, d, J=7,3 Гц), 7,67-7,46 (3H, m), 6,59 (1H, dd, J=7,7, 6,2 Гц), 4,62-4,59 (1H, m), 4,18-4,15 (1H, m), 3,41-3,34 (2H, m), 2,77 (1H, ddd, J=13,9, 7,7, 6,2 Гц), 2,45 (1H, ddd, J=13,9, 6,2, 2,9 Гц). LCMS (ESI) m/z 479 [M+H]⁺.

[0591]

Пример 126

4-Амино-7-[(2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2-(о-толил)тиазол

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 2, за исключением того, что используется трет-бутил-N-[[[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-йод-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилсульфамойл]карбамат вместо трет-бутил N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамойла карбамата.

[0592]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,37 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,04-8,01 (1H, m), 7,66 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,49-7,35 (3H, m), 6,68 (1H, dd, J=7,7, 6,2 Гц), 4,61-4,58 (1H, m), 4,16 (1H, dt, J=5,9, 3,3 Гц), 3,44 (1H, dd, J=13,6, 4,0 Гц), 3,39 (1H, dd, J=13,6, 4,8 Гц), 2,72-2,65 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,47 (1H, ddd, J=13,6, 6,2, 3,3 Гц). LCMS (ESI) m/z 502 [M+H]⁺.

[0593]

Пример 127

4-Амино-5-[2-(2-этокси-6-фтор-фенил)этинил]-7-[(2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 124, за исключением того, что используется 1-этокси-2-этинил-3-фторбензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0594]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,17 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,37 (1H, ddd, J=8,8, 8,4, 7,0 Гц), 7,19 (1H, dd, J=7,0, 5,5 Гц), 6,97 (1H, d, J=8,4 Гц), 6,91 (1H, t, J=8,8 Гц), 6,57 (2H, s), 6,42 (1H, dd, J=8,4, 5,5 Гц), 5,37 (1H, d, J=4,0 Гц), 4,37 (1H, brs), 4,22 (2H, q, J=7,0 Гц), 3,99-3,93 (1H, m), 3,22-3,04 (2H, m), 2,67-2,61 (1H, m), 2,17 (1H, dd, J=13,6, 5,5 Гц), 1,37 (3H, t, J=7,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 491 [M+H]⁺.

[0595]

Пример 128

4-Амино-5-[2-(2,6-дифторфенил)этинил]-7-[(1R,4R,5S)-4,5-дигидрокси-3-[(сульфамойламино)метил]циклопент-2-ен-1-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез ((3aS,4R,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-4,6a-дигидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ола

(3aR,6aR)-6-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4(6aH)-он (1,0 г, 2,36 ммоль) и церий хлорид гептагидрат (881 мг, 2,36 ммоль) суспендируют в метаноле (5 мл), и к нему добавляют борогидрид натрия (92%, 146 мг, 3,54 ммоль) с перемешиванием при 0°C. После перемешивания смеси при 0°C в течение 2 часов, к ней добавляют воду (20 мл). Затем к ней добавляют уксусную кислоту до тех пор, пока pH реакционной жидкости не составит примерно 5. После распределения реакционной жидкости между этилацетатом и водой, органической слой отделяют. Полученный в результате органический слой последовательно промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным соляным раствором и сушат над сульфатом магния, с последующей отгонкой растворителя. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом указанного в заголовке соединения (960 мг) в виде бесцветного масла.

[0596]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,72-7,66 (4H, m), 7,45-7,37 (6H, m), 5,85 (1H, s), 4,88 (1H, d, J=5,5 Гц), 4,76 (1H, dd, J=6,2, 5,9 Гц), 4,58-4,55 (1H, brm), 4,39 (1H, d, J=14,7 Гц), 4,29 (1H, d, J=14,7 Гц), 1,37 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,08 (9H, s). LCMS (ESI) m/z 425 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-4,6a-дигидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина

(3aS,4R,6aR)-6-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-4,6a-дигидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ол (960 мг, 2,26 ммоль), 4-хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (632 мг, 2,26 ммоль) и трифенилфосфин (889 мг, 3,39 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (7 мл). Затем к нему добавляют по каплям диизопропилазодикарбоксилат (667 мкл, 3,39 ммоль) с перемешиванием при 0°C. После перемешивания реакционной жидкости при комнатной температуре в течение 14 часов, реакционную жидкость концентрируют, и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом указанного в заголовке соединения (1,33 г) в виде бесцветного аморфного вещества.

[0597]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,69 (1H, s), 7,72-7,69 (4H, m), 7,49-7,39 (6H, m), 7,15 (1H, s), 5,88-5,86 (1H, brm), 5,84-5,82 (1H, brm), 5,21 (1H, d, J=5,5 Гц), 4,56 (1H, d, J=5,5 Гц), 4,49 (2H, d, J=14,7 Гц), 1,44 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,11 (9H, s). LCMS (ESI) m/z 687 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез ((3aR,6R,6aS)-6-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-6,6a-дигидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола

7-((3aS,4R,6aR)-6-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-4,6a-дигидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (16,2 г, 23,6 ммоль) суспендируют в 1,4-диоксане (50 мл) и водном растворе аммиака (28%, 50 мл), с последующим нагревом с перемешиванием при 100°C в течение 24 часов в контейнере высокого давления. После отгонки растворителя, к остатку добавляют

тетрагидрофуран (50 мл), и к нему добавляют тетрабутиламмоний фторид (1 М раствор в тетрагидрофуране, 47 мл), с перемешиванием при комнатной температуре, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. После распределения реакционного раствора между этилацетатом и водой, водный слой отделяют, и экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют и промывают насыщенным соляным раствором, с последующей отгонкой растворителя. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: метанол/хлороформ), с получением при этом указанного в заголовке соединения (7,4 г) в виде молочно-белого твердого продукта.

[0598]

^1H -ЯМР ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 8,12 (1H, s), 7,18 (1H, s), 6,63 (2H, brs), 5,63-5,61 (1H, brm), 5,59-5,59 (1H, brm), 5,29 (1H, d, $J=5,5$ Гц), 5,06 (1H, dd, $J=5,7, 5,5$ Гц), 4,49 (1H, d, $J=5,9$ Гц), 4,13 (2H, d, $J=5,9$ Гц), 1,36 (3H, s), 1,25 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: Синтез трет-бутил(((3aR,6R,6aS)-6-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-6,6а-дигидро-3aН-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метил)(сульфамоил)карбамата

((3aR, 6R,6aS)-6-(4-Амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-6,6а-дигидро-3aН-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанол (100 мг, 0,233 ммоль), трет-бутилсульфамоил карбамат (60 мг, 0,30 ммоль) и трифенилфосфин (92 мг, 0,35 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (1 мл). Затем к нему добавляют по каплям диизопропилазодикарбоксилат (69 мкл, 0,35 ммоль) с перемешиванием при 0°C. После перемешивания реакционной жидкости в течение 3 часов при охлаждении на льду, к ней добавляют метанол (1 мл), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную жидкость концентрируют, и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: метанол/хлороформ), с получением при этом указанного в заголовке соединения (60 мг) в виде бесцветного аморфного вещества.

[0599]

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,22 (1H, s), 6,91 (1H, s), 6,36-6,07 (4H, brm), 5,81 (1H, brs), 5,69 (1H, brs), 5,32 (1H, d, $J=5,9$ Гц), 4,66-4,52 (3H, m), 1,55 (9H, s), 1,48 (3H, s), 1,34 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 607 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: Синтез соединения Примера 128

трет-Бутил(((3aR,6R,6aS)-6-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-6,6а-дигидро-3aН-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метил)(сульфамоил)карбамат (60 мг, 0,099 ммоль), 2-этинил-1,3-дифторбензол (27,3 мг, 0,198 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий (II) дихлорид (3,5 мг, 0,005 ммоль), йодид меди (1 мг, 0,0053 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,034 мл, 0,19 ммоль) суспендируют в тетрагидрофуране (0,7 мл). После перемешивания реакционного раствора при 50°C в течение 1 часа, реакционную жидкость концентрируют, и остаток грубо очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: метанол/хлороформ). Полученный в результате остаток растворяют при комнатной температуре в ацетонитриле (0,5 мл) и концентрированной хлористоводородной кислоте (0,2 мл), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования реакционной жидкости, остаток очищают с помощью основной колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: метанол/хлороформ), с получением при этом указанного в заголовке соединения (5,7 мг, 12%)

в виде белого твердого продукта.

[0600]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,16 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,45-7,38 (1H, m), 7,11-7,05 (2H, m), 5,94 (1H, brs), 5,63 (1H, d, J=5,5 Гц), 4,68 (1H, d, J=5,5 Гц), 4,27 (1H, t, J=5,5 Гц), 3,95 (1H, d, J=16,5 Гц), 3,87 (1H, d, J=16,5 Гц). LCMS (ESI) m/z 477 [M+H]⁺.

[0601]

Пример 129

4-Амино-7-[(1R,4R,5S)-4,5-дигидрокси-3-[(сульфамоиламино)метил]циклопент-2-ен-1-ил]-5-[2-(2-этокси-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 5 Примера 128, за исключением того, что используется 1-этокси-2-этинил-3-фторбензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0602]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,14 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,30 (1H, ddd, J=8,8, 8,4, 6,6 Гц), 6,88 (1H, d, J=8,4 Гц), 6,78 (1H, t, J=8,8 Гц), 5,94 (1H, brs), 5,61 (1H, d, J=4,8 Гц), 4,68 (1H, d, J=5,5 Гц), 4,27 (1H, dd, J=5,5, 4,8 Гц), 4,24 (2H, q, J=7,0 Гц), 3,94 (1H, d, J=16,1 Гц), 3,91 (1H, d, J=16,1 Гц), 1,48 (3H, t, J=7,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 503 [M+H]⁺.

[0603]

Пример 130

4-Амино-7-[(1R,4R,5S)-4,5-дигидрокси-3-[(сульфамоиламино)метил]циклопент-2-ен-1-ил]-5-[2-(2-фтор-6-метилсульфанил-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 5 Примера 128, за исключением того, что используется 2-этинил-1-фтор-3-метансульфанил-бензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0604]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,17 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,41 (1H, ddd, J=8,8, 8,8, 6,2 Гц), 7,15 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,11 (1H, t, J=8,8 Гц), 6,80 (1H, t, J=5,7 Гц), 6,64 (2H, s), 5,74 (1H, s), 5,56 (1H, brs), 5,10 (1H, d, J=6,2 Гц), 5,01 (1H, d, J=6,2 Гц), 4,48 (1H, t, J=6,2 Гц), 4,11-4,06 (1H, m), 3,73-3,59 (2H, m), 2,55 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 505 [M+H]⁺.

[0605]

Пример 131

[(2R,3S,4R,5R)-5-[4-амино-5-(2-фенилэтинил)пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилсульфамат

Стадия 1: Синтез ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-(фенилэтинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола

[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-Амино-5-йод-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанол (1 г, 2,3 ммоль), фенилацетилен (354 мг, 3,5 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий (II) дихлорид (161 мг, 0,23 ммоль), и йодид меди (44 мг, 0,23 ммоль) суспендируют в тетрагидрофуране (10 мл). Затем осуществляют барботирование азота, и после добавления к нему диизопропилэтиламина (0,78 мл, 4,6 ммоль), реакционный раствор перемешивают при 70°C в течение 2 часов. Реакционный раствор фильтруют через слой целита и промывают хлороформом, с последующей отгонкой растворителя. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом указанного в заголовке соединения (800 мг, 85%) в виде желтого аморфного вещества.

