



(51) МПК  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

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 Fanfrl&iacute;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.)

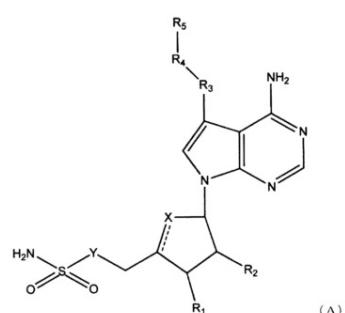
2 6 5 8 0 0 8

C 2

(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 (Nedd $\beta$  активирующий фермент).  
 Соединения могут найти применение в качестве  
 противоопухолевого агента. В Формуле (A)



R U 2 6 5 8 0 0 8 C 2

представляет собой одинарную или двойную связь; X представляет собой -O- или -CH=; Y представляет собой -NH- или -O-; R<sub>1</sub> представляет собой атом водорода или гидрокси группу; R<sub>2</sub> представляет собой атом водорода или гидрокси группу; R<sub>3</sub> представляет собой этиленовую группу или 5-членную моноциклическую гетероариленовую группу, содержащую один-два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S и O; R<sub>4</sub> представляет собой связь, метиленовую группу или C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкилиденовую группу; R<sub>5</sub> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> насыщенную циклоалкильную группу, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> ненасыщенную циклоалкильную группу, выбранную из фенила, нафтила, инданила, которая может содержать одну или несколько групп R<sub>6</sub>, 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 R<sub>6</sub>; R<sub>6</sub> представляет собой атом галогена, гидрокси группу, циано группу, C<sub>1</sub>-Сбалкильную группу, которая может содержать одну фенокси группу в качестве заместителей, карбамоильную группу, C<sub>1</sub>-

Сбалкооксикарбонильную 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, гидрокси группу, карбоксильную группу или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную группу в качестве заместителей, амино группу,mono- или ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)амино группу, которая может содержать одну гидрокси группу или фенильную группу в качестве заместителей, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси группу, которая может содержать одну или несколько групп, выбранных из атома галогена, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 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, C<sub>1</sub>-Сбалкилтио группу, C<sub>1</sub>-Сбалкилсульфонильную группу или аминосульфонильную группу, когда присутствуют две или более групп R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> 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.

C 2  
2 6 5 8 0 0 8  
R U



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

FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

## (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:  
24.06.2015

Registration 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)

R 2  
C 8  
0 0  
0 0  
8 0  
5 8  
2 6  
U 2

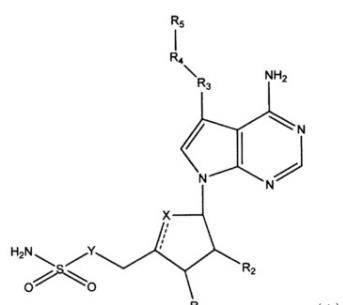
R 2  
2 6 5 8 0 0 8  
C 2

(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 (Nedd $\beta$  activating enzyme). In the Formula (A)



R U 2 6 5 8 0 0 8 C 2

is a single or double bond; X is -O- or -CH=; Y is -NH- or -O-; R<sub>1</sub> is a hydrogen atom or a hydroxy group; R<sub>2</sub> is a hydrogen atom or a hydroxy group; R<sub>3</sub> 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; R<sub>4</sub> is a bond, a methylene group or a C3-C7 cycloalkylidene group; R<sub>5</sub> 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 R<sub>6</sub>, 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 R<sub>6</sub>; R<sub>6</sub> 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 R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> 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

R U

2 6 5 8 0 0 8

C 2

Область техники, к которой относится изобретение  
[0001]

**Перекрестная ссылка на родственные заявки**

Настоящая заявка испрашивает приоритет описания заявки на патент Японии №

- 5 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 пирролопирамидиновому соединению или к его соли и к фармацевтической композиции, содержащей пирролопирамидиновое соединение, в частности, к профилактическому
- 10 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 15 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).

20 [0003]

- Nedd8, один из видов Ubl, активируется с помощью гетеродимера APPBP1-UBA3, который представляет собой Nedd8-активирующий фермент (NAE), ATP-зависимым образом. Активированный Nedd8 впоследствии переносится на E2 (Ubc12), а затем добавляется к ряду целевых белков, называемых куллинами. Конъюгирование Nedd8 25 с целевым белком называется неддилированием. Неддилирование 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 30 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 Iк-В (Непатентные документы 2 и 3). Более конкретно, NAE вносит вклад в рост и выживание клеток опухолей посредством облегчения убиквитинирования 35 и деградации с помощью протеасомы группы белков субстрата CRL посредством активирования Nedd8.

[0004]

- Благодаря физиологической функции NAE, ингибитор NAE обладает характерным 40 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)-3 $\alpha$ -гидрокси-4 $\alpha$ -(сульфамоилоксиметил)-цикlopентил]-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-амин (упоминаемый далее как "MLN4924"), и тому подобное, известны в качестве 45 соединения, которое ингибирует Nedd8-активирующую функцию NAE (Патентный документ 1). MLN4924 представляет собой соединение, имеющее пирролопирамидиновый скелет, и оно отличается тем, что содержит замещенную амино группу в 4-положении. MLN4924 вызывает аккумуляцию групп белков - субстратов CRL посредством

ингибиравания неддилорования, вызывая тем самым приостановку клеточного роста и апоптоз (Непатентный документ 4). В настоящее время, является продвинутой разработка MLN4924 в качестве противоопухолевого агента (Патентный документ 2); и, в дополнение к применению одного только MLN4924, осуществляются также

5 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

10 MLN4924 (Непатентный документ 6). Кроме того, поскольку MLN4924 ингибирирует 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

15 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

20 Патентные документы  
[0005]  
Патентный документ 1: Международная публикация № WO2006084281  
Патентный документ 2: Международная публикация № WO2012061551  
Непатентные документы  
25 [0006]  
Непатентный документ 1: Nature Rev Mol Cell Biol, 2009, 10 (5): 319-31  
Непатентный документ 2: Genes & Cancer, 20101; 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  
30 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

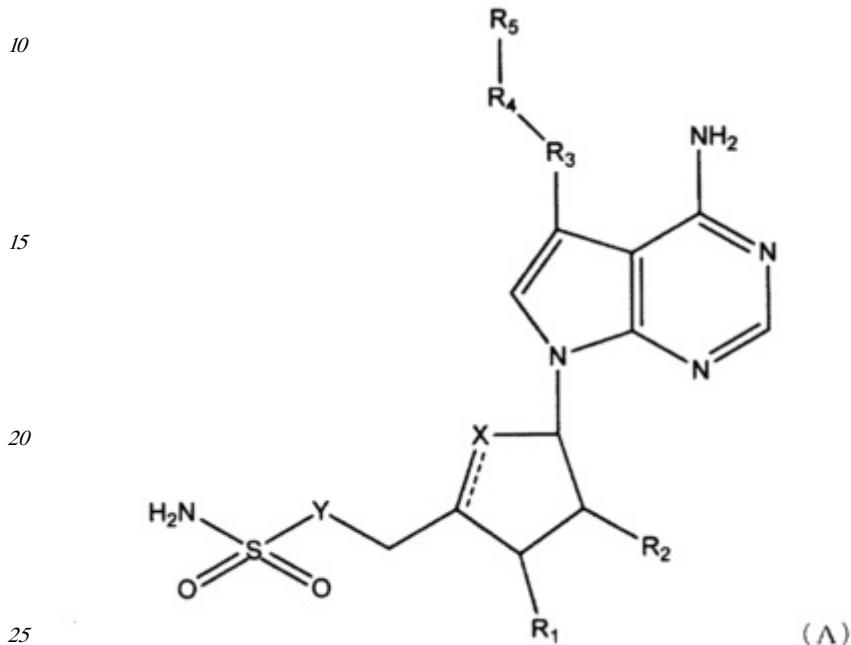
35 Техническая проблема  
[0007]  
Целью настоящего изобретения является создание нового пирролопirimидинового соединения или его соли, обладающей ингибиторным воздействием на NAE, воздействием ингибиравания клеточного роста и ослабленной активностью ингибиравания  
40 карбонангидразы II. Другой целью 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

45 [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 5 того, авторы обнаружили, что соединение или его соль имеют ослабленную активность ингибирования карбонангиразы II. С помощью этих данных авторы осуществили настоящее изобретение.

[0009]



[0010]

где:

[0011]

30

-----

[0012]

представляет собой одинарную или двойную связь;

Х представляет собой  $-O-$ ,  $-CH_2-$ , или  $-CH=$ ;

Y представляет собой  $-NH-$  или  $-O-$ ;

35  $R_1$  представляет собой атом водорода, атом фтора, гидрокси группу, циано группу или амино группу;

$R_2$  представляет собой атом водорода, атом фтора, гидрокси группу, циано группу или амино группу;

40  $R_3$  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 циклоалкилиденовую 45 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<sub>6</sub>, 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<sub>6</sub>;

5 R<sub>6</sub> представляет собой

атом галогена,  
гидрокси группу,  
циано группу,

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

карбамоильную группу,  
C1-C6 алcoxикарбонильную группу,

15 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,

20 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,

25 C1-C6 алcoxис 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,

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

C1-C6 алкилтио группу,

C1-C6 алкилсульфонильную группу или

аминосульфонильную группу,

35 когда присутствуют две или более групп R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> из этого множества могут быть одинаковыми или различными.

#### Преимущественные воздействия изобретения

[0013]

Настоящее изобретение предлагает новое соединение или его соль, представленную 40 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. 45 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 ингибиравания роста соединения, полученного в

5 Примере 1 на НСТ-116.

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

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

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

Фиг.5 показывает воздействие ингибиравания роста соединения, полученного в Примерах 122 и 64 на ССРФ-СЕМ.

15 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 (А).

[0017]

20 В формуле (А), "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 тетрагидрофениленовую группу. Фениленовая группа или нафтиленовая группа 25 является предпочтительной.

[0018]

25 В формуле (А), "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, 30 тиениленовую группу, фуриленовую группу, пирролиленовую группу, оксазолиленовую группу, изоксазолиленовую группу, изотиазолиленовую группу, тиадиазолиленовую группу, триазолиленовую группу, тетразолиленовую группу, пиридиленовую группу, пиразиленовую группу, пиридиниленовую группу, пиридинилиленовую группу, индолиленовую группу, изоиндолиленовую группу, индазолиленовую группу, триазолопиридиленовую группу, бензимидазолиленовую группу, бензоксазолиленовую группу, бензотиазолиленовую группу, бензотиениленовую группу, бензофураниленовую группу, 35 пуриниленовую группу, хинолиленовую группу, изохинолиленовую группу, хиназолиниленовую группу, хиноксалиленовую группу, метилендиоксифениленовую группу, этилендиоксифениленовую группу, дигидробензофураниленовую группу, бензоксазиниленовую группу, дигидробензоксазиниленовую группу, хроманиленовую группу, тиохроманиленовую группу, 1,1-диокситиохроманиленовую группу, 40 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.

5 [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]

10

Циклопропилиденовая группа(

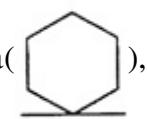
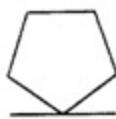


), циклобутилиденовая группа(



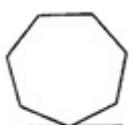
15

цикlopентилиденовая группа(



), циклогексилиденовая группа(

20 циклогептилиденовая группа(



20

[0021]

Предпочтительные примеры включают циклопропилиденовую группу.

[0022]

25

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]

30

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.

35

[0024]

В формуле (A), C3-C7 насыщенная циклоалкильная группа в определении "C3-C7 ненасыщенной циклоалкильной группы", которая может содержать одну или несколько групп R<sub>6</sub>", представленная как R<sub>5</sub>, относится к циклической насыщенной углеводородной группе, содержащей 3-7 атомов углерода. Примеры включают циклопропильную группу, циклобутильную группу, цикlopентильную группу, циклогексильную и циклогептильную группу. Предпочтительные примеры включают циклогексильную группу.

[0025]

40

В формуле (A), C6-C10 ненасыщенная циклоалкильная группа в определении "C6-

45

C10 ненасыщенной циклоалкильной группы, которая может содержать одну или несколько групп R<sub>6</sub>", представленная как R<sub>5</sub>, 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  $R_6$ ", представленной как  $R_5$ , 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, метилендиоксифенильную группу, этилендиоксифенильную группу, бензофуранильную группу, дигидробензофуранильную группу, бензимидазолильную группу, бензооксазолильную группу, бензотиазолильную группу, пуринильную группу, хинолильную группу, изохинолильную группу, хиназолинильную группу, хиноксалинильную группу, 1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ильную группу, 2,3-дигидро-1,4-бензоксазино группу, 1,1-диоксо-3,4-дигидро-2Н-тиохромен-8-ильную группу, 2,3-дигидробензотиофен-7-ильную группу и 1,1-диоксо-20 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, 1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ильную группу, 2,3-дигидро-1,4-бензоксазино группу, 1,1-диоксо-3,4-дигидро-2Н-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  $R_6$ , 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  $R_6$ , относится к линейной или разветвленной алкильной группе, содержащей 1-6 атомов углерода. Примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил. Метил является 40 предпочтительным.

[0029]

В формуле (A), C1-C6 алcoxси группа в определении "C1-C6 алcoxси 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  $R_6$ , относится к линейной или разветвленной алcoxи 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

5 предпочтительными.

[0030]

В формуле (A), атом галогена в определении "C1-C6 алcoxи группы, которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу, либо моноциклическую или бициклическую ненасыщенную

10 гетероциклоалкильную группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, в качестве заместителя", представлена как  $R_6$ , относится к галогенам, перечисленным выше, и предпочтительно представляет собой атом фтора. Количество замещенных галогенов составляет от 1 до 3, предпочтительно, составляет 2 или 3.

15 [0031]

В формуле (A), C3-C7 насыщенная циклоалкильная группа в определении "C1-C6 алcoxи группы, которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу, либо моноциклическую или бициклическую ненасыщенную

20 гетероциклоалкильную группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, в качестве заместителя", представлена как  $R_6$ , относится к насыщенной циклоалкильной группе, содержащей 3-7 атомов углерода. Примеры включают циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу и

25 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 алcoxи группы, которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу, либо моноциклическую или бициклическую ненасыщенную

30 гетероциклоалкильную группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, в качестве заместителя", представлена как  $R_6$ , 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

35 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

40 групп предпочтительно составляет 1.

[0033]

В формуле (A), предпочтительные примеры в определении "C1-C6 алcoxи 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 R<sub>6</sub>, включают метокси группу, дифторметокси группу,

<sup>5</sup> трифторметокси группу, циклопропилметокси группу, 3-пиридилилметокси группу, пиразол-1-илметокси группу, этокси группу, 2,2,2-трифторметокси группу, н-пропокси группу и изопропокси группу.

[0034]

<sup>10</sup> В формуле (A), предпочтительные примеры в определении "бензилокси группы, которая может содержать одну или несколько карбамоильных групп в качестве заместителей", представленной как R<sub>6</sub>, включают бензилокси группу и 3-карбамоилбензилокси группу.

[0035]

<sup>15</sup> 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 гидрокси групп или фенильных групп в качестве заместителей", представленная как R<sub>6</sub>, относится, среди указанных выше C1-C6 алкильных групп, к амино группе монозамещенной или дизамещенной C1-C4 алкильной группой. Примеры включают метиламино группу, 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]

<sup>25</sup> В формуле (A), в определении "моно- или ди-(C1-C4 алкил)амино группы, которая может содержать одну или несколько гидрокси групп или фенильных групп в качестве заместителей", представленной как R<sub>6</sub>, эта группа предпочтительно представляет собой метиламино группу, этиламино группу, изопропиламино группу, гидроксиэтиламино группу, диметиламино группу или фенилметиламино группу (бензиламино группу).

[0037]

<sup>30</sup> В формуле (A), "C1-C6 алcoxикарбонильная группа", представленная как R<sub>6</sub>, относится к карбонильной группе, замещенной указанной выше алcoxис группой. Примеры включают метоксикарбонильную группу, этоксикарбонильную группу, н-пропоксикарбонильную группу, изопропоксикарбонильную группу, 1-метилпропоксикарбонильную группу, н-бутоксикарбонильную группу, изобутилпроксикарбонильную группу, трет-бутилпроксикарбонильную группу, 2-метилбутилпроксикарбонильную группу, неопентилоксикарбонильную группу и пентан-2-илоксикарбонильную группу. Метоксикарбонильная группа является предпочтительной.

[0038]

<sup>40</sup> 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 R<sub>6</sub>, 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

5 может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, гидрокси группу, карбоксильную группу, либо C1-C6 алкильную группу, в качестве заместителей", представленной как R<sub>6</sub>, включают азетидинильную группу, пирролидинильную группу, пиперидинильную группу, 2-оксо-1-пирролидинильную группу, 4-оксо-1-

10 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

15 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-

20 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, гидрокси группу, карбоксильную группу, либо C1-C6 алкильную группу, в качестве заместителей", представленной как R<sub>6</sub>, 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, гидрокси группу, карбоксильную группу, либо C1-C6 алкильную группу, в качестве заместителей", представленной как R<sub>6</sub>, 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, гидрокси группу, карбоксильную группу, либо C1-C6 алкильную группу, в качестве заместителей", представленной как R<sub>6</sub>, включают азетидинильную группу, 3-гидроксиазетидин-1-ильную группу, пирролидинильную группу, 3-фторпирролидин-1-ильную группу, 3-гидроксипирролидин-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-метил пиперазин-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]

<sup>5</sup> В формуле (A), "C1-C6 алкилтио группу", представленная как R<sub>6</sub>, 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]

<sup>10</sup> В формуле (A), "C1-C6 алкилсульфонильная группа" представленная как R<sub>6</sub>, 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]

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

[0046]

R<sub>1</sub> в формуле (A) представляет собой атом водорода, атом фтора, гидрокси группу, циано группу или амино группу, предпочтительно, водород, атом фтора или гидрокси группу, более предпочтительно, гидрокси группу.

[0047]

<sup>20</sup> R<sub>2</sub> в формуле (A) представляет собой атом водорода, атом фтора, гидрокси группу, циано группу или амино группу, предпочтительно водород, атом фтора или гидрокси группу, более предпочтительно, водород или гидрокси группу, особенно предпочтительно, гидрокси группу.

[0048]

<sup>25</sup> R<sub>3</sub> 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]

R<sub>4</sub> в формуле (A) предпочтительно представляет собой связь.

[0050]

<sup>30</sup> R<sub>5</sub> в формуле (A) предпочтительно представляет собой C3-C7 ненасыщенную циклоалкильную группу, которая может содержать одну или несколько групп R<sub>6</sub>, C6-C10 ненасыщенную циклоалкильную группу, которая может содержать одну или несколько групп R<sub>6</sub>, 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<sub>6</sub>.

<sup>35</sup> Более предпочтительно, R<sub>5</sub> представляет собой фенильную группу или нафтильную группу, которая может быть замещенной одной или несколькими группами R<sub>6</sub>, 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<sub>6</sub>.

<sup>40</sup> Более предпочтительно, R<sub>5</sub> представляет собой ненасыщенную гетероциклоалкильную группу или фенильную группу, которая может быть замещенной одной или несколькими

группами R<sub>6</sub>, особенно предпочтительно, фенильную группу, тиенильную группу, пиридильную группу, пиразильную группу, хинолильную группу, изохинолильную группу, 1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ильную группу, 2,3-дигидро-1,4-бензоксазино группу, 1,1-диоксо-3,4-дигидро-2Н-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 R<sub>6</sub>.

## [0051]

Когда R<sub>5</sub> представляет собой ненасыщенную гетероциклоалкильную группу, R<sub>5</sub> предпочтительно представляет собой 2,3-дигидро-1,4-бензоксазинильную группу, 3,4-дигидро-2Н-тиохромен-8-ильную группу, 2,3-дигидробензотиофен-7-ильную группу или что-либо подобное, более предпочтительно, 2,3-дигидро-1,4-бензоксазинильную группу. Ненасыщенные гетероциклоалкильные группы, перечисленные выше, могут быть замещенными одной или несколькими группами R<sub>6</sub>.

## [0052]

Когда R<sub>5</sub> содержит R<sub>6</sub>, количество R<sub>6</sub> составляет, например, 1-5, предпочтительно, 1-3.

## [0053]

Когда R<sub>5</sub> содержит одну или несколько групп R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> представляет собой одну группу из:

(i-1) галогена,

(i-2) гидрокси группы,

(i-3) циано группы,

(i-4) C1-C6 алкильной группы, которая может содержать одну или несколько фенокси групп в качестве заместителей,

(i-5) карбамоильной группы,

(i-6) C1-C6 алcoxикарбонильной 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, гидрокси группу, карбоксильную группу, либо C1-C6 алкильную группу, в качестве заместителей,

(i-9) амино группы,

(i-10) моно- или ди-(C1-C4 алкил)амино группы, которая может содержать одну или несколько гидрокси групп или фенильных групп в качестве заместителей,

(i-11) C1-6 алcoxи 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,

(i-12) бензилокси группы, которая может содержать одну или несколько

карбамоильных групп в качестве заместителей,

(i-13) C1-C6 алкилтио группы,

(i-14) C1-C6 алкилсульфонильной группы,

(i-15) аминосульфонильной группы.

[0054]

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

- 5 (ii-1) галогена,  
(ii-2) гидрокси группы,  
(ii-3) циано группы,  
(ii-4) C1-C6 алкильной группы, которая может содержать одну или несколько фенокси групп в качестве заместителей,

10 (ii-5) карбамоильной группы,  
(ii-6) C1-C6 алcoxикарбонильной 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,

- 15 (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, гидрокси группу, карбоксильную группу, либо C1-C6 алкильную группу, в качестве заместителя,

- (ii-9) амино группы,

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

(ii-11) C1-6 алcoxи 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 25 меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, в качестве заместителя,

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

- 30 (ii-13) C1-C4 алкилтио группы,  
(ii-14) C1-C4 алкилсульфонильной группы или  
(ii-15) аминосульфонильной группы.

[0055]

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

35 (iii-1) фтора, хлора,  
(iii-2) гидрокси группы,  
(iii-3) циано группы,  
(iii-4) C1-C6 алкильной группы, которая может содержать одну или несколько фенокси групп в качестве заместителей,

- 40 (iii-5) карбамоильной группы,  
(iii-6) C1-C6 алcoxикарбонильной группы,  
(iii-7) пиридинильной группы,  
(iii-8) азетидинильной группы, гидроксиазетидинильной группы, тиоморфолинильной

45 группы, диоксидтиоморфолинильной группы, метилпиперазинильной группы, гидроксипиридинильной группы, оксопиридинильной группы, пиперидинильной группы, гидроксипирролидинильной группы, оксопирролидинильной группы, пирролидинильной группы, карбоксипирролидинильной группы, фторпирролидинильной группы, морфолинильной 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 алcoxси 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,

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) аминосульфонильной группы.

15 [0056]

Когда R<sub>5</sub> содержит одну или несколько групп R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> в формуле (A), более предпочтительно, представляет собой одну группу из:

(iv-1) фтора, хлора,

(iv-2) гидрокси группы,

20 (iv-3) циано группы,

(iv-5) метильной группы,

(iv-7) 3-фторпирролидинильной группы, морфолинильной группы,

тиоморфолинильной группы, 3-гидроксиазетидинильной группы, азетидинильной группы,

25 (iv-9) амино группы,

(iv-10) метиламино группы,

(iv-11) C1-C6 алcoxси 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<sub>5</sub> содержит одну или несколько групп R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> в формуле (A), более предпочтительно, представляет собой одну группу из:

(v-1) фтора,

35 (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 алcoxси группы, которая может содержать одну или несколько циклопропильных групп, или

(v-13) C1-C4 алкилтио группы.

[0058]

Когда присутствуют две или более групп R<sub>6</sub>, в этом множестве, R<sub>6</sub> могут быть одинаковыми или различными.

[0059]

Соединение, представленное Формулой (A), предпочтительно представляет собой

соединение, имеющее высокую активность ингибиования 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.

5 [0060]

Соединение, представленное Формулой (A), предпочтительно представляет собой соединение, имеющее высокую активность ингибиования 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.

10 [0061]

Соединение, представленное Формулой (A), предпочтительно представляет собой соединение, имеющее слабую активность ингибиования фермента по отношению к карбонангидразе II, и указанная активность может, как правило, исследоваться с помощью известного способа. Более предпочтительно, соединение, представленное 20 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 25  $IC_{50}$  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 гидрокси группу;

30  $R_2$  представляет собой атом водорода, атом фтора или гидрокси группу и

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

35 [0063]

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

$R_1$  представляет собой гидрокси группу;

$R_2$  представляет собой атом водорода или гидрокси группу;

40  $R_3$  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 R<sub>6</sub>;

R<sub>6</sub> представляет собой

атом галогена,

5 гидрокси группу,

циано группу,

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

карбамоильную группу,

10 C1-C6 алcoxикарбонильную группу,

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

15monoциклическую 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 заместителей,

амино группу,

20моно- или ди-(C1-C4 алкил)амино группу, которая может содержать одну или несколько гидрокси групп или фенильных групп,

25C1-6 алcoxи группу, 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,

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

30C1-C4 алкилтио группу,

C1-C4 алкилсульфонильную группу или

аминосульфонильную группу,

(когда присутствуют две или более групп R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> из этого множества могут быть одинаковыми или различными), или его соль.

[0064]

35Более предпочтительные примеры соединения по настоящему изобретению включают соединение, в котором, в формуле (A), R<sub>1</sub> представляет собой гидрокси группу;

R<sub>2</sub> представляет собой атом водорода или гидрокси группу;

40R<sub>3</sub> 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;

45R<sub>5</sub> представляет собой C3-C7 ненасыщенную циклоалкильную группу, которая может содержать одну или несколько групп R<sub>6</sub>; C6-C10 ненасыщенную циклоалкильную группу, которая может содержать одну или несколько групп R<sub>6</sub>; 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<sub>6</sub>;

R<sub>6</sub> представляет собой атом фтора, хлора, гидрокси группу, циано группу,

- С1-С6 алкильную группу, которая может содержать одну или несколько фенокси групп в качестве заместителей,
- карбамоильную группу, С1-С6 алcoxикарбонильную группу,
- пиридинильную группу, которая может содержать, по меньшей мере, один
- 5 заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена, гидрокси группы и С1-С4 алкильной группы,
- насыщенную гетероциклоалкильную группу, выбранную из группы, состоящей из азетидинильной группы, гидроксиазетидинильной группы, тиоморфолинильной группы, диоксидтиоморфолинильной группы, метилпиперазинильной группы,
- 10 гидроксипептидинильной группы, оксопептидинильной группы, пиперидинильной группы, гидроксипирролидинильной группы, оксопирролидинильной группы, пирролидинильной группы, карбоксипирролидинильной группы, фторпирролидинильной группы и морфолинильной группы, амино группы, метиламино группы, этиламино группы, изопропиламино группы, гидроксиэтиламино 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,
- С1-С6 алcoxси группу, которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, С3-С7 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 С1-С4 алкилтио группу,
- С1-С4 алкилсульфонильную группу или
- аминосульфонильную группу
- (когда присутствуют две или более групп R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> 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),
- R<sub>1</sub> представляет собой гидрокси группу;
- 35 R<sub>2</sub> представляет собой гидрокси группу;
- R<sub>3</sub> представляет собой этиниленовую группу;
- R<sub>4</sub> представляет собой связь;
- R<sub>5</sub> представляет собой С6-С10 ненасыщенную циклоалкильную группу, которая может содержать одну или несколько групп R<sub>6</sub>, 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 R<sub>6</sub>; и
- R<sub>6</sub> представляет собой
- 45 атом фтора,
- атом хлора,
- гидрокси группу,
- циано группу,

метильную группу,

3-фторпирролидинильную группу,

морфолинильную группу,

тиоморфолинильную группу,

5 3-гидроксиазетидинильную группу,

азетидинильную группу,

амино группу,

метиламино группу,

C1-C6 алcoxи группу, которая может содержать одну или несколько групп, либо

10 атом галогена, C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу, либо

C1-C4 алкилтио группу, в качестве заместителей,

(когда присутствуют две или более групп R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> из этого множества могут быть

одинаковыми или различными), или его соль.