[0606]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,27 (1H, s), 7,51-7,49 (2H, m), 7,39-7,36 (3H, m), 7,27-7,25 (1H, m), 6,52 (1H, d, J=10,7 Гц), 5,85-5,72 (2H, brs), 5,72 (1H, d, J=5,1 Гц), 5,24 (1H, t, J=5,5 Гц), 5,12-5,09 (1H, m), 4,52-4,50 (1H, brs), 4,00-3,96 (1H, m), 3,83-3,76 (1H, m), 1,64 (3H, s), 1,37 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 407 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-(фенилэтинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилсульфамата ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-Амино-5-(фенилэтинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанол (50 мг, 0,12 ммоль) растворяют в ацетонитриле (0,5 мл). Затем к нему добавляют триэтиламин (0,084 мл, 0,59 ммоль) при комнатной температуре, и к нему добавляют сульфамойлхлорид (0,5 М раствор в ацетонитриле, 0,27 мл) на ледяной бане. После перемешивания полученной в результате смеси в течение 40 минут на ледяной бане, растворитель отгоняют. Затем к ней добавляют хлороформ и водный раствор гидрогенкарбоната натрия, и водный слой экстрагируют жидкой смесью хлороформа/метанола=5/1. Органический слой промывают насыщенным соляным раствором и сушат над сульфатом натрия, с последующей отгонкой растворителя. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом указанного в заголовке соединения (39 мг, 67%) в виде желтого аморфного вещества.

[0607]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,29 (1H, s), 7,52-7,49 (2H, m), 7,37-7,36 (3H, m), 7,30 (1H, s), 6,08 (1H, d, J=2,7 Гц), 5,72-5,68 (2H, brs), 5,35 (1H, dd, J=6,3, 2,9 Гц), 5,13-5,11 (1H, m), 4,50-4,43 (3H, m), 1,62 (3H, s), 1,39 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 486 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения Примера 131

((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-Амино-5-(фенилэтинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилсульфамат (380 мг, 0,79 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (4 мл), и к нему добавляют смешанный раствор (9,5 мл) трифторуксусной кислоты/воды=4/1, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 8 часов. После отгонки растворителя, добавляют метанол, и растворитель отгоняют снова. Остаток очищают с помощью основной колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: метанол/хлороформ), с получением при этом указанного в заголовке соединения (323 мг, 92%) в виде белого порошка.

[0608]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,15 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,55-7,52 (2H, m), 7,39-7,37 (3H, m), 6,22 (1H, d, J=5,6 Гц), 4,90-4,80 (1H, m), 4,47-4,26 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 446 [M+H]⁺.

[0609]

Пример 132

[(2R,3S,4R,5R)-5-[4-Амино-5-[2-(2,6-дифторфенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилсульфамат

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 131, за исключением того, что используется 2-этинил-1,3-дифторбензол вместо фенилацетилена.

[0610]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,20 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,55-7,50 (1H, m), 7,31-7,25 (2H, m),

6,45-6,37 (2H, brs), 6,13 (1H, d, J=5,9 Гц), 4,47-4,43 (1H, m), 4,28-4,23 (1H, m), 4,20-4,09 (5H, m). LCMS (ESI) m/z 482 [M+H]⁺.

[0611]

Пример 133

5 [(2R,3S,4R,5R)-5-[4-Амино-5-[2-(1-нафтил)этинил]-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилсульфамат

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 131, за исключением того, что используется 1-этинилнафталин вместо фенилацетилена.

[0612]

10 ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,41 (1H, d, J=8,0 Гц), 8,19 (1H, s), 7,94-7,90 (2H, m), 7,86 (1H, s), 7,80 (1H, d, J=4,0 Гц), 7,69-7,48 (3H, m), 6,29 (1H, d, J=5,1 Гц), 4,87-4,80 (1H, m), 4,52-4,26 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺.

[0613]

Пример 134

15 [(2R,3S,5R)-5-[4-Амино-5-(2-фенилэтинил)пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилсульфамат

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 131, за исключением того, что используется (2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-3-ол вместо [(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-амино-5-йод-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола.

[0614]

25 ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,14 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,54-7,52 (2H, m), 7,39-7,36 (3H, m), 6,65 (1H, dd, J=7,8, 6,1 Гц), 4,57-4,55 (1H, m), 4,32 (1H, dd, J=11,0, 3,9 Гц), 4,29 (1H, dd, J=11,0, 3,9 Гц), 4,18 (1H, dt, J=3,2, 3,9 Гц), 2,60 (1H, ddd, J=13,7, 7,8, 6,1 Гц), 2,39 (1H, ddd, J=13,7, 6,1, 3,2 Гц). LCMS (ESI) m/z 430 [M+H]⁺.

[0615]

Пример 135

30 [(2R,3S,5R)-5-[4-Амино-5-(1-бензилпиразол-4-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилсульфамат

Стадия 1: Синтез (2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола

35 (2R,3S,5R)-5-(4-Амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол (100 мг, 0,265 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (15,3 мг, 0,013 ммоль) и 1-бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (98 мг, 0,34 ммоль) суспендируют в 2 М водном растворе карбоната натрия (0,66 мл) и 1,2-диметоксиэтана (2 мл) с последующим перемешиванием при 100°C в течение 3 часов. Реакционный раствор распределяют между этилацетатом и водой, и органический слой промывают водой, с последующим концентрированием. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: метанол/хлороформ), с получением при этом целевого продукта (66 мг, 61%) в виде желтого масла.

[0616]

45 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,18 (1H, brs), 7,59 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,38-7,32 (3H, m), 7,27-7,23 (2H, m), 6,90 (1H, s), 6,24 (1H, dd, J=8,8, 5,5 Гц), 5,42-5,38 (2H, m), 5,32 (2H, s), 4,71 (1H, d, J=4,0 Гц), 4,15 (1H, s), 3,91 (1H, d, J=12,5 Гц), 3,75 (1H, d, J=12,5 Гц), 3,05-2,98 (1H, m), 2,25

(1H, dd, J=12,8, 5,5 Гц). LRMS (ESI) m/z 407 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 135

(2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол (53 мг, 0,13 ммоль) растворяют в ацетонитриле (1 мл). Затем к нему добавляют 1-аза-4-азониабисцикло[2.2.2]октан-4-илсульфонил(трет-бутоксикарбонил)азанидо: 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан моногидрохлорид (Ссылка: Organic Letters, 2012, 10, 2626-2629) (114 мг, 0,26 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания реакционного раствора при 40°C в течение ночи, к реакционной жидкости добавляют трифторуксусную кислоту (0,3 мл), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрируют, и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: метанол/хлороформ), с получением при этом указанного в заголовке соединения (4,7 мг, 7%) в виде молочно-белого твердого продукта.

[0617]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,12 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,37-7,28 (5H, m), 6,71 (1H, t, J=7,0 Гц), 5,39 (2H, s), 4,57-4,52 (1H, brm), 4,29-4,28 (2H, brm), 4,18-4,15 (1H, brm), 2,62-2,55 (1H, m), 2,39-2,35 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 486 [M+H]⁺.

[0618]

Пример 136

[(1R,2R,3S,4R)-4-[4-Амино-5-(1-бензилпиразол-4-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-2,3-дигидрокси-циклопентил]метилсульфамат

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 135, за исключением того, что используется ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанол вместо (2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола.

[0619]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,10 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,37-7,21 (6H, m), 5,39 (2H, s), 5,07-4,98 (1H, m), 4,32 (1H, dd, J=8,2, 5,7 Гц), 4,25 (2H, d, J=4,9 Гц), 4,05 (1H, dd, J=5,7, 3,5 Гц), 2,48-2,34 (2H, m), 1,82-1,76 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 500 [M+H]⁺.

[0620]

Пример 137

[(2R,3S,5R)-5-[4-Амино-5-[1-[(3,4-диметилфенил)метил]-пиразол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилсульфамат

Стадия 1: Синтез 1-(3,4-диметилбензил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола

4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1,0 г, 5,2 ммоль), карбонат цезия (2,18 г, 6,7 ммоль) и 3,4-диметилбензилхлорид (0,98 мл, 6,7 ммоль) суспендируют в ацетонитриле (10 мл). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение ночи, твердый продукт отфильтровывают на целите, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают с помощью основной колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом указанного в заголовке соединения (1,29 г, 80%) в виде светло-желтого масла.

[0621]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,80 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,14-6,97 (3H, m), 5,21 (2H, s), 2,25 (3H, s),

2,25 (3H, s), 1,29 (12H, s). LRMS (ESI) m/z 313 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 137

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 135, за исключением того, что используется 1-(3,4-диметилбензил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол вместо 1-бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола.

[0622]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,12 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,11 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,09 (1H, s), 7,02 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,70 (1H, dd, J=7,9, 6,2 Гц), 5,29 (2H, s), 4,57-4,52 (1H, m), 4,28 (2H, m), 4,16 (1H, m), 3,60 (1H, dd, J=14,1, 7,1 Гц), 2,62-2,55 (1H, m), 2,40-2,34 (1H, m), 2,25 (3H, s), 2,23 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 514 [M+H]⁺.

[0623]

Пример 138

[(1R,2S,4R)-4-[4-Амино-5-[1-[(3,4-диметилфенил)метил]-пиразол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-2-гидрокси-циклопентил]метилсульфамат

Стадия 1: Синтез (1S,2R,4R)-4-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)циклопентанола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 2, стадия 5, и стадия 7 Примера 93, за исключением того, что используется (1S,2R,4R)-4-амино-2-(гидроксиметил)циклопентанол вместо ((3aR,4R,6R,6aS)-6-амино-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола.

[0624]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,06 (1H, s), 7,54 (1H, s), 6,64 (2H, brs), 5,23-5,14 (1H, m), 4,73 (1H, brs), 4,61 (1H, brs), 4,01 (1H, m), 3,48-3,44 (1H, m), 3,41-3,36 (1H, m), 2,23-2,16 (1H, m), 2,08-2,01 (1H, m), 1,96-1,85 (2H, m), 1,58-1,50 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 375 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 138

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 135, за исключением того, что используются (1S,2R,4R)-4-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)-циклопентанол и 1-(3,4-диметилбензил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол вместо (2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола и 1-бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола.

[0625]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,10 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,26 (1H, s), 7,10 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,09 (1H, s), 7,02 (1H, d, J=7,8 Гц), 5,39-5,31 (1H, m), 5,29 (2H, s), 4,30-4,20 (3H, m), 2,53-2,46 (1H, m), 2,38-2,15 (3H, m), 2,24 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,87-1,79 (1H, m). LCMS (ESI)

m/z 512 [M+H]⁺.

[0626]

Пример 139

[(2R,3S,5R)-5-[4-Амино-5-[2-(о-толил)тиазол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилсульфамат

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 135, за исключением того, что используется 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(о-толил)тиазол вместо 1-бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола.

[0627]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,07 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,67 (1H, d, J=7,3 Гц), 7,42-7,36 (2H, m), 7,34-7,30 (1H, m), 6,75 (1H, t, J=7,0 Гц), 4,62-4,59 (1H, m), 4,39 (1H, dd, J=11,0, 3,2 Гц), 4,35 (1H, dd, J=11,0, 3,2 Гц), 4,22 (1H, dd, J=6,1, 3,2 Гц), 2,59-2,56 (1H, m), 2,56 (3H, s), 2,46-2,41 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 503 [M+H]⁺.

[0628]

Пример 140

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамойламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-этилсульфонил-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: Синтез трет-бутил N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-((2-(этилтио)-6-фторфенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамойла карбамата

трет-Бутил N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамойл карбамат (39 мг, 0,064 ммоль), этил(2-этинил-3-фторфенил)сульфан (23 мг, 0,13 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий (II) дихлорид (4,5 мг, 0,0064 ммоль), йодид меди (1,2 мг, 0,0064 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,022 мл, 0,13 ммоль) суспендируют в тетрагидрофуране (1 мл). После перемешивания реакционного раствора при 50°C в течение 3 часов, растворитель отгоняют, и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: метанол/хлороформ), с получением при этом указанного в заголовке соединения (28 мг, 66%) в виде желтого порошка.