[0066]

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

R<sub>1</sub> представляет собой гидрокси группу;

R<sub>2</sub> представляет собой гидрокси группу;

20 R<sub>3</sub> представляет собой этиниленовую группу;

R<sub>4</sub> представляет собой связь;

R<sub>5</sub> представляет собой фенильную группу или нафтильную группу, содержащую одну или несколько групп R<sub>6</sub>, или

25 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<sub>6</sub>; и R<sub>6</sub> представляет собой

атом фтора,

30 метильную группу,

3-фторпирролидинил,

3-гидроксиазетидинил,

азетидинил,

амино группу,

35 метиламино группу,

C1-C6 алcoxи группу, которая может содержать циклопропильную группу, или

C1-C4 алкилтио группу

(когда присутствуют две или более групп R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> 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]пирамидин;

45 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]пирамидин;

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]

пирамидин;

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]пирамидин;

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

6 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]

10 пирамидин;

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

8 4-амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)

15 -3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]  
пирамидин;

9 4-амино-5-[2-[4-(азетидин-1-ил)-2,6-дифтор-фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-  
дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-циклогептил]пирроло[2,3-d]пирамидин;

10 4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]

15 тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-этокси-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пирамидин;

16 4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]

20 тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-фтор-6-пропокси-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пирамидин;

21 4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]

25 тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-[2-фтор-6-(2,2,2-трифтор этокси)фенил]этинил]пирроло

[2,3-d]пирамидин;

26 8-[2-[4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]

27 тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пирамидин-5-ил]этинил]-7-фтор-4-метил-2,3-  
дигидро-1,4-бензоксазин;

28 4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]

30 тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2-этилсульфанил-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]  
пирамидин;

31 4-амино-5-[2-[2-(циклогептилметокси)-6-фтор-фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-  
дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]  
пирамидин;

35 4-амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклогептил]

-5-[2-(2-этокси-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пирамидин;

36 4-амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]циклогептил]

-5-[2-(2-фтор-6-метилсульфанил-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пирамидин;

37 8-[2-[4-амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]

40 циклогептил]пирроло[2,3-d]пирамидин-5-ил]этинил]-7-фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-  
бензоксазин;

41 4-амино-7-[(1R,4R,5S)-4,5-дигидрокси-3-[(сульфамоиламино)метил]циклогепт-2-ен-  
1-ил]-5-[2-(2-этокси-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пирамидин;

42 4-амино-7-[(1R,4R,5S)-4,5-дигидрокси-3-[(сульфамоиламино)метил]циклогепт-2-ен-

45 1-ил]-5-[2-(2-фтор-6-метилсульфанил-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пирамидин;

46 [(2R,3S,4R,5R)-5-[4-амино-5-[2-(2,6-дифтор фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пирамидин-  
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]пиrimидин;
- 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]пиrimидин;
- 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]пиrimидин;
- 10 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]пиrimидин;
- 14 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]пиrimидин;
- 15 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]цикlopентил]пирроло[2,3-d]пиrimидин;
- 19 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]пиrimидин;
- 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]пиrimидин;
- 24 8-[2-[4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиrimидин-5-ил]этинил]-7-фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин;
- 25 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]пиrimидин;
- 29 4-амино-5-[2-[2-(цикlopопилметокси)-6-фтор-фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиrimидин;
- 33 4-амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]-5-[2-(2-фтор-6-метилсульфанил-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиrimидин;
- 37 8-[2-[4-амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]пирроло[2,3-d]пиrimидин-5-ил]этинил]-7-фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин;
- 41 4-амино-7-[(1R,4R,5S)-4,5-дигидрокси-3-[(сульфамоиламино)метил]цикlopент-2-ен-1-ил]-5-[2-(2-этокси-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиrimидин;
- 45 4-амино-7-[(1R,4R,5S)-4,5-дигидрокси-3-[(сульфамоиламино)метил]цикlopент-2-ен-1-ил]-5-[2-(2-фтор-6-метилсульфанил-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиrimидин и соли этих соединений.

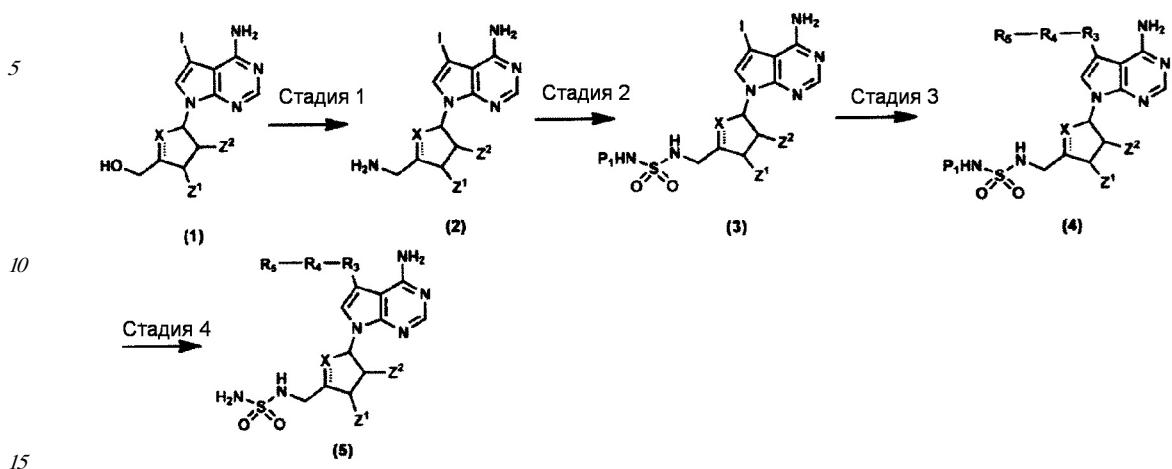
[0068]

Ниже описывается способ получения соединения по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены, например, с помощью 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<sup>1</sup> и Z<sup>2</sup> являются одинаковыми или различными, и каждый из них представляет собой атом водорода, атом фтора, гидрокси группу, амино группу, циано группу или их защитную группу.

P<sub>1</sub> представляет собой защитную группу для амино группы.

R<sub>3</sub> представляет собой виниловую группу, этиниловую группу, C6-C14 ариленовую группу или моноциклическую или бициклическую гетероариловую группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O.

R<sub>4</sub> представляет собой одинарную связь, метиленовую группу или C3-C7 циклоалкилиден.

R<sub>5</sub> представляет собой C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу, которая может быть замещенной одной или несколькими группами R<sub>6</sub>;

C6-C10 ненасыщенную циклоалкильную группу, которая может быть замещенной одной или несколькими группами R<sub>6</sub>; 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<sub>6</sub>.

R<sub>6</sub> 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 алcoxикарбонильную группу;

C4-C7 ненасыщенную циклоалкильную группу, которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена, гидрокси группу, 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, гидрокси группу, оксо группу, карбоксильную группу, диоксидную группу или C1-C6

5 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, содержащую одну или несколько групп, либо атом галогена,

10 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;

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

15 C1-C4 алкилтио группу;

C1-C4 алкилсульфонильную группу или аминосульфонильную группу.

когда присутствуют две или более групп R<sub>6</sub>, из этого множества R<sub>6</sub> могут быть одинаковыми или различными.

20 [0072]



25 [0073]

представляет собой -O-, -CH<sub>2</sub>- или =CH.

Стадия 1

Эта стадия дает Соединение (2) с использованием соединения, представленного Формулой (1) (в настоящем описании, соединение, представленное Формулой (1), может 30 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 нуклеофилла и с последующей реакцией снятия защиты.

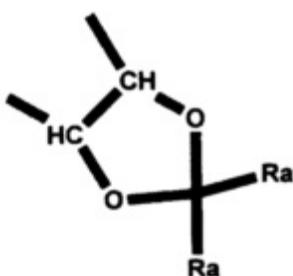
[0074]

35 В Соединении (1), когда Z<sup>1</sup> и/или Z<sup>2</sup> представляют собой защитную группу для гидрокси группы, примеры защитной группы включают диметилацеталевую группу, бензилиденациеталевую группу, бензоильную группу и трет-бутилдиметилсилилокси группу. Z<sup>1</sup> и Z<sup>2</sup> могут образовывать структуру, приведенную ниже, или что-либо

40 подобное,

[0075]

45



[0076]

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

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

15 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.

20 [0078]

Примеры сложных эфиров азодикарбоновой кислоты, используемых для реакции Мицунобу, включают диэтилазодикарбоксилат и дизопропилазодикарбоксилат. 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).

25 [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]

30 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]

40 Удаление фталимидной группы может осуществляться с использованием выделенного фталимидного промежуточного соединения или с помощью непосредственного использования реакционного раствораМицунобу, 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-диметоксистан, 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 сульфамоил, с Соединением (2).

[0084]

Реагент, вводящий сульфамоил, может быть получен от коммерческих поставщиков, или он может быть получен с помощью известного способа с использованием, например, сульфамоилхлорида, 1-аза-4-азониабицикло[2.2.2]октан-4-илсульфонил(трет-бутоксикарбонил)азанида или чего-либо подобного. Количество используемого реагента, вводящего сульфамоил, 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, дизопропилэтамин, 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-диметоксистан, 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.

[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 R<sub>3</sub> содержит алкиниленовую группу, может быть получено посредством реакции связывания (по Соногашира), с использованием Соединения (3) и соединения: H-C≡C-R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub> (где R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> являются такими, как определено выше).

[0090]

В этом случае, соединение: H-C≡C-R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub> (где R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> 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,

5 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

10 использования на этой стадии включают палладиевые катализаторы (например, палладий ацетат, трис(дibenзилиденакетон)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,

15 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

20 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

25 добавляться основание. Примеры оснований включают органические основания, такие как триэтиламин, дизопропилэтиламин, пиридин, лютидин, коллидин, 4-диметиламинопиридин, трет-бутират калия, трет-бутират натрия, метоксид натрия, этоксид натрия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия,

30 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 дизопропилэтиламин. Количество используемого основания, как правило, составляет от 0,1 до 50 моль, а предпочтительно, от 1 до 20 моль, на моль Соединения (4).

35 [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 ксиол), нитрилы (например, ацетонитрил), простые эфиры (например, диметоксиэтан,

40 тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, и тому подобное), спирты (например, метанол, этанол, и тому подобное), аprotонные полярные растворители (например, диметилформамид, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамид, 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

45 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]

<sup>5</sup> 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]

<sup>10</sup> 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]

<sup>15</sup> 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).

[0099]

<sup>20</sup> Примеры растворителя включают углеводороды (например, бензол, толуол, и ксиол), нитрилы (например, ацетонитрил), простые эфиры (например, диметоксиэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, и тому подобное), спирты (например, метанол, этанол, и тому подобное), аprotонные полярные растворители (например, диметилформамид, 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]

<sup>30</sup> 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 <sup>35</sup> 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, трифтормуксусную кислоту, серную кислоту, метансульфоновую кислоту, <sup>40</sup> 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 <sup>45</sup> отрицательно на реакцию. Примеры растворителя включают спирты (например, метанол), углеводороды (например, бензол, толуол, и ксиол), галогенированные углеводороды (например, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, и тому подобное), нитрилы (например, ацетонитрил), простые эфиры (например, диметоксиэтан, тетрагидрофуран, и тому подобное), аprotонные 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.

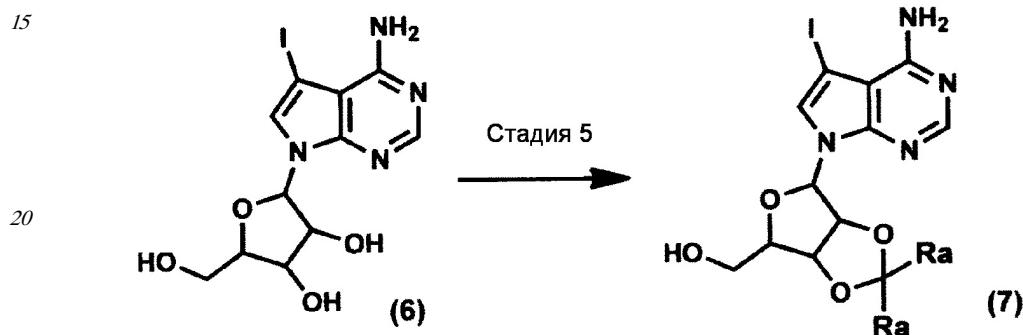
5 [0102]

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 гидрокси группы, может быть получено с помощью Способа получения В, ниже.

10 [0103]

Способ получения В

[0104]



25 [0105]

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

Стадия 5

30 Эта стадия дает Соединение (7) посредством защиты двух гидрокси групп среди гидрокси групп Соединения (6). Примеры защитные реагенты 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).

35 [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.

40 [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).

45 [0108]

Примеры растворителя включают ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксизетан, 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.

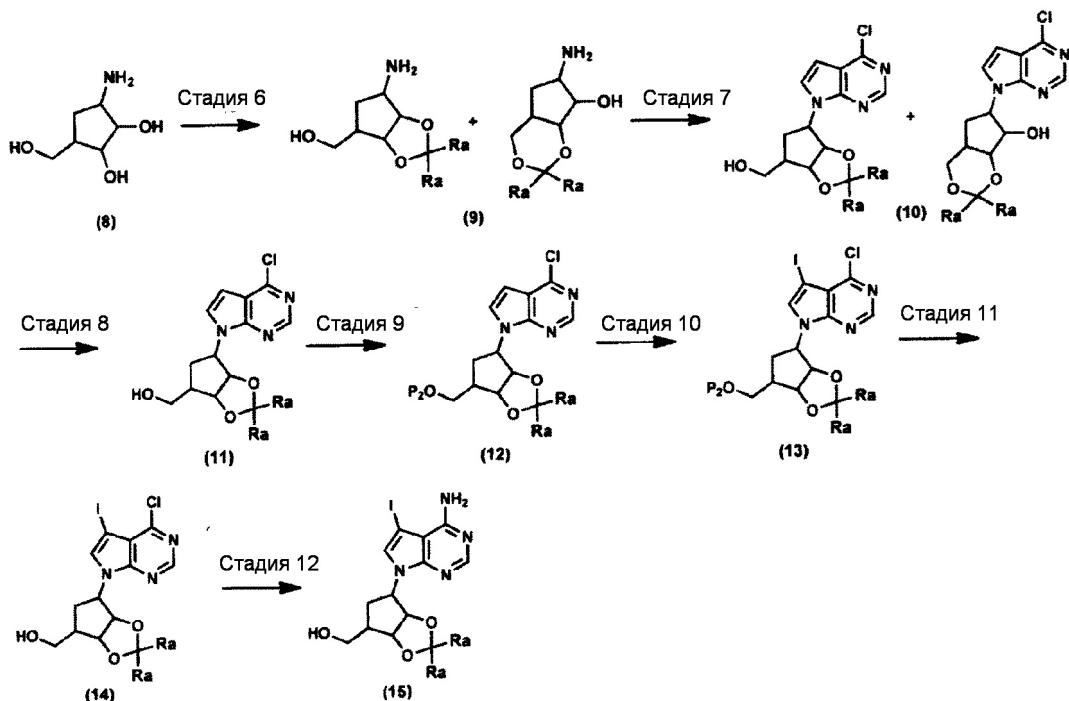
[0109]

Кроме того, Соединение (15), в котором Z<sup>1</sup> и Z<sup>2</sup> в формуле 1 представляет собой конкретную защитную группу для гидрокси группы, может быть получено с помощью Способа получения С, ниже.

[0110]

Способ получения С

[0111]



[0112]

где P<sub>2</sub> представляет собой защитную группу для гидрокси группы. Группа Ra является такой, как определено выше.

Стадия 6

Эта стадия дает Соединение (9) посредством защиты двух гидрокси групп среди гидрокси групп 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 пирролопиридиновое соединение, посредством взаимодействия смеси изомеров Соединения (9) и 2-(4,6-дихлорпиридин-5-ил)ацетальдегида в присутствии основания.

[0114]

Количество 2-(4,6-дихлорпиридин-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, дизопропилэтиламин, 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).

5 [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.

10 [0118]

Стадия 8

Эта стадия преобразует смесь изомеров Соединения (10) в Соединение (11), состоящее 15 только из одного из изомеров, в присутствии кислотного катализатора.

20 [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).

25 [0120]

Примеры растворителя включают ацетон, 2-бутанон, ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан, толуол, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и N-метилпирролидин-2-он. Эти растворители 25 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.

30 [0121]

Стадия 9

Это стадия защищает гидрокси группу Соединения (11) с использованием Соединения P<sub>2</sub>-Cl (где P<sub>2</sub> представляет собой защитную группу для гидрокси группы).

35 [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.

40 [0123]

Защитная группа для гидрокси группы, представленная как P<sub>2</sub>, в Соединении P<sub>2</sub>-Cl не является как-либо ограниченной постольку, поскольку она имеет защитную функцию.

45 [0124]

Примеры включают низшие алкильные группы, такие как метил, этил, пропил, изопропил и трет-бутил; низшие алкилсилильные группы, такие как триметилсилил и трет-бутилдиметилсилил; низшие аллоксиметильные группы, такие как метоксиметил и 2-метоксиэтоксиметил; тетрагидропирианил; триметилсилилэтоксиметил; аралкильные группы, такие как бензил, п-метоксибензил, 2,3-диметоксибензил, о-нитробензил, п-нитробензил и тритиyl; и ацильные группы, такие как формил, ацетил и трифторацетил. В частности, предпочтительными являются метил, метоксиметил, тетрагидропирианил, триметилсилилэтоксиметил, трет-бутилдиметилсилил и ацетил.

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]

<sup>5</sup> 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]

Примеры растворителя включают ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ, <sup>10</sup> тетрагидрофуран, 1,2-диметоксистан, 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.

<sup>15</sup> [0127]

Стадия 10

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

[0128]

<sup>20</sup> 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]

<sup>25</sup> Примеры растворителя включают ацетон, ацетонитрил, этилацетат, дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксистан, 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.

[0130]

Стадия 11

<sup>30</sup> Эта стадия дает Соединение (14) посредством снятия защиты с защищенной гидрокси группы 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.

<sup>35</sup> [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).

<sup>40</sup> [0133]

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

5 [0134]

Стадия 12

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

[0135]

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

[0136]

15 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]

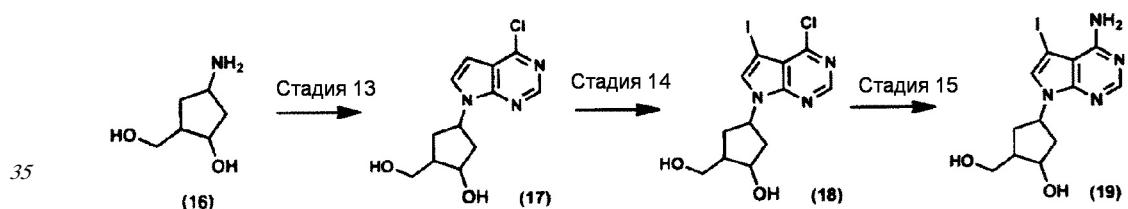
20 Температура реакции, как правило, составляет от 0°C до 200°C, предпочтительно, от комнатной температуры до 150°C. Время реакции, как правило, составляет от 5 минут до 7 дней, предпочтительно, от 30 минут до 72 часов.

[0138]

Способ получения D

25 Кроме того, Соединение (19), которое представляет собой соединение, в котором Z<sup>1</sup> в формуле 1 представляет собой гидрокси группу, Z<sup>2</sup> представляет собой атом водорода и X представляет собой CH<sub>2</sub>, может быть получено с помощью Способа получения D, ниже.

30 [0139]



[0140]

Стадия 13

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

[0141]

Стадия 14

45 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

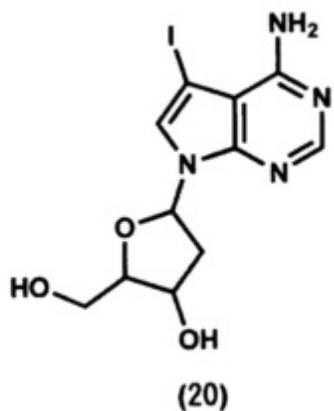
Эта стадия дает Соединение (19) посредством взаимодействия продукта реакции, полученного на Стадии 14, с аммиаком или его солью. Эта реакция может осуществляться таким же способом, как на Стадии 12.

[0143]

5 Соединение (20)

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

10 [0144]



[0145]

Способ получения E

Кроме того, среди соединений по настоящему изобретению, Соединение (27), в 25 котором  $R_1$  и  $R_2$  представляют собой гидрокси группы, и

[0146]



[0147]

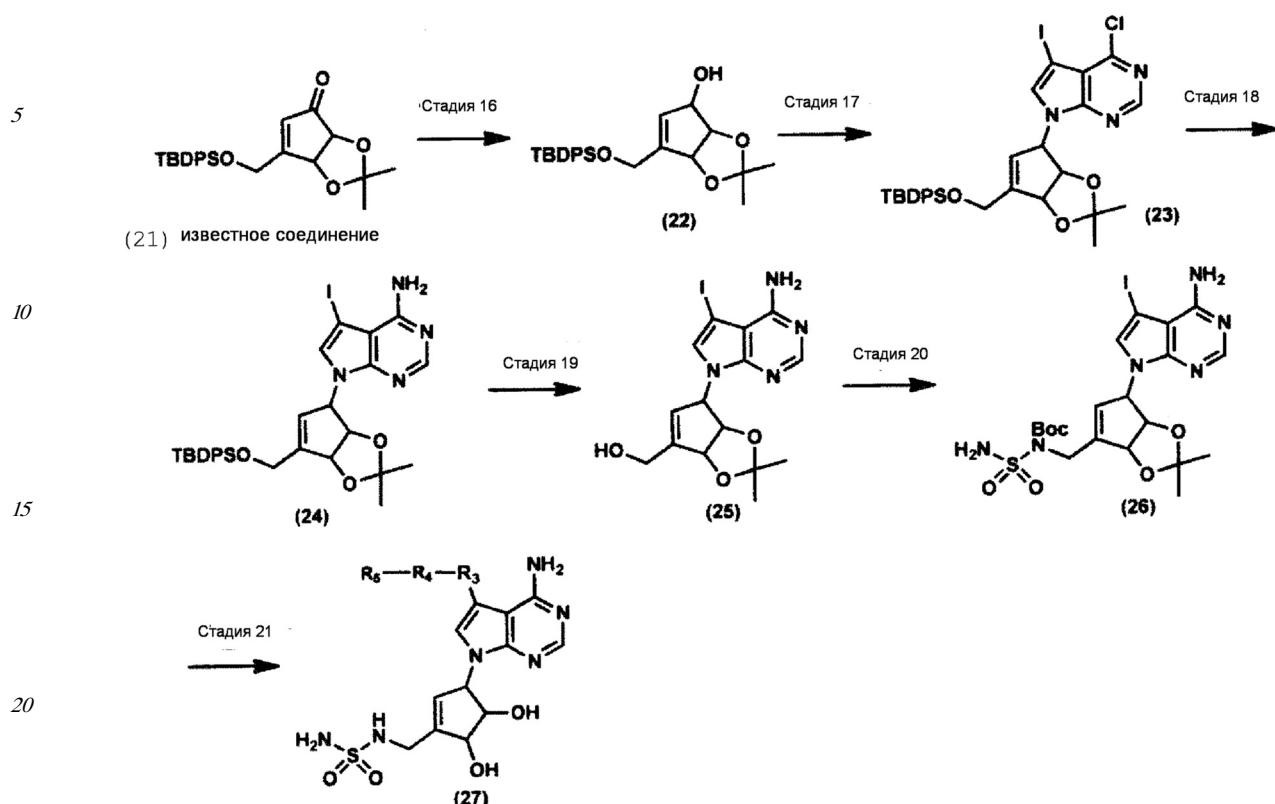
представляет собой  $=CH-$ , может быть получено с помощью Способа получения E, ниже.

[0148]

35

40

45



[0149]

где R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, и R<sub>5</sub> являются такими, как определено выше.

#### Стадия 16

Эта стадия дает Соединение (22) посредством восстановления карбоксильной группы Соединения (21). Эта стадия осуществляется в присутствии восстановливающего агента. На этой стадии, количество восстановливающего агента составляет от 1 до 20 моль, предпочтительно, от 1 до 5 моль, на моль Соединения (21). Примеры восстановливающего 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]пиридинда 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 гидрокси группы 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.

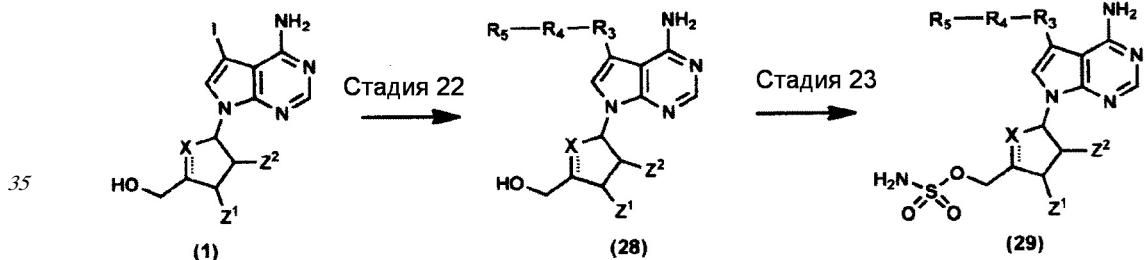
[0158]

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, гидрокси группу, амино группу, циано группу или их защитную группу, может быть получено с помощью Способа получения F, ниже.

[0159]

30



[0160]

40

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

Стадия 22

45

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 сульфамоил.