[0629]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 9,15 (1H, d, J=8,1 Гц), 8,52 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,24-7,20 (1H, m), 7,06 (1H, d, J=8,1 Гц), 6,91 (1H, t, J=8,1 Гц), 6,74-6,59 (2H, brm), 5,68 (1H, d, J=4,8 Гц), 5,30 (1H, dd, J=6,2, 4,8 Гц), 5,11 (1H, dd, J=6,2, 2,2 Гц), 4,51 (1H, d, J=2,2 Гц), 3,72-3,66 (1H, m), 3,60 (1H, d, J=12,8 Гц), 3,02 (3H, q, J=7,3 Гц), 1,61 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,37 (3H, t, J=7,3 Гц), 1,35 (3H, s).

Стадия 2: Синтез соединения Примера 140

трет-Бутил N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-((2-(этилтио)-6-фторфенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамойл карбамат (55 мг, 0,0829 ммоль) суспендируют с перемешиванием при охлаждении на льду в 1,4-диоксане (0,5 мл) и воде (0,5 мл), в это время к ним добавляют оксон (102 мг, 0,166 ммоль). После перемешивания реакционной жидкости при комнатной температуре в течение 3 часов, реакционный раствор распределяют между этилацетатом и водой, и органический слой экстрагируют. После отгонки растворителя, к остатку последовательно добавляют ацетонитрил (0,5 мл), воду (0,1 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл), и реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную жидкость концентрируют, и остаток очищают с помощью основной колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: метанол/хлороформ), с получением при этом указанного в заголовке соединения (20 мг) в виде светло-желтого твердого продукта.

[0630]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,16 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,82 (2H, d, J=8,1 Гц), 7,77 (2H, t, J=8,1 Гц), 7,70 (1H, dd, J=8,1, 5,5 Гц), 7,35 (1H, dd, J=7,7, 4,8 Гц), 6,58 (2H, s), 5,92 (1H, d, J=7,0 Гц), 5,38 (1H, d, J=6,2 Гц), 5,22 (1H, brs), 4,62-4,58 (1H, m), 4,09-4,07 (1H, brm), 4,05-4,02

(1H, m), 3,49 (2H, q, J=7,3 Гц), 3,22-3,17 (1H, m), 3,14-3,06 (1H, m), 1,14 (3H, t, J=7,3 Гц).
LCMS (ESI) m/z 555 [M+H]⁺.

[0631]

Пример 141

4-Амино-5-[2-(4-бензилокси-2-метилсульфонил-фенил)этинил]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Стадия 1: (5-(Бензилокси)-2-йодфенил)(метил)сульфан

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 76, за исключением того, что используется 4-йод-3-(метилсульфанил)фенол вместо 2-бромпириимидин-5-ола.

[0632]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,63 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,43-7,34 (5H, m), 6,74 (1H, d, J=2,9 Гц), 6,51 (1H, dd, J=8,6, 2,8 Гц), 5,06 (2H, s), 3,63 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 356 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез (5-(бензилокси)-2-этинилфенил)-(метил)сульфана

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 2 и стадия 3 Примера 76, за исключением того, что используется (5-(бензилокси)-2-йодфенил)(метил)сульфан вместо 5-(бензилокси)-2-бромпириимидина.

[0633]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,41-7,34 (6H, m), 6,76 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,69 (1H, dd, J=8,4, 2,3 Гц), 5,08 (2H, s), 3,39 (1H, s), 2,45 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 255 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения Примера 141

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 140, за исключением того, что используется (5-(бензилокси)-2-этинилфенил)(метил)сульфан вместо этил(2-этинил-3-фторфенил)сульфана.

[0634]

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,20 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,73 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,67 (1H, d, J=2,8 Гц), 7,47 (2H, d, J=6,8 Гц), 7,42-7,32 (4H, m), 5,23 (2H, s), 5,05-4,95 (1H, m), 4,43-4,39 (1H, m), 4,03-4,00 (1H, m), 3,30 (3H, s), 3,27-3,12 (2H, m), 2,50-2,42 (1H, m), 2,32-2,28 (1H, m), 1,87-1,79 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 627 [M+H].

[0635]

Пример 142

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]-5-[2-(2-этилсульфонил-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 140, за исключением того, что используется трет-бутил N-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамойл карбамат вместо трет-бутил N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамойла карбамата.

[0636]

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,13 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,81 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,76 (1H, t, J=8,1 Гц), 7,68 (1H, dd, J=8,1, 5,1 Гц), 6,63 (1H, t, J=6,2 Гц), 6,50 (2H, s), 4,89 (2H, d, J=7,0 Гц), 4,67 (1H, d, J=4,4 Гц), 4,27-4,22 (1H, m), 4,08 (1H, q, J=5,3 Гц), 3,79-3,76 (1H, m), 3,49 (2H, q, J=7,3 Гц), 3,10-3,03 (1H, m), 2,94-2,87 (1H, m), 2,24-2,17 (1H, m), 2,12-2,06 (1H, m), 1,60-1,52 (1H, m), 1,14 (3H, t, J=7,3 Гц). LCMS (ESI) m/z 553 [M+H]⁺.

[0637]

Пример 143

4-Амино-5-[2-(2-этилсульфонил-6-фтор-фенил)этинил]-7-[(2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 140, за исключением того, что используется трет-бутил N-[[[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-йод-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилсульфамойл]карбамат вместо трет-бутил N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамойла карбамата.

[0638]

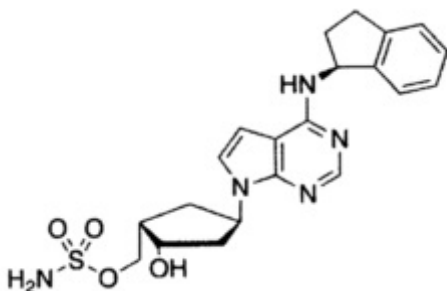
¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,18 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,87-7,83 (1H, m), 7,80-7,75 (1H, m), 7,73-7,68 (1H, m), 7,16 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,56 (2H, s), 6,43 (1H, dd, J=8,7, 5,7 Гц), 4,37 (1H, brs), 3,97 (1H, dt, J=2,0, 4,6 Гц), 3,50 (2H, q, J=7,4 Гц), 3,20-3,14 (1H, m), 3,12-3,05 (1H, m), 2,71-2,62 (1H, m), 2,21-2,16 (1H, m), 1,15 (3H, t, J=7,4 Гц). LCMS (ESI) m/z 539 [M+H]⁺.

[0639]

Сравнительный пример

N-[(1S)-1-инданил]-7-[(1R)-3α-гидрокси-4α-(сульфамойлоксиметил)циклопентил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (MLN4924) получают посредством осуществления синтеза в соответствии со способом, описанным в Патентном документе 1.

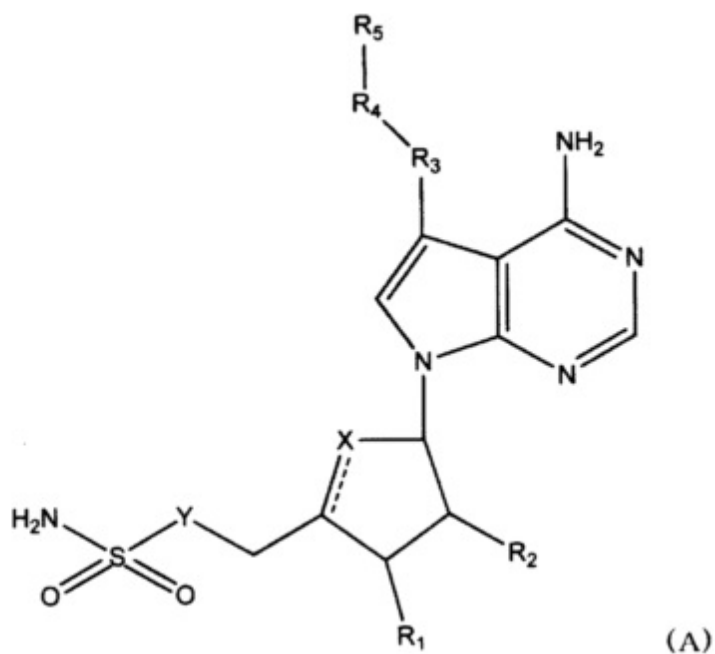
[0640]



[0641]



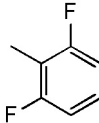
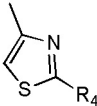
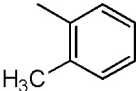

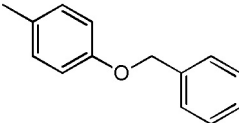

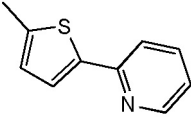
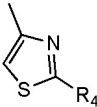
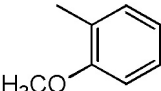

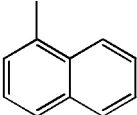

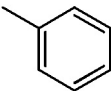
Следующие далее таблицы показывают структурные формулы соединений Примеров настоящей заявки.


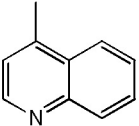

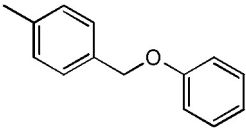


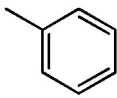
[0642]



[0643]



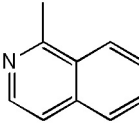
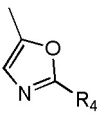
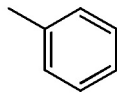

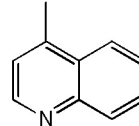

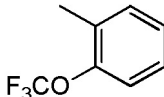

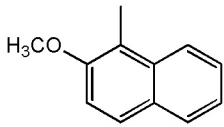

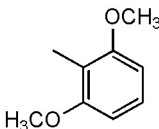
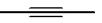
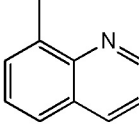

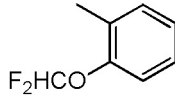

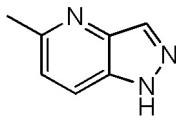
Таблица 1


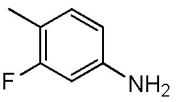
		X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Пример 1	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 2	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 3	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 4	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 5	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 6	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 7	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	

5	Пример 8	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
	Пример 9	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
10	Пример 10	одинарная	O	NH	OH	OH			

[0644]



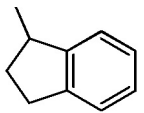

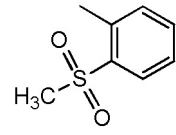

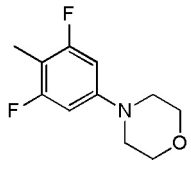

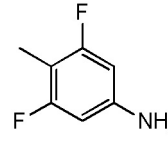

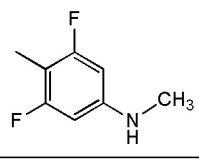

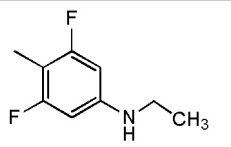

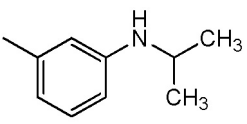

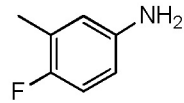

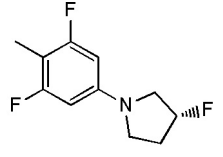

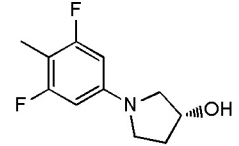
Таблица 2

15			X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
	Пример 11	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
20	Пример 12	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
25	Пример 13	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
30	Пример 14	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
	Пример 15	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
35	Пример 16	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
40	Пример 17	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
	Пример 18	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
45	Пример 19	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	

Пример 20	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
-----------	-----------	---	----	----	----	---	-------	---