[0162]

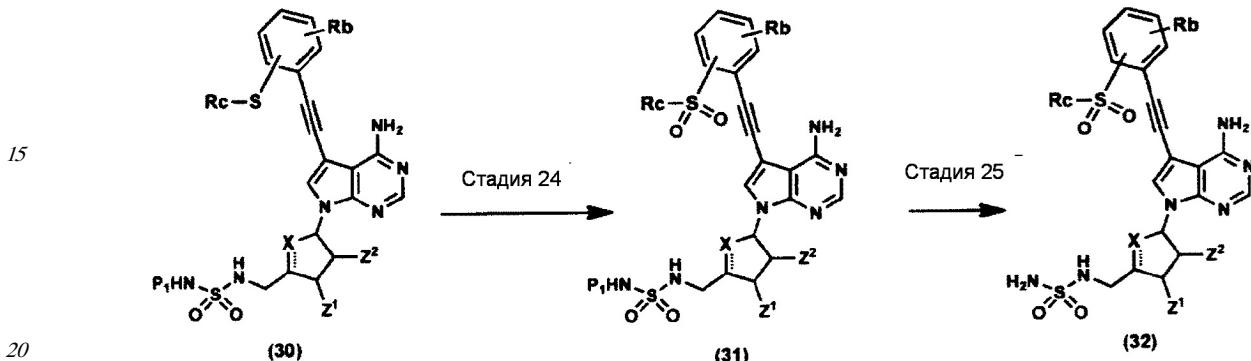
Эта реакция может осуществляться таким же способом, как на Стадии 2. Эта стадия может осуществляться с помощью множества стадий при необходимости, и она может 5 соответствующим образом объединяться с реакцией снятия защиты.

[0163]

Способ получения G

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

10 [0164]



[0165]

где  $P_1$ ,  $Z^1$  и  $Z^2$  являются такими, как определено выше.

$Rb$  является такой, как определено для  $R_6$ , выше.  $Rc$  представляет собой замещенную 25 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 30 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, 35 дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксистан, 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 40 растворителя, предпочтительно, от 0°C до 100°C.

[0168]

Стадия 25

Эта стадия дает Соединение (32) посредством снятия защиты с защищенной амино 45 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, 25 самим по себе, в данной области. Соединение или его соль по настоящему изобретению может представлять собой сольват (например, гидрат) или не-солват. Любая из таких форм включается в рамки соединения или его соли по настоящему изобретению.

Соединения, меченные изотопами (например,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ ), также включаются в 30 рамки соединения или его соли по настоящему изобретению.

[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 35 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 40 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 "Iyaku hin 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

- 5 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 диэтаноламина, соли триэтаноламина, соли прокаина и соли N,N'-дibenзилэтилендиамина.

10 [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, 15 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 20 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, гемопоэтические 25 опухоли, опухоли центральной нервной системы и опухоли периферических нервов.

Предпочтительные примеры включают эпителиальные раковые заболевания, саркомы и гемопоэтические опухоли. Более предпочтительные примеры включают раковые заболевания пищеварительной системы, саркомы и гемопоэтические опухоли. Далее, орган, из которого развивается опухоль, не является как-либо ограниченным. Примеры 30 включают раковые заболевания головы и шеи, рак пищевода, рак желудка, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак печени, рак желчного пузыря, холангiocарциному, 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, 35 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]

40 Кроме того, примеры гемопоэтических 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 45 новообразование (MPN), острую миелогенную лейкемию (AML), родственное новообразование предшествующего периода, острую лимфоцитарную лейкемию, хроническую миелогенную лейкемию (CML) 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 NK-клеток и лимфому Ходжкина. Предпочтительные примеры включают лимфоидные опухоли предшествующего периода, опухоль из зрелых В-лимфоцитов, опухоль из зрелых Т-лимфоцитов и опухоль из NK-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 NK-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), плазмаклеточную опухоль, лимфому MALT, фолликулярную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), В-клеточную лимфому (диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) и лимфому Беркита). Плазмаклеточная опухоль и В-клеточная лимфома являются предпочтительными.

[0183]

Предпочтительные примеры плазмаклеточной опухоли включают множественную миелому.

[0184]

Примеры опухоли из зрелых Т-лимфоцитов и опухоли из NK-клеток включают пролимфоцитарную Т-клеточную лейкемию (T-PLL), агрессивную лейкемию/лимфому NK-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, пластиры, 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 5 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 10 вещества или агента для нанесения покрытия в твердых препаратах; или в качестве растворителя, солюбилизирующего агента, суспендирующего агента, агента для придания изотоничности, регулятора pH/буфера или успокаивающего средства в жидким препаратах. Кроме того, по потребности, также могут использоваться добавки для 15 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 20 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, 25 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 30 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, 45 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 аминоалкилметакрилата и RS, гипромеллозу, сахарозу, и тому подобное.

[0198]

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

[0199]

Примеры солюбилизирующих 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 касторое масло, и тому подобное.

[0201]

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

[0202]

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

[0203]

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

[0204]

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

[0205]

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

[0206]

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

[0207]

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

[0208]

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

[0209]

Примеры консервантов включают метилпарагидроксибензоат, этилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, и тому подобное.

[0210]

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.

5 [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 10 соединения по настоящему изобретению предпочтительно составляет от 10 мг/м<sup>2</sup> до 1000 мг/м<sup>2</sup> на стандартную дозированную форму.

10 [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.

15 20 Примеры

[0214]

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

25 [0215]

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

30 [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 35 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.

40 [0218]

Для preparативной тонкослойной хроматографии используют Kieselgel TM 60F 254, Art. 5744, производится Merck, или NH<sub>2</sub> 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 45 использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта, когда тетраметилсиликан 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)

10 Детектирование MS: ESI (электрораспылительная ионизация) в режиме 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 инжектирования: 1 мкл

15 Градиент (Таблица 1)

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

[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

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

Объем инжектирования: от 0,1 до 0,5 мл

#### Сокращения

s: синглет

d: дублет

35 t: триплет

q: квартет

m: мультиплет

brs: уширенный синглет

brm: уширенный мультиплет

40 dd: двойной дублет

dt: двойной триплет

dq: двойной квартет

ddd: сдвоенный двойной дублет

45 DMSO-d<sub>6</sub>: дейтерированный диметилсульфоксид

CDCl<sub>3</sub>: дейтерированный хлороформ

CD<sub>3</sub>OD: дейтерированный метанол

PdCl<sub>2</sub> (dppf) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 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-[

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

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

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

10 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

15 (60 мл) с тем, чтобы поддержать внутреннюю температуру при 15°C 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.

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

25 соединения (10,7 г, 71%) в виде светло-коричневого твердого продукта.

[0224]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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),

30 3,78 (1H, t, J=11,5 Гц), 1,63 (3H, s), 1,36 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 433 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(аминометил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-амина

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

35 (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

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

40 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.

45 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]

<sup>5</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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

7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(Аминометил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-амин (3,23 г) растворяют в хлороформе (40 мл) и к нему добавляют 1-аза-4-азониабицикло[2.2.2]октан-4-илсульфонил(трет-15 бутиксикарбонил)азанидо: 1,4-диазабицикло[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 20 (проявляющий растворитель: хлороформ/метанол), с получением при этом указанного в заголовке соединения (4,0 г, 88%) в виде молочно-белого твердого продукта.

[0226]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,27-9,25 (1H, brs), 8,50 (1H, s), 7,08 (1H, s), 6,04-6,02 (2H, brs), 5,65

25 (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]<sup>+</sup>.

Стадия 4: Синтез соединения Примера 1

трет-Бутил N-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил сульфамоил карбамат (20 30 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 дизопропилэтиламин (0,011 мл, 0,066 ммоль) сусpendingируют в тетрагидрофуране (0,20 мл). После перемешивания реакционного раствора при 70°C в течение 2 часов, к нему добавляют смешанный раствор (0,60 мл) трифтторуксусной кислоты/воды=4/1 при 35 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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

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]пиридинина гидрохлорида

трет-Бутил N-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-((2,6-дифторфенил)этинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил-2,2-диметилтетрагидрофуро[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

5 при комнатной температуре в течение ночи. Преципитат собирают посредством 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]

10  $^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

15 [0229]

Пример 2

4-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиrimидин-5-ил]-2-(о-толил)тиазол трет-Бутил N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамоил карбамат (300 мг, 0,491 ммоль), комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-пallадий (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) супспензируют в 2 М водном растворе карбоната натрия (1,23 мл) и диметоксистана (5 мл) с последующим перемешиванием при 70°C в

20 течение 17 часов. Реакционный раствор распределяют между этилацетатом и водой, и органический слой промывают водой и концентрируют. Остаток растворяют в ацетонитриле (1 мл), трифтормукусной кислоте (0,5 мл) и воде (0,1 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. После того как

25 реакционную жидкость концентрируют, остаток очищают с помощью основной колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: метанол/хлороформ), с получением при этом целевого продукта (110 мг, 43%) в виде желтовато-белого твердого продукта.

30  $^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

[0230]

Пример 3

40 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]пиrimидин

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.

45 [0231]

$^1\text{H}$ -ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

[0232]

Пример 4

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

5 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]

10  $^1\text{H}$ -ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0234]

Пример 5

15 4-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиrimидин-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-(o-толил)-тиазола.

[0235]

20  $^1\text{H}$ -ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0236]

Пример 6

25 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]пиrimидин

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]

30  $^1\text{H}$ -ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0238]

Пример 7

35 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]пиrimидин

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]

40  $^1\text{H}$ -ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0240]

Пример 8

<sup>5</sup> 4-[2-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиrimидин-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]

<sup>10</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[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]пиrimидин

<sup>20</sup> 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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0244]

Пример 10

<sup>30</sup> 4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(1-фенилциклогексил)этинил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

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

[0245]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[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]пиrimидин-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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

<sup>5</sup> [0248]

Пример 12

4-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиrimидин-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-(o-толил)тиазола.

[0249]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[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]пиrimидин-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]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[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]пиrimидин

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]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[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]пиrimидин

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]

5  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0256]

Пример 16

10 4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(2,6-диметоксифенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиrimидин  
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]

15  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0258]

Пример 17

20 8-[2-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиrimидин-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]

25  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0260]

Пример 18

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

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

[0261]

40  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0262]

Пример 19

45 4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(1Н-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)этинил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

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

[0263]

5  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

[0264]

Пример 20

10 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]пиrimидин  
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]

15  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

[0266]

Пример 21

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

25 [0267]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

30 [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]пиrimидин  
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]

40  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

[0270]

Пример 23

45 4-[4-[2-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиrimидин-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 5 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/ 10 гексан), с получением при этом 4-(4-этинил-3,5-дифторфенил)морфолин (40 мг, 54%) в виде белого твердого продукта.

[0271]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,37 (2H, d,  $J=10,7$  Гц), 3,83 (4H, dd,  $J=5,7, 4,2$  Гц), 3,40 (1H, s), 3,19

15 (4H, dd,  $J=5,7, 4,2$  Гц). LCMS (ESI) m/z 224  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[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]пиrimидин

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]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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) 35 m/z 496  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[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]пиrimидин

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]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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-метиланилиин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0277]

<sup>5</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

<sup>10</sup> [0278]

Пример 26

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

<sup>15</sup> 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]

<sup>20</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

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]

<sup>25</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

Пример 27

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-[3-(изопропиламино)фенил]этинил]пиrrоло[2,3-d]пиrimидин

<sup>35</sup> 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]

<sup>40</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

[0282]

Пример 28

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

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]

<sup>5</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[0284]

Пример 29

<sup>10</sup> 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]пирамидин

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

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

<sup>15</sup> исключением того, что используется (R)-3-фторпирролидин вместо морфолина.

[0285]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

<sup>20</sup> 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]

<sup>25</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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)  
<sup>30</sup> m/z 568 [M+H]<sup>+</sup>.

[0287]

Пример 30

<sup>45</sup> 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]пирамидин

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]

<sup>40</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 30

<sup>45</sup> 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]

5  $^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

[0290]

Пример 31

10 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]пиридин  
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]

15  $^1\text{H}$ -ЯМР (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 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

20 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]пиридин  
25 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]

30  $^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

[0294]

Пример 33

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

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

[0295]

45  $^1\text{H}$ -ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

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]

<sup>5</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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

<sup>10</sup> 4-[4-[2-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиrimидин-5-ил]этинил]-3-этокси-5-фтор-фенил]морфолин

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

<sup>15</sup> 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]

<sup>20</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 34

<sup>25</sup> 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]

<sup>30</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[0300]

Пример 35

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]пиrimидин

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

<sup>35</sup> 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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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-этокси-2-этинил-3,5-дифторбензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0302]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[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]пирамидин

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]пирамидин-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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[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]пиrimидин

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[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]пиrimидин

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[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]пиrimидин

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]

<sup>5</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 40

<sup>10</sup> 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]

<sup>15</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

[0317]

Пример 41

1-[4-[2-[4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)]-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)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

<sup>25</sup> Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется пирролидин-3-карбоновая кислота вместо морфолина.

[0318]

<sup>30</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

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]

<sup>35</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

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

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

<sup>45</sup> Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется пиперидин-4-он вместо морфолина.

[0321]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

<sup>5</sup> 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]

<sup>10</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[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]-цикlopентил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

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

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

[0324]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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.

[0325]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[0326]

Пример 44

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

<sup>40</sup> 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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[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]пиrimидин

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[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]пиrimидин

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[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]пиrimидин

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[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]пиrimидин

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[0336]

Пример 49

<sup>5</sup> 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]пиrimидин

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]

<sup>10</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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-  
<sup>15</sup> 3,03 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 470 [M+H]<sup>+</sup>.

[0338]

Пример 50

<sup>20</sup> 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]пиrimидин

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]

<sup>25</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[0340]

Пример 51

<sup>30</sup> 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]пиrimидин

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

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

<sup>35</sup> Затем к нему добавляют карбонат калия (3,6 г, 26 ммоль) при комнатной температуре, и к нему добавляют диметил(1-диазо-2-оксопропил)fosфонат (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

<sup>40</sup> гидрогенкарбоната 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]

<sup>45</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]

<sup>5</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

[0343]

Пример 52

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

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

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за

<sup>10</sup> исключением того, что используется 5-(бензилокси)пиколинальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0344]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,36 (1H, d,  $J=2,9$  Гц), 7,44-7,34 (5H, m), 7,20 (2H, dd, 8,8, 2,9 Гц),

<sup>20</sup> 5,13 (2H, s), 3,07 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 210 [M+H]<sup>+</sup>.