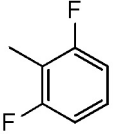

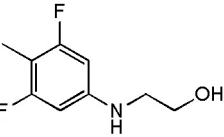

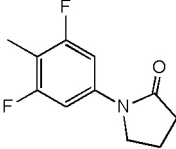

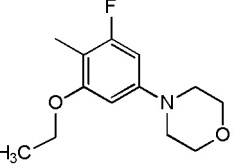

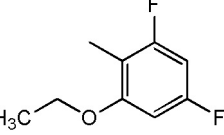

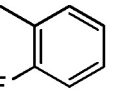

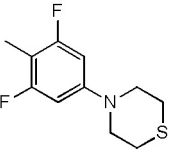

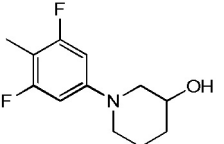

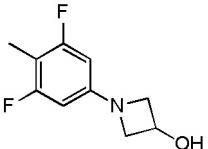

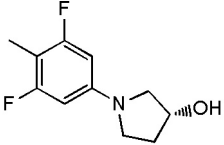
[0645]

Таблица 3

		X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Пример 21	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 22	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 23	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 24	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 25	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 26	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 27	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 28	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 29	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 30	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	


[0646]


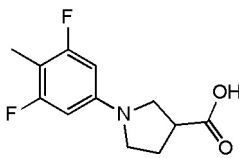

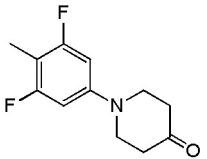

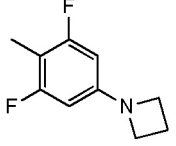

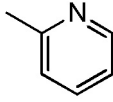

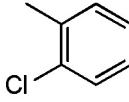

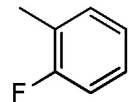

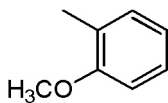

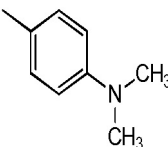

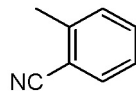

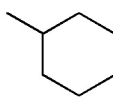
Таблица 4

		X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Пример 31	одинарная	O	NH	OH	OH		-CH ₂ -	
Пример 32	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 33	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 34	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 35	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 36	одинарная	O	NH	OH	OH		-CH ₂ -	
Пример 37	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 38	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 39	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 40	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	

[0647]



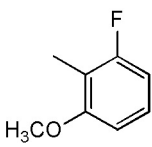

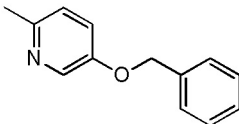
Таблица 5


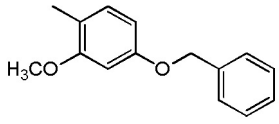

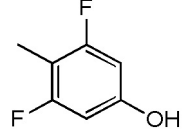

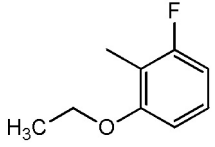

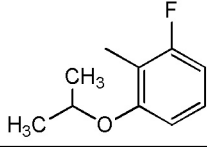

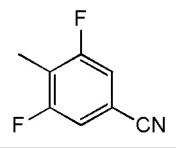

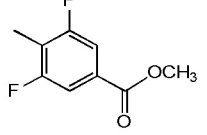

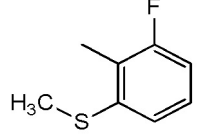

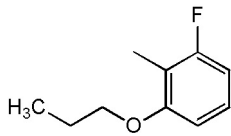
		X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
--	---	---	---	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

5	Пример 41	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
10	Пример 42	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
15	Пример 43	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
20	Пример 44	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
25	Пример 45	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
30	Пример 46	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
35	Пример 47	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
	Пример 48	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
	Пример 49	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
	Пример 50	одинарная	O	NH	OH	OH		-CH ₂ -	

[0648]



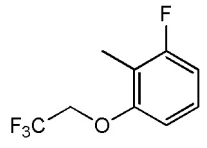

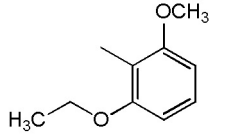
Таблица 6


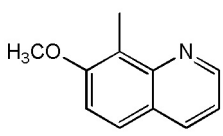

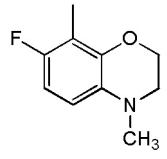

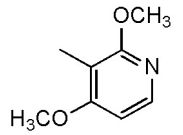

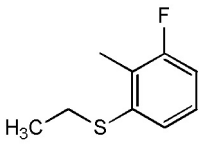

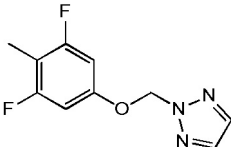

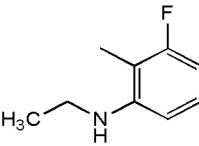

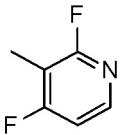

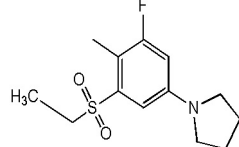
40			X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
45	Пример 51	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
	Пример 52	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	

5	Пример 53	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
10	Пример 54	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
15	Пример 55	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
20	Пример 56	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
25	Пример 57	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
30	Пример 58	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
35	Пример 59	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
40	Пример 60	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	

[0649]



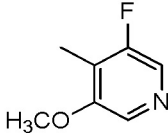

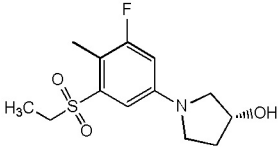
Таблица 7


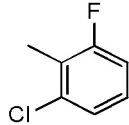

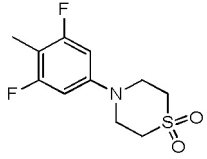

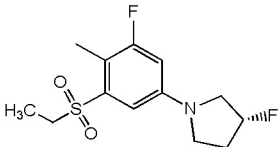

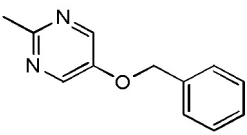

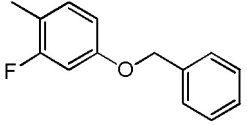

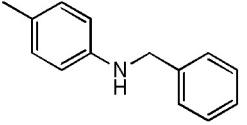

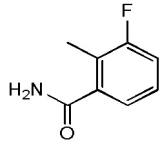

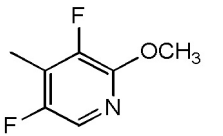
45			X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
50	Пример 61	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
55	Пример 62	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	

Пример 63	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 64	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 65	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 66	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 67	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 68	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 69	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 70	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	

[0650]



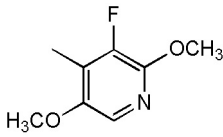

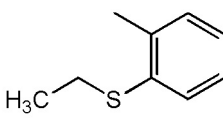

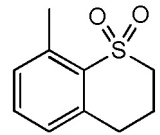
Таблица 8


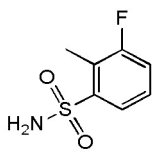

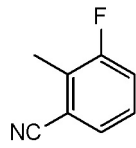

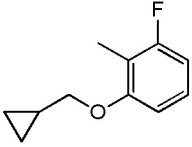

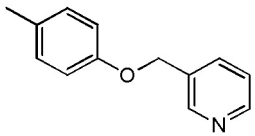

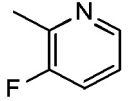

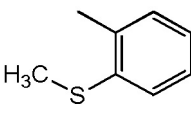

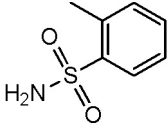
		X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Пример 71	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 72	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	

Пример 73	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 74	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 75	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 76	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 77	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 78	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 79	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 80	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	

[0651]



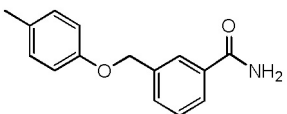

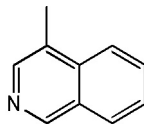

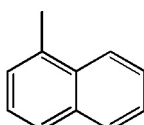

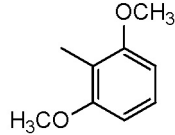
Таблица 9


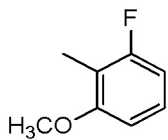

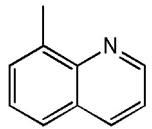

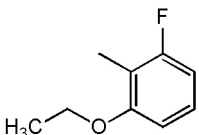

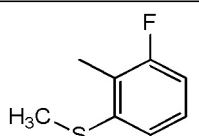

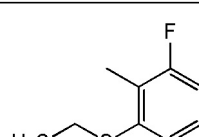

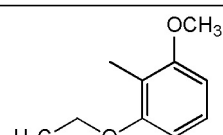
		X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Пример 81	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 82	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 83	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	

5	Пример 84	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
	Пример 85	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
10	Пример 86	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
15	Пример 87	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
20	Пример 88	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
	Пример 89	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
25	Пример 90	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	

[0652]



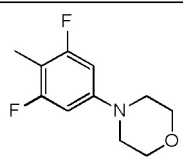

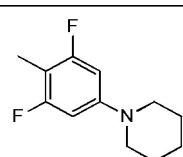

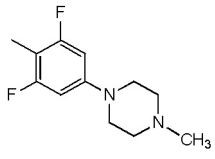
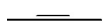
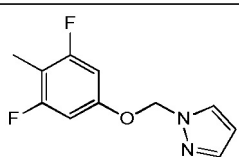
Таблица 10


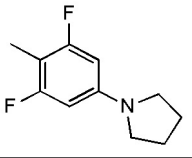

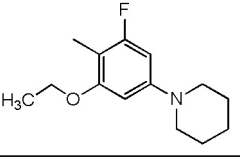

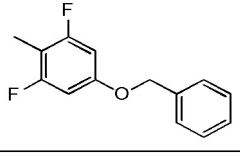

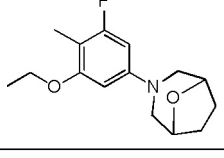

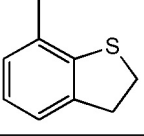

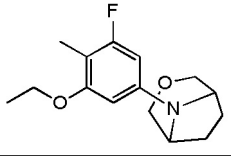
30			X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
	Пример 91	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
35	Пример 92	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
40	Пример 93	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
45	Пример 94	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	

Пример 95	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 96	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 97	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 98	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 99	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 100	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	

[0653]



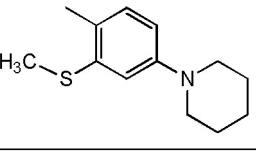

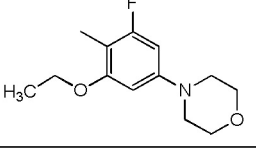

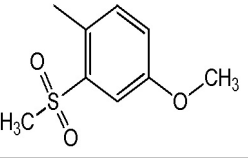

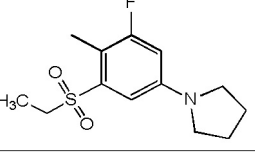
Таблица 11


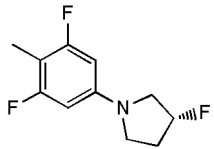

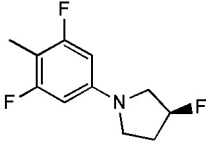

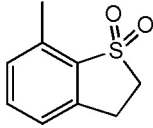

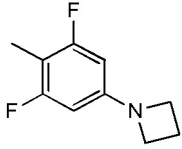

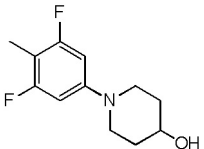

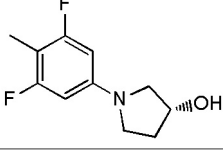
		X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Пример 101	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 102	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 103	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 104	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	

Пример 105	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 106	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 107	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 108	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 109	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 110	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	

[0654]