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]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

[0346]

Пример 53

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

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]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,48-7,32 (6H, m), 6,50-6,55 (2H, m), 5,07 (2H, s), 3,87 (3H, s), 3,24

<sup>40</sup> (1H, s). LCMS (ESI) m/z 239 [M+H]<sup>+</sup>.

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]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

[0349]

Пример 54

5 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]пиrimидин

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

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

[0350]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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

15 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]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,58 (1H, s), 6,48 (2H, d, J=9,5 Гц), 5,86 (1H, d, J=6,8

20 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]<sup>+</sup>.

[0352]

Пример 55

25 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]пиrimидин

Стадия 1: Синтез 2-этокси-6-фторбензальдегида

2-Фтор-6-гидроксибензальдегид (50 г, 360 ммоль) растворяют в N,N-диметилформамиде (500 мл), и к нему добавляют карбонат калия (74 г, 540 ммоль) и 30 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/тексан), с получением при этом 2-этокси-6-фторбензальдегида (59 г, 98%) в виде белого твердого продукта.

[0353]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,47 (1H, s), 7,50-7,41 (1H, m), 6,77-6,67 (2H, m), 4,16 (2H, q, J=6,8

40 Гц), 1,48 (3H, t, J=6,8 Гц). LCMS (ESI) m/z 169 [M+H]<sup>+</sup>.

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

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

[0354]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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.

<sup>5</sup> [0355]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

<sup>10</sup> Стадия 4: Синтез 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]пиrimидина гидрохлорида

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

<sup>15</sup> <sup>1</sup>Н-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]<sup>+</sup>.

<sup>20</sup> Пример 56

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

Стадия 1: Синтез 2-фтор-6-изопропоксибензальдегида

<sup>25</sup> Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 55, за исключением того, что используется 2-йодпропан вместо йодэтана.

[0356]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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).

<sup>30</sup> 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]

<sup>35</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]

<sup>40</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[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]пиrimидин

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.

5 [0360]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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.

10 [0361]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,26 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,58 (2H, d,  $J=7,1$  Гц), 5,88 (1H, d,  $J=6,8$

15 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 [0362]

Пример 58

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

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

25 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)fosфонат (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 гидрогенкарбоната 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-дифторбензимидата (172 мг).

30 [0363]

35 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-дифторбензимидат вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

40 [0364]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

45 [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]пиrimидин

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.

<sup>5</sup> [0366]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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 [M+H]<sup>+</sup>.

[0368]

Пример 60

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]пиrimидин

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup>.

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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, 7,4 Гц). LCMS (ESI) m/z 521 [M+H]<sup>+</sup>.

[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]пиrimидин

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

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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.

[0374]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0376]

### Пример 62

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]пиrimидин

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.

[0377]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

Стадия 3: Синтез соединения Примера 62

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

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

[0379]

<sup>5</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

[0380]

Пример 63

<sup>10</sup> 8-[2-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиrimидин-5-ил]этинил]-7-метоксихинолин

Стадия 1: Синтез 8-этинил-7-метоксихинолина

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 7-метоксихинолин-8-карбальдегид вместо 2-фтор-<sup>15</sup> 6-метоксибензальдегида.

[0381]

<sup>16</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

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-метоксихинолин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0382]

<sup>25</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

[0383]

Пример 64

<sup>30</sup> 8-[2-[4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиrimидин-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

<sup>35</sup> 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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

5 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, 10 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 15 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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

Стадия 3: Синтез 8-этинил-7-фтор-4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазина

25 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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,59-6,56 (2H, m), 4,43 (2H, t, J=4,4 Гц), 3,49 (1H, s), 3,22 (2H, t, J= 30 4,4 Гц), 2,84 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 192,4 [M+H]<sup>+</sup>.

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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

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

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[0388]

Пример 65

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

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-диметоксинафтинальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0389]

<sup>1</sup>Н-ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР ( $DMSO-D_6$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

[0391]

Пример 66

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]пиrimидин

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.

<sup>1</sup>Н-ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[0399]

Пример 68

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

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.

<sup>5</sup> [0400]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

<sup>10</sup> 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]

<sup>15</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0403]

Пример 69

<sup>30</sup> 4-Амино-5-[2-(2,4-дифтор-3-пиридилил)этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[сульфамоиламино]метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

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.

<sup>35</sup> [0404]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ацетон-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 69

<sup>40</sup> 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]

<sup>45</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[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]пирамидин

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  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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

15 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 20 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  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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 35 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 40 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]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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.

<sup>5</sup> [0410]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

<sup>10</sup> 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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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].

<sup>20</sup> [0412]

Пример 71

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

<sup>25</sup> Стадия 1: Синтез 4-этинил-3-фтор-5-метоксиридицина

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]

<sup>30</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,21-8,17 (2H, m), 4,03 (3H, s), 3,69 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 152 [M+H]<sup>+</sup>.

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-метоксиридицин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

<sup>35</sup> [0414]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-[2-этилсульфонил-6-фтор-4-[(3R)-3-гидроксирирролидин-1-ил]фенил]этинил]пирроло[2,3-d]пиридин

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

<sup>5</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

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

<sup>10</sup> 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]

<sup>15</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

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

<sup>20</sup> 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]

<sup>25</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

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

<sup>30</sup> 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]

<sup>35</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

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]

<sup>40</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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]пиrimидин

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

5 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]

10  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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]

15  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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]пиrimидин-5-ил]этинил]-3,5-дифтор-фенил]-1,1-диоксо-1,4-тиазинан

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

25 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.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,40 (2H, d,  $J=10,2$  Гц), 3,92-3,88 (4H, m), 3,42 (1H, s), 3,11-3,06 (4H,

30 m). LCMS (ESI) m/z 272 [M+H]<sup>+</sup>.

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]

35  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

[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]пиrimидин

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

45 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]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,07 (1H, s), 6,04 (2H, d,  $J=12,5$  Гц), 5,47-5,32 (1H, m), 3,64-3,51 (4H,

5 m), 2,50-2,41 (1H, m), 2,28-2,08 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 230  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 4: Синтез (3R)-1-(3-этилсульфонил-4-этинил-5-фтор-фенил)-3-фтор-пирролидина

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]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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-фтор-пирролидин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,20 (1H, s), 7,60 (1H, s), 6,99 (1H, d,  $J=2,6$  Гц), 6,66 (1H, dd,  $J=12,$

40 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  $[\text{M}+\text{H}]$ .

[0431]

Пример 76

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

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

2-Бромpirимидин-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

5 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-бромпиrimидина (200 мг, 0,75 ммоль, 66%) в виде белого порошка.

10 [0432]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,31 (2H, s), 7,45-7,36 (5H, m), 5,15 (2H, s). LCMS (ESI) m/z 265 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Синтез 5-(бензилокси)-2-((триизопропилсилил)-этинил)пиrimидина

15 5-(Бензилокси)-2-бромпиrimидин (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) супензируют 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 20 растворителя. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом 5-(бензилокси)-2-((триизопропилсилил)-этинил)пиrimидина (120 мг, 0,32 ммоль, 43%) в виде желтого масла.

[0433]

25 <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: Синтез 5-(бензилокси)-2-этинилпиrimидина

30 5-(Бензилокси)-2-((триизопропилсилил)этинил)пиrimидин (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.

35 После отгонки растворителя, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом 5-(бензилокси)-2-этинилпиrimидина (45 мг, 0,21 ммоль, 67%) в виде желтого порошка.

[0434]

40 <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,43 (2H, s), 7,44-7,38 (5H, m), 5,19 (2H, s), 3,04 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 211 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4: Синтез соединения Примера 76

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

[0435]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0436]

Пример 77

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

Стадия 1: Синтез ((4-(бензилокси)-2-фторфенил)-этинил)т trimetilsilana

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 2 Примера 76, за исключением того, что используются 4-(бензилокси)-2-фтор-1-йодбензол и этинилtrimetilsilan вместо 5-(бензилокси)-2-бромпиrimидина и этинилтриизопропилсилана.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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 trimetilsilan вместо 5-(бензилокси)-2-((триизопропилсилил)этинил)пиrimидина.

[0437]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0439]

Пример 78

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

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-бромпиrimидина и этинилтриизопропилсилана.

[0440]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,37-7,25 (7H, m), 6,53 (2H, d, J=8,8 Гц), 4,34 (2H, s), 1,12-1,05 (21H,

40 m). LCMS (ESI) m/z 364 [M+H]<sup>+</sup>.

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)пиrimидина.

[0441]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

## 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-этиниламилин вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

5 [0442]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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] $^+$ .

10 [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]пиридин-5-ил]этинил]-3-фторбензамид

Стадия 1: Синтез 3-фтор-2-((триметилсилил)этинил)бензамида

15 Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 2 Примера 76, за исключением того, что используются 3-фтор-2-йодбензамид и этинилтритметилсилан вместо 5-(бензилокси)-2-бромпиридинина и этинилтриизопропилсилана.

[0444]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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 25 5-(бензилокси)-2-((триизопропилсилил)этинил)пиридинина.

[0445]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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-пиридинил)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-метоксиридинина

45 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.

5 [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.

10 [0449]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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.

15 [0450]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 [0451]

Пример 81

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

Стадия 1: Синтез 4-этинил-3-фтор-2,5-диметоксипиридина

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии со стадией 1 Примера 80.

25 [0452]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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.

30 [0453]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40 [0454]

Пример 82

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

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-бромпиrimидина.

[0455]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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-етинил-бензол вместо 2-етинил-1,3-дифторбензола.

[0456]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[0457]

Пример 83

4-Амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]

тетрагидрофuran-2-ил]-5-[2-(1,1-диоксо-3,4-дигидро-2Н-тиохромен-8-ил)етинил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

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-бромпиrimидина.

[0458]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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)етинил)пиrimидина.

[0459]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

<sup>5</sup> 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]

<sup>10</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]

Пример 84

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

<sup>20</sup> Стадия 1: Синтез 3-фтор-2-((триметилсилил)этинил)-бензолсульфонамида

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-бромпиrimидина и этинилтриизопропилсилана.

[0463]

<sup>25</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Синтез 2-этинил-3-фторбензолсульфонамида

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)пиrimидина.

[0464]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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.

[0465]

<sup>35</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]

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]пиrimидин

<sup>40</sup> 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-бромпиrimидина и этинилтриизопропилсиана.

[0467]

<sup>5</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2: Синтез 2-етинил-3-фторбензонитрила

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 76, за исключением того, что используется 3-фтор-2-((триметилсилил)етинил)бензонитрил вместо 5-(бензилокси)-2-((триизопропилсилил)етинил)пиrimидина.

[0468]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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-етинил-3-фторбензонитрил вместо 2-етинил-1,3-дифторбензола.

[0469]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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 [ $\text{M}+\text{H}]$ .

[0470]

Пример 86

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

Стадия 1: Синтез 1-(циклопропилметокси)-3-фтор-2-йодбензола

<sup>30</sup> 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 трифенилfosфин (440 мг, 1,7 ммоль), и к ним добавляют дизопропилазодикарбоксилат (0,33 мл, 1,7 ммоль) на ледяной бане, с последующим перемешиванием в течение 2 часов на ледяной бане. Реакционный раствор

<sup>35</sup> 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]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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)етинил)триметилсиана

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-бромпиrimидина и этинилтриизопропилсиана.

[0472]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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-(циклогексилметокси)-2-этинил-3-фторбензола

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 76, за исключением того, что используется ((2-(циклогексилметокси)-6-фторфенил)этинил)триметилсилан вместо 5-(бензилокси)-2-((триизопропилсилил)этинил)пирамидина.

[0473]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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-(циклогексилметокси)-2-этинил-3-фторбензол вместо 2-этинил-1,3-дифторбензола.

[0474]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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]тетрагидрофuran-2-ил]-5-[2-[4-(3-пиридилметокси)фенил]этинил]пираполо[2,3-d]пирамидин

Стадия 1: Синтез трет-бутил N-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-((триметилсилил)этинил)-7Н-пираполо[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамоила карбамата

трет-Бутил N-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-йод-7Н-пираполо[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[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 дизопропилэтиламин (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]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Синтез трет-бутил N-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-этинил-7Н-пираполо[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[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-пираполо[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

Стадия 3: Синтез соединения Примера 87

трет-Бутил N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-этинил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамоил карбамат (20 мг, 0,039 ммоль), 3-((4-йодфенокси)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 дизопропилэтиламин (0,013 мл, 0,079 ммоль) суспензируют в тетрагидрофуране (0,30 мл). Реакционный раствор перемешивают при 70°C в течение ночи, и к нему добавляют смешанный раствор (0,60 мл) трифтормукусной 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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0479]

Пример 88

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

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 87, за исключением того, что используется 3-фтор-2-йодпиридин вместо 3-((4-йодфенокси)метил)пиридина.

[0480]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0481]

Пример 89

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

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 87, за исключением того, что используется (2-йодфенил)(метил)сульфан вместо 3-((4-йодфенокси)метил)пиридина.

[0482]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

<sup>5</sup> [0483]

Пример 90

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

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 3 Примера 87, за

<sup>10</sup> исключением того, что используется 2-йодбензолсульфонамид вместо 3-((4-йодфенокси)метил)пиридина.

[0484]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0485]

Пример 91

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

<sup>25</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0487]

Пример 92

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

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0489]

Пример 93

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

Стадия 1: Синтез ((3aR,4R,6R,6aS)-6-амино-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанол и (4aR,6R,7S,7aR)-6-амино-2,2-диметилгексагидроцикlopenta[d]-[1,3]диоксин-7-ола

(1R,2S,3R,5R)-3-Амино-5-(гидроксиметил)цикlopентан-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 поддержать 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 поддержать 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]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Синтез ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d]-[1,3]диоксол-4-ил)метанола и (4aR,6R,7S,7aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилгексагидроцикlopента[d][1,3]диоксин-7-ола

Сырую изомерную смесь (102 г) ((3aR,4R,6R,6aS)-6-амино-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола и (4aR,6R,7S,7aR)-6-амино-2,2-диметилгексагидроцикlopента-[d][1,3]диоксин-7-ола, полученную на стадии 1 Примера 93, и 2-(4,6-дихлорпиrimидин-5-ил)ацетальдегид (46 г, 240 ммоль) суспенсируют 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]<sup>+</sup>.

Стадия 3: Синтез ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола

Сырую изомерную смесь (72 г) ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола и (4aR,6R,7S,7aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилгексагидроцикlopента[d][1,3]диоксин-7-ола, полученную на стадии 2 Примера 93, суспенсируют 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 поддержать 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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

Стадия 4: Синтез 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидина

Сырой продукт (77 г), то есть, ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[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-бутилдиметилхлорсилан (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 солевым раствором (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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

Стадия 5: Синтез 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]-пиrimидина

7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин (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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

Стадия 6: Синтез ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[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-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин, 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 15 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]

<sup>20</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

Стадия 7: Синтез ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола

<sup>25</sup> ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-Хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанол (70 г) растворяют в 1,4-диоксане (350 мл), и к нему добавляют 28% водный раствор амиака (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 суспензируют 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]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

Стадия 8: Синтез 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(аминометил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил)-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-амина

((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-Амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанол (51 г, 118 ммоль) и фтальимид (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 дизопропилазодикарбоксилат (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 5 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 10 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]

<sup>15</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

Стадия 9: Синтез трет-бутил N-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамоила карбамата

7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(Аминометил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил)-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-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-25 бутиксикарбонил)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 30 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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

Стадия 10: Синтез соединения Примера 93

трет-Бутил N-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[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 дизопропилэтамин (0,011 мл, 0,066 ммоль) сусpendingируют в тетрагидрофуране (0,30 45 мл). После перемешивания реакционного раствора при 70°C в течение 1 часа, к нему добавляют смешанный раствор (0,60 мл) трифтторуксусной 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]

<sup>5</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0500]

Пример 94

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]-5-[2-(2,6-диметоксифенил)-этинил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за

<sup>10</sup> исключением того, что используется 2-этинил-1,3-диметоксибензол вместо 1-этинилнафталина.

[0501]

<sup>15</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]-5-[2-(2-фтор-6-метокси-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

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]

<sup>30</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0504]

Пример 96

8-[2-[4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]пирроло[2,3-d]пиrimидин-5-ил]этинил]хинолин

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 8-этинилхинолин вместо 1-этинилнафталина.

[0505]

<sup>40</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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

<sup>45</sup>  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0506]

Пример 97

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]

-5-[2-(2-этокси-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

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.

<sup>5</sup> [0507]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Синтез 4-амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]-5-[2-(2-этокси-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиrimидина гидрохлорида

Указанное в заголовке гидрохлоридное соединение получают в соответствии со <sup>15</sup> стадией 5 Примера 1.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0508]

Пример 98

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]-5-[2-(2-фтор-6-метилсульфанил-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

<sup>25</sup> 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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0510]

Пример 99

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]-5-[2-(2-этилсульфанил-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

<sup>40</sup> 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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[0512]

Пример 100

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]-5-[2-(2-этокси-6-метокси-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

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]

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[0514]

Пример 101

4-[4-[2-[4-амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]пирроло[2,3-d]пиrimидин-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]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[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]цикlopентил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

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]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[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]цикlopентил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

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]

<sup>5</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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 <sup>10</sup> вместо 1-этинилнафталина.

[0521]

<sup>15</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[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-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

<sup>20</sup> Стадия 1: Синтез 4-((1Н-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]

<sup>25</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2: Синтез of 1-((4-этинил-3,5-дифторфенокси)метил)-1Н-пиразол

<sup>30</sup> Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 51, за исключением того, что используется 4-((1Н-пиразол-1-ил)метокси)-2,6-дифторбензальдегид вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0524]

<sup>35</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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)-1Н-пиразол вместо 1-этинилнафталина.

[0525]

<sup>40</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 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) <sup>45</sup> m/z 575  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[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]-цикlopентил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

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]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0529]

Пример 106

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]-5-[2-[2-этокси-6-фтор-4-(1-пиперидил)фенил]этинил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

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]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[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]цикlopентил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0536]

Пример 108

3-[4-[2-[4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]пирроло[2,3-d]пиrimидин-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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

<sup>5</sup> [0540]

Пример 109

4-Амино-5-[2-(2,3-дигидробензотиофен-7-ил)этинил]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]-цикlopентил]пиrrоло[2,3-d]пиrimидин

Стадия 1: Синтез 2,3-дигидробензо[b]тиофен-7-карбальдегида

<sup>10</sup> 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 вгексане, 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 <sup>15</sup> 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 <sup>20</sup> (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом указанного в заголовке соединения (74 мг, 49%) в виде желтого масла.

[0541]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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

<sup>25</sup> (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]<sup>+</sup>.

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.

<sup>30</sup> [0542]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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-этинилнафтилина.

[0543]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,15 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,23 (1H, d,  $J=7,6$  Гц), 7,20-7,17 (1H, m),

<sup>40</sup> 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-[(сульфамоиламино)метил]-цикlopентил]пиrrоло[2,3-d]пиrimидин-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]

<sup>5</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Синтез 8-(3-этокси-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

<sup>10</sup> [3,2,1]октан вместо 4-(4-этинил-3,5-дифторфенил)морфолина.

[0546]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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-

<sup>15</sup> 2,00 (4H, m), 1,45 (3H, t, J=7,0 Гц). LCMS (ESI) m/z 276 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: Синтез соединения Примера 110

Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 10 Примера 93, за исключением того, что используется 8-(3-этокси-4-этинил-5-фторфенил)-3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан вместо 1-этинилнафталина.

<sup>20</sup> [0547]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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

<sup>25</sup> [M+H]<sup>+</sup>.

[0548]

Пример 111

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]

<sup>30</sup> -5-[2-[2-метилсульфанил-4-(1-пиперидил)фенил]этинил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

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.

<sup>35</sup> Затем органический слой промывают насыщенным водным раствором

гидрогенкарбоната 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.

<sup>40</sup> [0549]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Синтез 2-(метилтио)-4-(пиперидин-1-ил)бензальдегида

<sup>45</sup> 4-Фтор-2-(метилтио)бензальдегид (200 мг, 1,2 ммоль) и карбонат калия (220 мг, 1,6 ммоль) суспендируют в диметилсульфоксида (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]

<sup>5</sup> <sup>10</sup> <sup>11H</sup>-ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

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 <sup>15</sup> вместо 2-фтор-6-метоксибензальдегида.

[0551]

<sup>10</sup> <sup>20</sup> <sup>1H</sup>-ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

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]

<sup>25</sup> <sup>30</sup> <sup>1H</sup>-ЯМР ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 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-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]этинил]-3-этокси-5-фтор-фенил]морфолин <sup>35</sup> 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]

<sup>40</sup> <sup>45</sup> <sup>1H</sup>-ЯМР ( $DMSO-D_6$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

[0555]

Пример 113

<sup>45</sup> 4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]-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-бромпиrimидина.

[0556]

<sup>5</sup> <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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)пиrimидина.

[0557]

<sup>10</sup> <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

<sup>15</sup> 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]

<sup>20</sup> <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]

<sup>25</sup> Пример 114

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

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]

<sup>30</sup> <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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

<sup>40</sup> 4-Амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]фенил]этинил]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

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]

<sup>45</sup> <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0563]

Пример 116

<sup>5</sup> 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]цикlopентил]пирроло[2,3-d]пиридин

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

<sup>10</sup> Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется (S)-3-фторпирролидин вместо морфолина.

[0564]

<sup>15</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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]

<sup>20</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0566]

Пример 117

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]-5-[2-(1,1-диоксо-2,3-дигидробензотиофен-7-ил)этинил]пирроло[2,3-d]пиридин

Стадия 1: Синтез 7-этинил-2,3-дигидробензо[b]тиофен-1,1-диоксида

<sup>30</sup> 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]

<sup>35</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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]

<sup>40</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[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]-цикlopентил]пирроло[2,3-d]пирамидин

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.

<sup>5</sup> [0570]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

<sup>10</sup> [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]цикlopентил]пирроло[2,3-d]пирамидин  
Стадия 1: Синтез 1-(4-этинил-3,5-дифторфенил)пиперидин-4-ола

<sup>15</sup> Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 23, за исключением того, что используется пиперидин-4-ол вместо морфолина.

[0572]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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).  
<sup>20</sup> LCMS (ESI) m/z 238 [M+H]<sup>+</sup>.

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.

<sup>25</sup> [0573]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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-  
<sup>30</sup> 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]<sup>+</sup>.

[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]цикlopентил]пирроло[2,3-d]пирамидин

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.

<sup>40</sup> [0575]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

<sup>45</sup> [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]цикlopентил]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.

<sup>5</sup> [0577]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

<sup>10</sup> 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]

<sup>15</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

<sup>20</sup> [0579]

Пример 122

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

<sup>25</sup> 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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[0581]

<sup>35</sup> Стадия 2: Синтез 8-[2-[4-амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]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]

<sup>40</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[0583]

Пример 123

4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]-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]

<sup>5</sup>  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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-[сульфамоиламино]метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пирамидин

Стадия 1: Синтез (2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-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-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-3-ол вместо [(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-амино-5-йод-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола.

[0586]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-йод-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилсульфамоил]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-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2-(аминоэтил)-тетрагидрофуран-3-ол вместо 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(аминометил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-амина.

[0587]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

Стадия 3: Синтез соединения Примера 124

трет-Бутил-N-[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-йод-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилсульфамоил]карбамат (40 мг, 0,072 ммоль), 2-этинил-1,3-дифторбензол (15 мг, 0,11 ммоль), бис(трифенилfosфин)палладий (II) дихлорид (10 мг, 0,014 ммоль), йодид меди (2,7 мг, 0,014 ммоль) и дизопропилэтиламин (0,030 мл, 0,18 ммоль) сусpendingируют в тетрагидрофуране (0,5 мл). Реакционный раствор перемешивают при 70°C в течение ночи. После этого, к нему добавляют трифтторуксусную 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]

5  $^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[0589]

Пример 125

10 4-Амино-7-[(2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]-5-[2-(1-нафтил)этинил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

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]

15  $^1\text{H}$ -ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0591]

Пример 126

20 4-Амино-7-[(2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиrimидин-5-ил]-2-(o-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]пиrimидин-7-ил)-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилсульфамоил]карбамат вместо трет-бутил N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамоила карбамата.

[0592]

30  $^1\text{H}$ -ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0593]

Пример 127

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

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]

45  $^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[0595]

Пример 128

4-Амино-5-[2-(2,6-дифторфенил)этинил]-7-[(1R,4R,5S)-4,5-дигидрокси-3-[сульфамоиламино]метил]цикlopент-2-ен-1-ил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

Стадия 1: Синтез ((3aS,4R,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-

5 4,6a-дигидро-3aH-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ола

(3aR,6aR)-6-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-3aH-цикlopента[d][1,3]диоксол-4(6aH)-он (1,0 г, 2,36 ммоль) и церий хлорид гептагидрат (881 мг, 2,36 ммоль) суспенсируют 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

10 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

15 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]

20  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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-

25 диметил-4,6a-дигидро-3aH-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиrimидина

(3aS,4R,6aR)-6-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-4,6a-дигидро-3aH-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ол (960 мг, 2,26 ммоль), 4-хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиrimидин (632 мг, 2,26 ммоль) и трифенилfosфин (889 мг, 3,39 ммоль) растворяют

30 в тетрагидрофуране (7 мл). Затем к нему добавляют по каплям дизопропилазодикарбоксилат (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

35 получением при этом указанного в заголовке соединения (1,33 г) в виде бесцветного аморфного вещества.

[0597]

40  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметил-6,6a-дигидро-3aH-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола

45 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-4,6a-дигидро-3aH-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиrimидин (16,2 г, 23,6 ммоль) суспенсируют 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 5 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.

10 [0598]

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 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 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Стадия 4: Синтез трет-бутил((3aR,6R,6aS)-6-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-6,6a-дигидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил)метил) (сульфамоил)карбамата

20 ((3aR, 6R,6aS)-6-(4-Амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-6,6a-дигидро-3aН-цикlopента[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 дизопропилазодикарбоксилат (69 мкл, 0,35 ммоль) с перемешиванием при 0°C. После 25 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.

25 [0599]

30  $^1\text{H}$ -ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5: Синтез соединения Примера 128

35 трет-Бутил (((3aR,6R,6aS)-6-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-6,6a-дигидро-3aН-цикlopента[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 дизопропилэтиламин (0,034 мл, 0,19 ммоль) супензируют в тетрагидрофуране 40 (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 45 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]

<sup>5</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0601]

Пример 129

<sup>10</sup> 4-Амино-7-[(1R,4R,5S)-4,5-дигидрокси-3-[(сульфамоиламино)метил]цикlopент-2-ен-1-ил]-5-[2-(2-этокси-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

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]

<sup>15</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0603]

Пример 130

<sup>20</sup> 4-Амино-7-[(1R,4R,5S)-4,5-дигидрокси-3-[(сульфамоиламино)метил]цикlopент-2-ен-1-ил]-5-[2-(2-фтор-6-метилсульфанил-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиrimидин

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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[0605]

Пример 131

<sup>35</sup> [(2R,3S,4R,5R)-5-[4-амино-5-(2-фенилэтинил)пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил]-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилсульфамат

Стадия 1: Синтез ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-(фенилэтинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола

<sup>40</sup> [(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-Амино-5-йод-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[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 дизопропилэтиамина (0,78 мл, 4,6 ммоль), реакционный раствор перемешивают при 70°C в течение 2 часов.