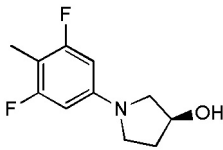

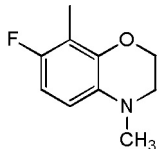

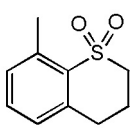

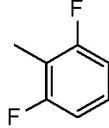
Таблица 12


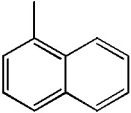
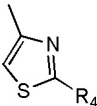
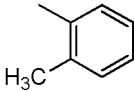

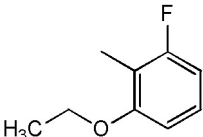

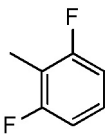

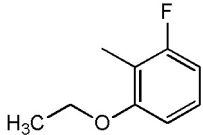

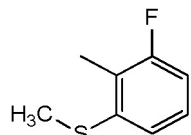
		X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Пример 111	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 112	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 113	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 114	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	

Пример 115	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 116	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 117	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 118	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 119	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 120	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	

[0655]



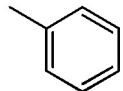

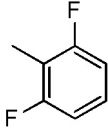

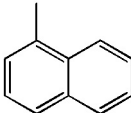

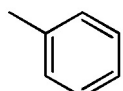
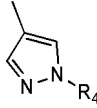
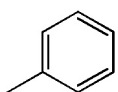
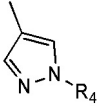
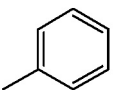
Таблица 13

		X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Пример 121	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 122	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 123	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 124	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	

Пример 125	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 126	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 127	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	
Пример 128	двойная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 129	двойная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 130	двойная	C	NH	OH	OH		связь	

[0656]

Таблица 14

		X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Пример 131	одинарная	O	O	OH	OH		связь	
Пример 132	одинарная	O	O	OH	OH		связь	
Пример 133	одинарная	O	O	OH	OH		связь	
Пример 134	одинарная	O	O	OH	H		связь	
Пример 135	одинарная	O	O	OH	H		-CH ₂ -	
Пример 136	одинарная	O	O	OH	OH		-CH ₂ -	

Пример 137	одинарная	O	O	OH	H		-CH ₂ -	
Пример 138	одинарная	C	O	OH	H		-CH ₂ -	
Пример 139	одинарная	O	O	OH	H		связь	
Пример 140	одинарная	O	NH	OH	OH		связь	

[0657]

Таблица 15

		X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Пример 141	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 142	одинарная	C	NH	OH	OH		связь	
Пример 143	одинарная	O	NH	OH	H		связь	

[0658]

Пример исследования 1: ингибиторная активность по отношению к конъюгированию Nedd8

Раствор очищенного NAE (гетеродимер APPBP1 и UBA3) готовят следующим образом. Область, соответствующая аминокислотам 1-534 белка APPBP1 человека (NCBI Reference Sequence number: NP_003896, полная длина: 534 аминокислоты), гена APPBP1 человека (NCBI Reference Sequence number: NM_003905) вставляется в pBacPAK9 (производится Clontech) с целью конструирования плазмиды pBacPAK9-APPBP1 для экспрессирования полноразмерного белка APPBP1, содержащего метку His и TEV протеаза-распознающую последовательность на N-окончании. Затем, область, соответствующая аминокислотам 1-463 белка UBA3 человека (NCBI Reference Sequence number: NP_003959, полная длина: 463 аминокислоты), гена UBA3 человека (NCBI Reference Sequence number: NM_003968) вставляется в pBacPAK9 с целью конструирования плазмиды pBacPAK9-UBA3 для экспрессирования полноразмерного белка UBA3. ДНК pBacPAK9-APPBP1 или pBacPAK9-UBA3 и BacPAK6 совместно трансфицируются в клетки насекомых (Sf9, производится Clontech) для продуцирования рекомбинантного бакуловируса, содержащего ген APPBP1 или UBA3. Рекомбинантный бакуловир с

геном APPBP1 смешивается с рекомбинантным бакуловирусом с геном UBA3, и полученную в результате смесь используют для инфицирования клеток Sf9. Клетки Sf9, инфицированные бакуловирусом, инкубируют при 28°C со встряхиванием в течение 72 часов в Grace's Insect Medium (производится Gibco), и собранные клетки суспендируют в лизирующем буфере (50 мМ Трис-HCl, 200 мМ NaCl и 10% глицерола (pH 7,4)), с последующей обработкой ультразвуком. Обработанный ультразвуком раствор клеток центрифугируют (40000 × g, в течение 30 минут) с получением супернатанта в качестве сырого экстракта. Сырой экстракт фракционируют на колонке HisTrap HP (производится GE Healthcare) и на колонке TALON Superflow (производится Clontech), с последующим добавлением TEV протеазы. Затем осуществляют реакцию отщепления His-метки при 4°C в течение ночи. Полученный в результате раствор подвергают воздействию хроматографии на колонке TALON Superflow, и собирают неадсорбированную фракцию. Эту фракцию наносят на препаративную колонку HiLoad 16/60 Superdex 75, уравновешенную с помощью 50 мМ Трис-HCl, 200 мМ NaCl и 10% глицерола (pH 7,4), и фракционируют. Фракцию, содержащую комплекс APPBP1/UBA3, концентрируют с получением очищенного раствора NAE. Указанную выше очистку осуществляют полностью при 4°C. Очищенный раствор NAE хранят при -80°C до использования.

[0659]

Раствор очищенного GST-UBC12 приготавливают следующим образом. Область, соответствующая аминокислотам 1-183 белка UBC12 человека (NCBI Reference Sequence number: NP_003960, полная длина: 183 аминокислоты), гена UBC12 человека (NCBI Reference Sequence number: NM_003969) вставляется в pGEX-4T-2 (производится GE Healthcare) с целью конструирования плазмиды pGEX-UBC12 для экспрессирования полноразмерного белка UBC12, содержащего метку GST на N-окончании. pGEX-UBC12 вводится в *Escherichia coli* (BL21 (DE3), производится Stratagene), с последующим культивированием при 37°C в течение 2 часов в присутствии 1 мМ изопропил-бета-D-тиогалактопиранозида (производится Sigma-Aldrich). Собранный *Escherichia coli* суспендируется в PBS, с последующей обработкой ультразвуком. Раствор клеток, обработанных ультразвуком, центрифугируют (40000 × g, в течение 5 минут) с получением супернатанта в виде сырого экстракта. Носитель Gluthatione Sepharose 4B (производится GE Healthcare) добавляется к сырому экстракту и элюируется с помощью 50 мМ Трис-HCl (pH 7,9), 150 мМ NaCl и 10 мМ раствора восстановленного глутатиона, с последующим диализом с помощью 50 мМ HEPES (pH 7,5) и 0,05% раствора BSA, с получением очищенного раствора GST-UBC12. Очищенный раствор GST-UBC12 разделяется на порции и хранится при -80°C до использования.

[0660]

Ингибиторная активность по отношению к конъюгированию Nedd8 измеряется с использованием системы для анализов AlphaScreen. Каждый раствор из раствора очищенного NAE и раствора GST-UBC12 разбавляют буфером для анализа (50 мМ HEPES (pH 7,5), 5 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 0,05% BSA) и добавляют в 384-луночный планшет (#3673, производится Corning), содержащий исследуемое соединение. После взаимодействия при комнатной температуре в течение 30 минут, к ним добавляют раствор, полученный посредством разбавления ATP и Biotin-Nedd8 (производится Boston Biochem) с помощью буфера для анализов, с последующим взаимодействием в течение 90 минут.

[0661]

Смесь для детектирования (50 мМ HEPES (pH 7,5), 0,05% BSA, 0,04 мг/мл шариков anti-GST Акцептор, 0,04 мг/мл шариков Streptavidin Donor) (#6760603M, производится

Perkin Elmer) добавляют в каждую лунку в таком же количестве, как и для реакционного раствора. Затем, после взаимодействия в темном месте при комнатной температуре в течение 1 часа, измеряют интенсивность флуоресценции с использованием устройства для считывания планшетов с множеством меток EnVision (производится Perkin Elmer).

- 5 Долю ингибирования неддирования (%), достигаемую с помощью соединения по настоящему изобретению, определяют с помощью уравнения ниже (уравнения А) с использованием сигнала флуоресценции группы, не содержащей исследуемого соединения, в качестве положительного контроля, и сигнала флуоресценции группы, не содержащей исследуемого соединения и АТР, в качестве отрицательного контроля.
- 10 Вычисляют концентрацию, при которой конъюгирование Nedd8 уменьшается при добавлении каждого соединения до 50% от контроля (IC₅₀ (мкМ)), и используют ее в качестве относительного показателя активности ингибирования конъюгирования Nedd8.

[0662]

Доля ингибирования (%) = $100 - (T - V) / (C - V) \times 100$ (уравнение А)

15 Т: Сигнал в лунке, в которую добавляют исследуемое соединение

С: Сигнал в лунке, в которую не добавляют исследуемое соединение

В: Сигнал в лунке, в которую не добавляют исследуемое соединение и АТР

Таблица 16, ниже, показывает результаты.

[0663]

20 Таблица 16

	IC50 (мкМ)		IC50 (мкМ)		IC50 (мкМ)		IC50 (мкМ)
Пример 1	≤0,0030	Пример 42	0,0043	Пример 75	≤0,0030	Пример 114	≤0,0030
Пример 2	0,0071	Пример 43	0,0076	Пример 76	0,0051	Пример 115	0,004
25 Пример 8	0,029	Пример 44	0,029	Пример 79	0,0032	Пример 116	0,0051
Пример 10	0,024	Пример 46	0,013	Пример 80	0,014	Пример 117	0,0043
Пример 11	0,0078	Пример 47	0,0093	Пример 81	0,0056	Пример 118	0,0068
Пример 16	0,0096	Пример 49	0,018	Пример 82	0,01	Пример 119	0,0042
Пример 17	0,0054	Пример 51	0,0035	Пример 83	0,019	Пример 120	0,0043
Пример 18	0,027	Пример 52	0,008	Пример 84	0,0097	Пример 121	0,0062
30 Пример 19	0,028	Пример 54	0,0045	Пример 86	0,0054	Пример 122	0,02
Пример 20	0,0091	Пример 55	≤0,0030	Пример 88	0,018	Пример 123	0,0091
Пример 21	0,015	Пример 56	0,0053	Пример 89	0,011	Пример 127	0,019
Пример 22	≤0,0030	Пример 57	0,0058	Пример 90	0,0056	Пример 128	0,0033
Пример 23	≤0,0030	Пример 58	≤0,0030	Пример 91	0,018	Пример 129	≤0,0030
35 Пример 24	≤0,0030	Пример 59	0,0085	Пример 94	0,021	Пример 130	0,004
Пример 25	0,0048	Пример 60	0,0085	Пример 95	0,013	Пример 131	≤0,0030
Пример 26	0,012	Пример 61	0,0038	Пример 96	0,0092	Пример 132	≤0,0030
Пример 29	0,0071	Пример 62	0,016	Пример 97	0,0088	Пример 133	0,025
Пример 30	0,027	Пример 63	0,011	Пример 98	0,0083	Пример 134	0,018
Пример 33	≤0,0030	Пример 64	0,0094	Пример 99	0,019	Пример 136	0,012
40 Пример 34	0,024	Пример 66	0,0071	Пример 101	0,0076	Пример 137	0,019
Пример 35	0,0041	Пример 67	0,0085	Пример 103	0,013	Пример 138	0,0065
Пример 37	0,011	Пример 69	0,015	Пример 104	0,0089	Пример 139	0,017
Пример 38	0,0035	Пример 70	0,013	Пример 106	0,028	Пример 142	0,009
Пример 39	≤0,0030	Пример 71	0,014	Пример 110	0,013	Пример 143	0,024
Пример 40	≤0,0030	Пример 72	0,0044	Пример 112	0,015	Сравн. пример	0,033
45 Пример 41	≤0,0030	Пример 74	≤0,0030	Пример 113	≤0,0030		

[0664]

Эти результаты показывают, что соединения по настоящему изобретению демонстрируют превосходнейшую ингибиторную активность по отношению к

конъюгированию Nedd8 по сравнению со Сравнительным примером.

[0665]

Пример исследования 2: ингибирование роста клеток 1

Способность исследуемых соединений к ингибированию роста клеток определяют посредством количественного определения АТФ от жизнеспособных клеток с

использованием CellTiter-GloTM Luminescent Cell Viability Assay (#G7573, производится Promega, Inc.). Линии клеток острой лимфобластной Т-клеточной лейкемии человека CCRF-CEM (продается Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. (в настоящее время Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.)) высевают в 96-луночный планшет (#165305, производится Thermo Scientific Nunc) при концентрации 1000 клеток/100 мкл среды на одну лунку.

Клетки культивируют в инкубаторе с 5% CO₂ при 37° в течение ночи, и к ним добавляют исследуемое соединение, с последующим культивированием в течение дополнительных

72 часов. Реагент CellTiter-GloTM Luminescent Cell Viability Assay в количестве, равном количеству среды, добавляют в каждую лунку, перемешивают в течение 5 минут на шейкере при условиях затенения, а затем оставляют стоять при комнатной температуре в течение примерно 30 минут. Интенсивность люминесценции измеряют с

использованием устройства для считывания микропланшетов (EnSpireTM Multimode Plate Reader, производится PerkinElmer Japan Co., Ltd.), и используют ее в качестве показателя количества жизнеспособных клеток в каждой лунке. Доля ингибирования роста клеток (%), достигаемая с помощью соединения по настоящему изобретению, определяется с помощью следующего уравнения (уравнения В) с использованием интенсивности люминесценции группы, не обработанной лекарственным средством (контрольной), в качестве контроля. Вычисляют концентрацию, при которой количество клеток уменьшается при добавлении каждого соединения до 50% от контроля (IC₅₀ (мкМ)).

[0666]

Доля ингибирования (%) = $(C - T) / C \times 100$ (уравнение В)

Т: интенсивность люминесценции в лунке, в которую добавляют исследуемое соединение

С: интенсивность люминесценции в лунке, в которую не добавляют исследуемое вещество

Таблица 17, ниже, показывает результаты.

[0667]

Таблица 17

	CCRF-CEM		CCRF-CEM
	IC50 (мкМ)		IC50 (мкМ)
Пример 1	0,0062	Пример 66	0,0043
Пример 24	0,0027	Пример 70	0,015
Пример 25	0,0017	Пример 71	0,045
Пример 29	0,004	Пример 72	0,088
Пример 31	0,6	Пример 73	0,071
Пример 32	2,5	Пример 74	0,16
Пример 33	0,037	Пример 83	0,056
Пример 34	0,0061	Пример 84	0,23
Пример 35	0,002	Пример 85	0,038
Пример 36	0,25	Пример 86	0,0055
Пример 37	0,006	Пример 97	0,0031
Пример 38	0,014	Пример 98	0,0073

Пример 39	0,0078	Пример 120	0,035
Пример 40	0,019	Пример 122	0,0088
Пример 43	0,0027	Пример 123	0,097
Пример 55	0,0022	Пример 129	0,0021
Пример 60	0,0051	Пример 130	0,0032
Пример 61	0,003	Пример 132	0,0018
Пример 64	0,0058	Сравн. пример	0,089

[0668]

Эти результаты показывают, что соединения по настоящему изобретению ингибируют рост линий клеток лейкемии человека CCRF-CEM.

[0669]

Пример исследования 3: ингибирование активности фермента карбонангидразы II

Ингибирование активности фермента карбонангидразы II измеряют посредством измерения эстеразной активности, при которой карбонангидраза II деградирует 4-нитрофенилацетат (4-NPA) (производится Sigma-Aldrich). Раствор очищенной карбонангидразы II (C6624, производится Sigma-Aldrich) разбавляют буфером для анализа (50 мМ Трис-HCl (pH 7,5)) до 100 нМ, и 50 мкл полученного в результате раствора добавляют в 96-луночный планшет (3695, производится Costar), содержащий 40 мкл исследуемого вещества. После взаимодействия при комнатной температуре в течение 10 минут, в каждую лунку добавляют 10 мкл 50 мМ раствора 4-NPA, с последующим инкубированием в течение 30 минут при комнатной температуре. 50 мМ раствор 4-NPA приготавливают посредством 10-кратного разбавления 500 мМ раствора 4-NPA, который приготавливают во время использования посредством растворения реакционного продукта в DMSO, с помощью буфера для анализа. Коэффициент поглощения на 405 нм измеряют с использованием устройства для считывания микропланшетов (SpectraMax 250, производится Molecular Devices). Уровень активности реакции ферментативного гидролиза сложного эфира вычисляют с использованием следующего уравнения (уравнения C) посредством вычитания коэффициента поглощения в лунке, в которую не добавляют карбонангидразу II.

[0670]

Доля ингибирования (%) = $100 - (T-B)/(C-B) \times 100$ (уравнение C)

T: Коэффициент поглощения в лунке, в которую добавляют исследуемое соединение

C: Коэффициент поглощения в лунке, в которую не добавляют исследуемое соединение

B: Коэффициент поглощения в лунке, в которую не добавляют исследуемое вещество и карбонангидразу II

Таблица 18, ниже, показывает результаты.

[0671]

Таблица 18

	IC50 (мкМ)		IC50 (мкМ)
Пример 1	>1,0	Пример 60	>1,0
Пример 2	>1,0	Пример 61	0,79
Пример 3	>1,0	Пример 64	>1,0
Пример 6	>1,0	Пример 66	>1,0
Пример 10	>1,0	Пример 86	>1,0
Пример 12	>1,0	Пример 88	>1,0
Пример 14	>1,0	Пример 97	0,18
Пример 24	0,4	Пример 98	>1,0
Пример 25	>1,0	Пример 120	>1,0
Пример 29	>1,0	Пример 122	>1,0

Пример 35	>1,0	Пример 126	0,26
Пример 36	>1,0	Пример 127	0,34
Пример 39	>1,0	Пример 129	>1,0
Пример 43	>1,0	Пример 130	>1,0
Пример 46	>1,0	Пример 134	>1,0
Пример 47	>1,0	Пример 136	0,031
Пример 49	>1,0	Пример 138	0,12
Пример 50	>1,0	Пример 139	0,41
Пример 52	>1,0	Пример 143	>1,0
Пример 55	>1,0	Сравн. пример	0,012

[0672]

Эти результаты подтверждают, что соединение Сравнительного примера демонстрирует активность ингибирования по отношению к карбонангидразе II, в то время как соединения Примеров демонстрируют значительно пониженную активность ингибирования.

[0673]

Пример исследования 4: ингибирование роста клеток 2

Способность исследуемых соединений к ингибированию роста клеток определяют, как в Примере исследования 2, за исключением того, что линии клеток, планшет для культивирования и количество клеток, высеваемых на одну лунку, являются такими, как показано в Таблице 19. В качестве планшета для культивирования используют 384-луночный планшет (#3571, производится Corning).

[0674]

Таблица 20, ниже, показывает результаты.

[0675]

Таблица 19

Наименование клеток	Происхождение	Полученный от	Планшет	Высеваемое количество (на 1 лунку) (клеток/мкл среды)
HCT116	рак толстой кишки	ATCC	384 лунки	250 клеток/20 мкл
Capan-1	рак поджелудочной железы	ATCC	384 лунки	500 клеток/20 мкл
A-427	рак легких	ATCC	384 лунки	250 клеток/20 мкл
MDA-MB-453	рак молочной железы	ATCC	384 лунки	500 клеток/20 мкл
LNCaP, FGC	рак предстательной железы	Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. (в настоящее время Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.)	384 лунки	500 клеток/20 мкл
SJCRH30	остеосаркома и саркома мягких тканей	ATCC	384 лунки	250 клеток/20 мкл
U266B1	множественная миелома	ATCC	384 лунки	3000 клеток/20 мкл
A-431	рак кожи	ATCC	384 лунки	400 клеток/20 мкл
MV-4-11	острая лейкемия	ATCC	384 лунки	400 клеток/20 мкл
DB	В-клеточная лимфома	ATCC	384 лунки	1500 клеток/20 мкл

[0676]

Таблица 20

	HCT116	Capan-1	A-427	MDA-MB-453	LNCaP/FGC
Примеры	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)
1	0,016	0,73	0,022	0,46	0,65
25	0,0064	0,38	0,0054	0,48	0,5
55	0,012	0,87	0,007	0,094	0,26
130	0,012	0,21	0,0064	0,032	0,46
29	0,014	0,56	0,049	0,64	0,28
122	0,018	0,89	0,022	0,076	0,51

64	0,014	1,2	0,091	0,14	0,68
Сравн. пример	0,089	1,5	0,18	1,9	0,41

	SJCRH30	U266B1	A-431	MV-4-11	DB
Примеры	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)
1	>10	0,11	0,73	0,021	0,26
25	5,1	0,22	0,12	0,011	0,12
55	0,55	0,031	0,48	0,0067	0,061
130	0,17	0,024	0,16	0,025	0,13
29	6,6	0,42	0,56	0,02	0,15
122	0,13	0,27	1,6	0,038	0,12
64	0,56	0,11	0,71	0,032	0,11
Сравн. пример	>10	1,4	0,75	0,11	0,56

[0677]

В соответствии с указанными выше результатами, эти соединения по настоящему изобретению ингибируют рост линии клеток HCT116 рака толстой кишки человека, линии клеток Саран-1 рака поджелудочной железы человека, линии клеток A-427 рака легких человека, линии клеток MDA-MB-453 рака молочной железы человека, линии клеток LNCAP.FGC рака предстательной железы человека, линии клеток SJCRH30 остеосаркомы и саркомы мягких тканей человека, линии клеток U266B1 множественной миеломы человека, линии клеток A-431 рака кожи человека, линии клеток MV-4-11 острой лейкемии человека и линии клеток DB диффузной В-крупноклеточной лимфомы человека.

[0678]

Пример исследования 5: Противоопухолевое воздействие на клетки опухолей, трансплантированные мышам, 1

Линии клеток HCT-116 рака толстой кишки человека промывают в PBS и суспендируют при концентрации 4×10^7 клеток/мл. 0,1 мл этой суспензии клеток имплантируют подкожно в правую половину груди мышам BALB/cAJcl-nu/nu возрастом 6 недель (производится CLEA Japan, Inc.).

[0679]

Измеряют длину и ширину имплантируемой опухоли, и массу тела. Объем опухоли (TV) вычисляют с использованием следующего уравнения (уравнения D).

[0680]

$TV (мм^3) = (длина \times ширина^2) / 2$, где единица длины и ширины представляет собой мм (уравнение D).

Когда TV достигает 100-300 мм³, животные приписываются к каждой группе в соответствии с процедурой стратифицированной рандомизации. Этот день считается днем 1, TV на в этот день считается TV1, и масса тела в этот день считается BW1.

[0681]

Отвешивается необходимое количество исследуемого соединения для приготовления раствора для введения. Соединение Примера 1 вводится внутривенно в количестве 5 мл на 1 кг массы тела в дни 1, 4, 8 и 11, и соединение Сравнительного примера вводится внутривенно в количестве 10 мл на 1 кг массы тела в дни 1, 4, 8, и 11.

[0682]

После этого, длину и ширину опухоли, и массу тела (BW_n) в день n в течение некоторого времени таким же способом, и вычисляют TV_n для каждой мыши. После этого вычисляют относительный объем опухоли (RTV_n) на основе TV_n каждой мыши с использованием следующего уравнения (уравнения E); величину лечение/контроль

(T/C) (%) вычисляют на основе среднего RTV_n для каждой группы введения лекарственного средства с использованием следующего уравнения (уравнения F); и вычисляют долю изменения массы тела (BWC_n) с использованием следующего уравнения (уравнения G).

[0683]

$RTV_n = TV_n / TV_1$ (уравнение E)

$T/C_n (\%) = (\text{среднее значение RTV для каждой группы введения лекарственного средства в последний день исследования}) / (\text{среднее значение RTV контрольной группы в последний день исследования}) \times 100$ (уравнение F)

$BWC_n (\%) = BW_n - BW_1$ (уравнение G)

Фигуры 1 и 2, и Таблица 21, ниже, показывают результаты.

[0684]

Таблица 21

Группа	Доза (мг/кг/день)	День введения	Количество мышей	T/C15 (%)	BWC15 (%) Среднее значение ± SD
Контроль	-	-	5	100	1,5 ± 3,7
Сравн. пример	120	1, 4, 8, 11	5	36	-14,3 ± 5,1
Пример 1	50	1, 4, 8, 11	5	23	-11,8 ± 4,7

[0685]

Сравнение RTV15 с использованием критерия Дуннетта показывает, что RTV соединения Примера и соединения Сравнительного примера значительно ниже, чем для контроля. Кроме того, сравнение с использованием t-критерия Аспина-Уэлча показывает, что RTV для Примера 1 значительно ниже, чем для Сравнительного примера. Изменение массы тела находится на приемлемом уровне по сравнению с контролем.

[0686]

Эти результаты подтверждают превосходное воздействие ингибирования роста опухоли этого соединения по настоящему изобретению на опухоли человека.

[0687]

Пример исследования 6: Противоопухолевое воздействие на клетки опухоли, трансплантированные мышам, 2

Воздействие ингибирования роста опухоли на опухоли человека оцениваются, как в Примере исследования 5, за исключением того, что используется гидрохлоридное соединение, полученное в Примере 55, и животные приписываются к каждой группе в соответствии с процедурой стратифицированной рандомизации, когда TV достигает 100-200 мм³.

[0688]

Фигуры 3 и 4, и следующая таблица (Таблица 22) показывают результаты.

[0689]

Таблица 22

Группа	Доза (мг/кг/день)	День введения	Количество мышей	T/C15 (%)	BWC15 (%) Среднее значение ± SD
Контроль	-	-	5	100	0,9 ± 4,9
Сравн. пример	120	1, 4, 8, 11	5	51	-8,4 ± 3,2
Пример 55	50	1, 4, 8, 11	5	26	-11,0 ± 9,6

[0690]

Сравнение RTV15 с использованием критерия Дуннетта показывает, что RTV соединения Примера и соединения Сравнительного примера значительно ниже, чем

для контроля. Кроме того, сравнение с использованием t-критерия Аспина-Уэлча показывает, что RTV для Примера 1 значительно ниже, чем для Сравнительного примера. Изменение массы тела находится на приемлемом уровне по сравнению с контролем.

[0691]

Эти результаты подтверждают превосходное воздействие ингибирования роста опухоли для этого соединения по настоящему изобретению на опухоли человека.

[0692]

Пример исследования 7: Противоопухолевое воздействие на клетки опухоли, трансплантированные мышам, 3

Воздействие ингибирования роста опухоли на опухоли человека оцениваются, как в Примере исследования 5, за исключением того, что используется гидрохлоридное соединение, полученное в Примере 122, гидрохлоридное соединение (Пример 64) и линии клеток CCRF-CEM острой лимфобластной лейкемии (ALL) человека, и животные приписываются к каждой группе в соответствии с процедурой стратифицированной рандомизации, когда TV достигает 140-380 мм³.

[0693]

На этот раз, линии клеток промывают в PBS, и суспендируют в 50% PBS и 50% матриксе базальной мембраны Matrigel (#356237; производится BD Biosciences) при концентрации 1×10^8 клеток/мл. 0,1 мл этой суспензии клеток подкожно имплантируют в правую половину груди мышам BALB/cAJcl-nu/nu возрастом 6 недель (голые мыши) (производится CLEA Japan, Inc.). Гидрохлоридное соединение (Пример 122) вводят внутривенно в количестве 5 мл на 1 кг массы тела в дни 1 и 8, и гидрохлоридное соединение (Пример 133) вводят внутривенно в количестве 5 мл на 1 кг массы тела в дни 1 и 8. Раствор для введения Сравнительного примера вводят внутривенно в количестве 5 мл на 1 кг массы тела в дни 1, 4, 8 и 11.

[0694]

Фигуры 5 и 6, и Таблица 23, ниже, показывают результаты.

[0695]

Таблица 23

Группа	Доза (мг/кг/день)	День введения	Количество мышей	T/C15 (%)	BWC15 (%) Среднее значение \pm SD
Контроль	-	-	5	100	7,8 \pm 3,2
Сравн. пример	120	1,4,8, 11	5	47	6,1 \pm 2,6
Пример 64	50	1, 8	5	8	4,1 \pm 1,6
Пример 122	50	1,8	5	6	6,0 \pm 4,5

[0696]

Сравнение RTV Примеров 120 и 133 осуществляют с использованием критерия Дуннетта в день 15. Результаты показывают, что RTV Примеров 120 и 133 в день 15 значительно ниже, чем для контроля. Изменение массы тела является почти таким же, как для контроля.

[0697]

Эти результаты подтверждают, что эти соединения Примеров демонстрируют противоопухолевое воздействие.

[0698]

Сравнение RTV15 с использованием критерия Дуннетта показывает, что RTV соединения Примера и соединения Сравнительного примера значительно ниже, чем для контроля. Кроме того, RTV соединений Примеров 122 и 64 сравнивают с RTV

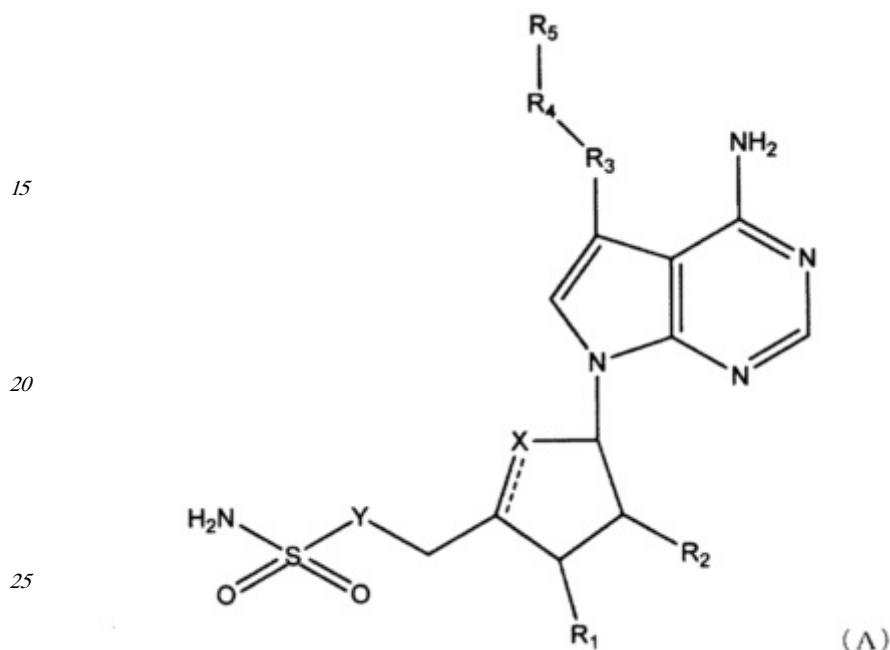
соединения Сравнительного примера с использованием критерия Дуннетта. Результаты показывают, что RTV Примера 122 и Примера 64 значительно ниже, чем для Сравнительного примера.

[0699]

5 Эти результаты подтверждают превосходные ингибиторные воздействия соединений по настоящему изобретению на рост опухолей человека.

(57) Формула изобретения

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представленная Формулой (A):



где:

представляет собой одинарную или двойную связь;

X представляет собой -O- или -CH=;

Y представляет собой -NH- или -O-;

R₁ представляет собой атом водорода или гидроксидную группу;

35 R₂ представляет собой атом водорода или гидроксигруппу;

R₃ представляет собой этиниленовую группу или 5-членную моноциклическую гетероариленовую группу, содержащую один-два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S и O;

40 R₄ представляет собой связь, метиленовую группу или C3-C7 циклоалкилиденую группу;

R₅ представляет собой C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу, C6-C10 ненасыщенную циклоалкильную группу, выбранную из фенила, нафтила, инданила, которая может содержать одну или несколько групп R₆, или 5-6-членную

45 моноциклическую или 9-10-членную бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, которая содержит один-три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп R₆;

R₆ представляет собой

атом галогена,
гидрокси группу,
циано группу,

5 С1-Сбалкильную группу, которая может содержать одну фенокси группу в качестве заместителей,

карбамоильную группу,

С1-Сбалкоксихарбонильную группу,

6-членную моноциклическую или бициклическую ненасыщенную

10 гетероциклоалкильную группу, содержащую один гетероатом N,

4-6-членную моноциклическую или 8-членную бициклическую насыщенную гетероциклоалкильную группу, которая содержит один-четыре гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, гидрокси группу, карбоксильную группу или

15 С1-С6 алкильную группу в качестве заместителей,

аминогруппу,

моно- или ди-(С1-С4алкил)амино группу, которая может содержать одну гидрокси группу или фенильную группу в качестве заместителей,

С1-С6 алкокси группу, которая может содержать одну или несколько групп,

20 выбранных из атома галогена, С3-С7 насыщенной циклоалкильной группы, или 5-членной моноциклической ненасыщенной гетероциклоалкильной группы, содержащей один-три гетероатома N,

бензилокси группу, которая может содержать одну или несколько карбамоильных групп в качестве заместителей,

25 С1-Сбалкилтио группу,

С1-Сбалкилсульфонильную группу или

аминосульфонильную группу,

когда присутствуют две или более групп R₆, R₆ из этого множества могут быть одинаковыми или различными.

30 2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, в котором, в формуле (A), R₁ представляет собой гидрокси группу;

R₃ представляет собой этиниленовую группу или 5-членную моноциклическую гетероариленовую группу, содержащую 2 гетероатома по меньшей мере одного вида, 35 выбранных из группы, состоящей из N, S и O; и

когда R₆ присутствует, R₆ представляет собой атом галогена; гидрокси группу; циано группу; С1-Сбалкильную группу, которая может содержать одну феноксигруппу в качестве заместителей; карбамоильную группу; С1-Сбалкоксихарбонильную группу; 6-членную моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную 40 группу, содержащую один гетероатом N; 4-6-членную моноциклическую или 8-членную бициклическую насыщенную гетероциклоалкильную группу, которая содержит один-четыре гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп, выбранных из атома галогена, гидрокси группы, карбоксильной группы, или С1-С6 алкильной группы в качестве заместителей;

45 аминогруппу; моно- или ди-(С1-С4алкил)амино группу, которая может содержать одну или несколько гидроксигрупп или фенильных групп в качестве заместителей; С1-Сбалкокси группу, которая может содержать одну или несколько групп, выбранных из атома галогена, С3-С7 насыщенной циклоалкильной группы, или 5-членную

моноциклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую два-три гетероатома N; бензилокси группу, которая может содержать одну или несколько карбамоильных групп в качестве заместителей; C1-C4 алкилтиогруппу; C1-C4 алкилсульфонильную группу; или аминосульфонильную группу (когда присутствуют две или более групп R₆, R₆ из этого множества могут быть одинаковыми или различными).

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 2, в котором, в формуле (A), R₁ представляет собой гидроксигруппу;

R₃ представляет собой этиниленовую группу или 5-членную моноциклическую гетероариленовую группу, содержащую 2 гетероатома, по меньшей мере, одного вида, выбранных из группы, состоящей из N, S и O; и

когда R₆ присутствует, R₆ представляет собой атом фтора; атом хлора; гидроксигруппу; циано группу; C1-C6 алкильную группу, которая может содержать одну феноксигруппу в качестве заместителей; карбамоильную группу; C1-C6 алкоксикарбонильную группу; пиридинильную группу; азетидинильную группу; гидроксиазетидинильную группу; тиоморфолинийную группу; диоксидтиоморфолинийную группу; метилпиперазинильную группу; гидроксипиридинильную группу; оксопиридинильную группу; пиперидинильную группу; гидроксипирролидинильную группу; оксопирролидинильную группу; пирролидинильную группу; карбоксилпирролидинильную группу; фторпирролидинильную группу; морфолинийную группу; 9-окса-3-азабицикло[3,3,1]нонан-3-ильную группу; 3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ильную группу; аминогруппу; метиламино группу; этиламино группу; изопропиламино группу; гидроксиэтиламино группу; диметиламино группу; фенилметиламино группу; C1-C6 алкокси группу, которая может содержать одну или несколько групп, выбранных из атома галогена, C3-C7 насыщенной циклоалкильной группы, или 5-членную моноциклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую два-три гетероатома N; бензилокси группу, которая может содержать одну или несколько карбамоильных групп в качестве заместителей; C1-C4 алкилтио группу; C1-C4 алкилсульфонильную группу или аминосульфонильную группу (когда присутствуют две или более групп R₆, R₆ из этого множества могут быть одинаковыми или различными).

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пп.1-3, в котором, в формуле (A), R₁ представляет собой гидроксигруппу;

R₂ представляет собой гидроксигруппу;

R₃ представляет собой этиниленовую группу;

R₄ представляет собой связь;

R₅ представляет собой C6-C10 ненасыщенную циклоалкильную группу, выбранную из фенила, нафтила, индирила, которая может содержать одну или несколько групп R₆; или 5-6-членную моноциклическую или 9-10-членную бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, которая содержит один-три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп R₆; и

R₆ представляет собой атом фтора; атом хлора; гидроксигруппу; циано группу; метильную группу; 3-фторпирролидинильную группу; морфолинийную группу;

тиоморфолинильную группу; 3-гидроксиазетидинильную группу; азетидинильную группу; амино группу; N-метиламино группу; C1-C6 алкокси группу, которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена или C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу в качестве заместителя; либо C1-C4 алкилтио группу (когда присутствуют две или более групп R₆, R₆ из этого множества могут быть одинаковыми или различными).

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пп.1-4, в котором, в формуле (A), Y представляет собой -NH-;

R₁ представляет собой гидроксигруппу;

R₂ представляет собой гидроксигруппу;

R₃ представляет собой этиниленовую группу;

R₄ представляет собой связь;

R₅ представляет собой фенильную группу или нафтильную группу, которая может содержать одну или несколько групп R₆; или 5-6-членную моноциклическую или 9-10-членную бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, которая содержит один-три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп R₆;

R₆ представляет собой атом фтора; метильную группу; 3-фторпирролидинил; 3-гидроксиазетидинил; азетидинил; амино группу; N-метиламино группу; C1-C6 алкокси группу, которая может содержать одну или несколько циклопропильных групп; или C1-C4 алкилтио группу (когда присутствуют две или более групп R₆, R₆ из этого множества могут быть одинаковыми или различными).

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-5, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из группы, состоящей из:

4-амино-5-[2-(2,6-дифтор-фенил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина;

4-амино-5-[2-(4-амино-2,6-дифтор-фенил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина;

4-амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-(метиламино)фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина;

4-амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина;

4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-этокси-4,6-дифтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидина;

4-амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина;

4-амино-5-[2-[4-(азетидин-1-ил)-2,6-дифтор-фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-циклопентил]пирроло[2,3-d]пиримидина;

4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-этокси-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиримидина;

4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]

тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-фтор-6-пропокси-фенил)этинил]пирроло[2,3-d] пириимидина;

8-[2-[4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил] тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пириимидин-5-ил]этинил]-7-фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазина;

4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил] тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-этилсульфанил-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d] пириимидина;

4-амино-5-[2-[2-(циклопропилметокси)-6-фтор-фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d] пириимидина;

4-амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]-5-[2-(2-фтор-6-метилсульфанил-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пириимидина;

8-[2-[4-амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклопентил]пирроло[2,3-d]пириимидин-5-ил]этинил]-7-фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазина;

4-амино-7-[(1R,4R,5S)-4,5-дигидрокси-3-[(сульфамоиламино)метил]циклопент-2-ен-1-ил]-5-[2-(2-этокси-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пириимидина и

4-амино-7-[(1R,4R,5S)-4,5-дигидрокси-3-[(сульфамоиламино)метил]циклопент-2-ен-1-ил]-5-[2-(2-фтор-6-метилсульфанил-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пириимидина; и соли этих соединений.

7. Ингибитор NAE, представляющий собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-6 в качестве активного ингредиента.

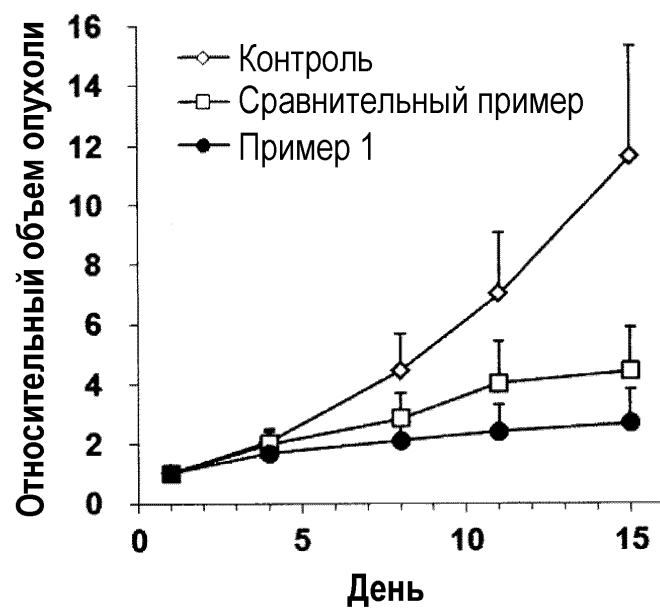
8. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами ингибитора NAE (Nedd β активирующий фермент), содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-6.

9. Противоопухолевый агент, представляющий собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-6.

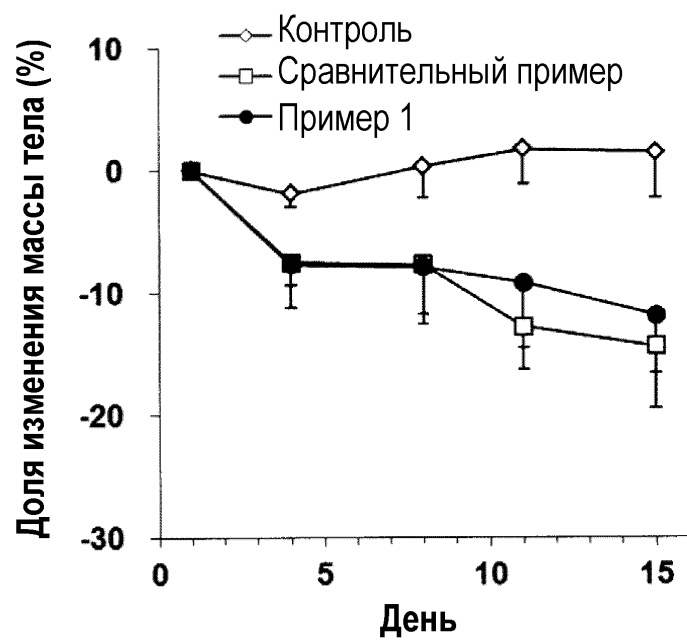
537950

1/3

ФИГ. 1

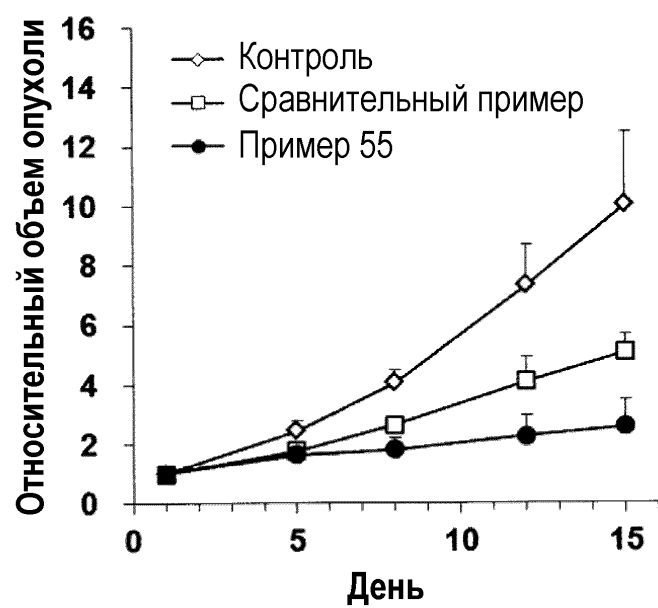


ФИГ. 2

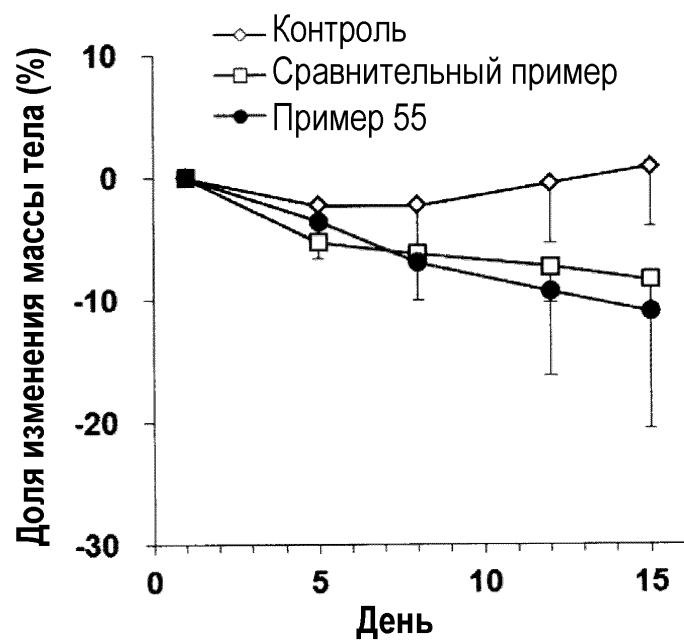


2/3

ФИГ. 3

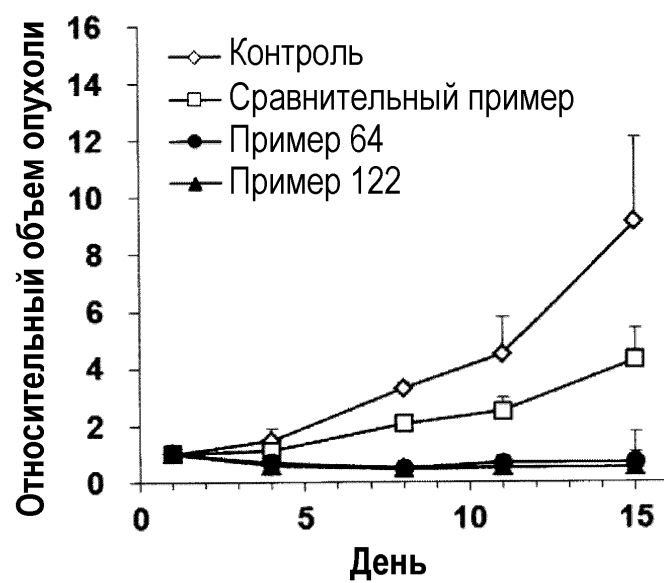


ФИГ. 4



3/3

ФИГ. 5



ФИГ. 6