<sup>45</sup> Реакционный раствор фильтруют через слой целита и промывают хлороформом, с последующей отгонкой растворителя. Остаток очищают с помощью колончной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан), с получением при этом указанного в заголовке соединения (800 мг, 85%) в виде желтого аморфного вещества.

[0606]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Синтез ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-(фенилэтинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилсульфамата ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-Амино-5-(фенилэтинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-

10 2,2-диметилтетрагидрофуро[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 сульфамоилхлорид (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 15 к ней добавляют хлороформ и водный раствор гидrogenкарбоната 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 20 получением при этом указанного в заголовке соединения (39 мг, 67%) в виде желтого аморфного вещества.

[0607]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

Стадия 3: Синтез соединения Примера 131

((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-Амино-5-(фенилэтинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[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 30 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%) 35 в виде белого порошка.

[0608]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0609]

Пример 132

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

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 131, за исключением 45 того, что используется 2-этинил-1,3-дифторбензол вместо фенилацетилена.

[0610]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[0611]

Пример 133

<sup>5</sup> [(2R,3S,4R,5R)-5-[4-Амино-5-[2-(1-нафтил)этинил]-пирроло[2,3-d]пиrimидин-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]

<sup>10</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0613]

Пример 134

<sup>15</sup> [(2R,3S,5R)-5-[4-Амино-5-(2-фенилэтинил)пирроло[2,3-d]пиrimидин-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-7H-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)-тетрагидрофуран-3-ол вместо [(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-амино-5-йод-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола.

[0614]

<sup>25</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0615]

Пример 135

<sup>30</sup> [(2R,3S,5R)-5-[4-Амино-5-(1-бензилпиразол-4-ил)пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил]-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метилсульфамат

Стадия 1: Синтез (2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола

<sup>35</sup> (2R,3S,5R)-5-(4-Амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиrimидин-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)-1H-пиразол (98 мг, 0,34 ммоль) суспензируют в 2 М водном растворе карбоната натрия (0,66 мл) и 1,2-диметоксиэтана (2 мл) с последующим перемешиванием при 100°C в

<sup>40</sup> 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]

<sup>45</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Синтез соединения Примера 135

(2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол (53 мг, 0,13 ммоль) растворяют в ацетонитриле (1 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) (114 мг, 0,26 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания реакционного раствора при 40°C в течение ночи, к реакционной жидкости добавляют трифтормускую 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]

<sup>1</sup>H-ЯМР ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

[0618]

Пример 136

[(1R,2R,3S,4R)-4-[4-Амино-5-(1-бензилпиразол-4-ил)пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил]-2,3-дигидрокси-цикlopентил]метилсульфамат

Указанное в заголовке соединение получают, как в Примере 135, за исключением того, что используется ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанол вместо (2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола.

[0619]

<sup>1</sup>H-ЯМР ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

[0620]

Пример 137

[(2R,3S,5R)-5-[4-Амино-5-[1-[(3,4-диметилфенил)метил]-пиразол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиrimидин-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)-1Н-пиразола

4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-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) суспенсируют в ацетонитриле (10 мл). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение ночи, твердый продукт отфильтровывают на целике, 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]

<sup>1</sup>H-ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

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)-1H-пиразол вместо 1-бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола.

[0622]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0623]

Пример 138

[(1R,2S,4R)-4-[4-Амино-5-[1-[(3,4-диметилфенил)метил]-пиразол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил]-2-гидрокси-цикlopентил]метилсульфамат

Стадия 1: Синтез (1S,2R,4R)-4-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)цикlopентанола

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)цикlopентанол вместо ((3aR,4R,6R,6aS)-6-амино-2,2-диметилтетрагидро-3aH-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола.

[0624]

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

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-7H-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)-цикlopентанол и 1-(3,4-диметилбензил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол вместо (2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола и 1-бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола.

[0625]

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0626]

Пример 139

[(2R,3S,5R)-5-[4-Амино-5-[2-(о-толил)тиазол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиrimидин-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)-1H-пиразола.

[0627]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>.

[0628]

Пример 140

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

Стадия 1: Синтез трет-бутил N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-((2-(этилтио)-6-фторфенил)этинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамоила карбамата

трет-Бутил N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамоил карбамат (39 мг, 0,064 ммоль), этил(2-этинил-3-фторфенил)сульфан (23 мг, 0,13 ммоль), бис(трифенилfosфин)палладий (II) дихлорид (4,5 мг, 0,0064 ммоль), йодид меди (1,2 мг, 0,0064 ммоль) и дизопропилэтиламин (0,022 мл, 0,13 ммоль) сусpendingируют 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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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]пиридин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамоил карбамат (55 мг, 0,0829 ммоль) сусpendingируют 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]

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) 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]<sup>+</sup>.

[0631]

Пример 141

<sup>5</sup> 4-Амино-5-[2-(4-бензилокси-2-метилсульфонил-фенил)этинил]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]пирроло[2,3-d]пирамидин

Стадия 1: (5-(Бензилокси)-2-йодфенил)(метил)сульфан

<sup>10</sup> Указанное в заголовке соединение получают, как на Стадии 1 Примера 76, за исключением того, что используется 4-йод-3-(метилсульфанил)фенол вместо 2-бромпирамидин-5-ола.

[0632]

<sup>15</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

<sup>20</sup> 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-бромпирамидина.

[0633]

<sup>25</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

Стадия 3: Синтез соединения Примера 141

<sup>30</sup> 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]

<sup>35</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 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

<sup>40</sup> 4-Амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]цикlopентил]-5-[2-(2-этилсульфонил-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пирамидин

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-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамоил карбамат вместо трет-бутил N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамоила карбамата.

[0636]

<sup>45</sup> <sup>1</sup>Н-ЯМР ( $DMSO-D_6$ )  $\delta$ : 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]<sup>+</sup>.

[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

5 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]метилсульфамоил]карбамат вместо трет-бутил N-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)сульфамоила карбамата.

10 [0638]

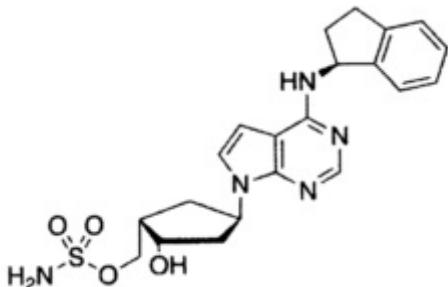
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,18 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,87-7,83 (1H, m), 7,80-7,75 (1H, m), 7,73-7,68 (1H, m), 7,16 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,56 (2H, s), 6,43 (1H, dd, J=8,7, 5,7 Гц), 4,37 (1H, brs), 3,97 (1H, dt, J=2,0, 4,6 Гц), 3,50 (2H, q, J=7,4 Гц), 3,20-3,14 (1H, m), 3,12-3,05 (1H, m), 15 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]<sup>+</sup>.

[0639]

**Сравнительный пример**

20 N-[(1S)-1-инданил]-7-[(1R)-3α-гидрокси-4α-(сульфамоилоксиметил)цикlopентил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (MLN4924) получают посредством осуществления синтеза в соответствии со способом, описанным в Патентном документе 1.

[0640]



30 [0641]

Следующие далее таблицы показывают структурные формулы соединений Примеров настоящей заявки.

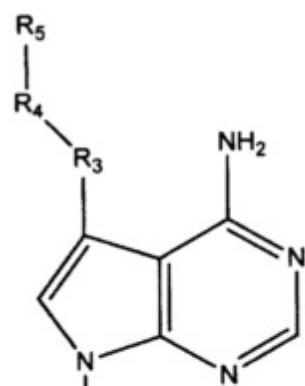
[0642]

35

40

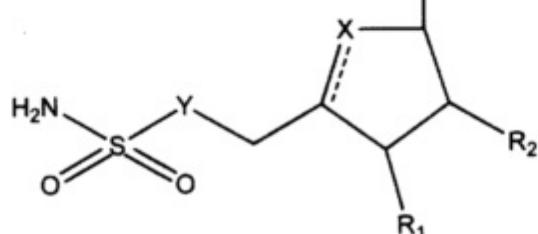
45

5



10

15



(A)

[0643]

Таблица 1

20

25

30

35

40

45

|          | =====     | X | Y  | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> |
|----------|-----------|---|----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 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 |  |
| 10 | Пример 9  | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
|    | Пример 10 | одинарная | O | NH | OH | OH |  |       |  |

[0644]

Таблица 2

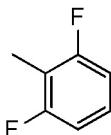
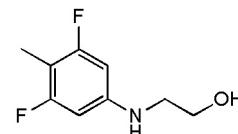
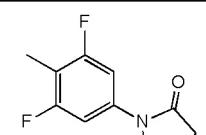
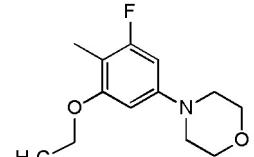
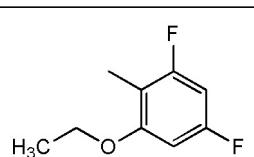
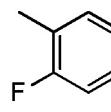
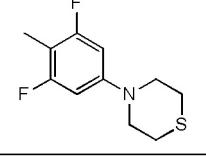
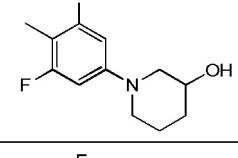
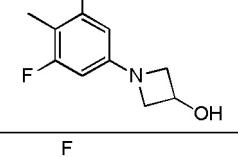
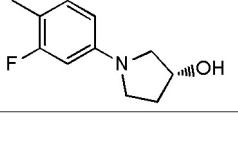
|    |           |           | X | Y  | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> |
|----|-----------|-----------|---|----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 15 | Пример 11 | одинарная | O | NH | OH             | 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          |                |
| 35 | Пример 15 | одинарная | O | NH | OH             | OH             |                | связь          |                |
| 40 | Пример 16 | одинарная | O | NH | OH             | OH             |                | связь          |                |
| 45 | Пример 17 | одинарная | O | NH | OH             | OH             |                | связь          |                |
|    | Пример 18 | одинарная | O | NH | OH             | OH             |                | связь          |                |
|    | Пример 19 | одинарная | O | NH | OH             | OH             |                | связь          |                |

|           |           |   |    |    |    |  |       |  |
|-----------|-----------|---|----|----|----|--|-------|--|
| Пример 20 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
|-----------|-----------|---|----|----|----|--|-------|--|

5 [0645]  
Таблица 3

|    |           | X         | Y | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> |
|----|-----------|-----------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 10 | Пример 21 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                |                |
| 15 | Пример 22 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                |                |
| 20 | Пример 23 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                |                |
| 25 | Пример 24 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                |                |
| 30 | Пример 25 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                |                |
| 35 | Пример 26 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                |                |
| 40 | Пример 27 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                |                |
| 45 | Пример 28 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                |                |
|    | Пример 29 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                |                |
|    | Пример 30 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                |                |

[0646]  
Таблица 4

|    | <u>=====</u>           | X | Y  | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>     | R <sub>5</sub>  |
|----|------------------------|---|----|----------------|----------------|----------------|--------------------|---|
| 5  | Пример 31<br>одинарная | O | NH | OH             | OH             | <u>=====</u>   | -CH <sub>2</sub> - |    |
| 10 | Пример 32<br>одинарная | O | NH | OH             | OH             | <u>=====</u>   | связь              |    |
| 15 | Пример 33<br>одинарная | O | NH | OH             | OH             | <u>=====</u>   | связь              |    |
| 20 | Пример 34<br>одинарная | O | NH | OH             | OH             | <u>=====</u>   | связь              |    |
| 25 | Пример 35<br>одинарная | O | NH | OH             | OH             | <u>=====</u>   | связь              |   |
| 30 | Пример 36<br>одинарная | O | NH | OH             | OH             | <u>=====</u>   | -CH <sub>2</sub> - |  |
| 35 | Пример 37<br>одинарная | O | NH | OH             | OH             | <u>=====</u>   | связь              |  |
| 40 | Пример 38<br>одинарная | O | NH | OH             | OH             | <u>=====</u>   | связь              |  |
| 45 | Пример 39<br>одинарная | O | NH | OH             | OH             | <u>=====</u>   | связь              |  |
|    | Пример 40<br>одинарная | O | NH | OH             | OH             | <u>=====</u>   | связь              |  |

[0647]

Таблица 5

|  | <u>=====</u> | X | Y | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> |
|--|--------------|---|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|  |              |   |   |                |                |                |                |                |

|    |           |           |   |    |    |    |  |                    |  |
|----|-----------|-----------|---|----|----|----|--|--------------------|--|
|    | Пример 41 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь              |  |
| 5  | Пример 42 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь              |  |
| 10 | Пример 43 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь              |  |
| 15 | Пример 44 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь              |  |
| 20 | Пример 45 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь              |  |
| 25 | Пример 46 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь              |  |
| 30 | Пример 47 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь              |  |
| 35 | Пример 48 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь              |  |
|    | Пример 49 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь              |  |
|    | Пример 50 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | -CH <sub>2</sub> - |  |

[0648]  
Таблица 6

|    |           | X         | Y | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> |  |
|----|-----------|-----------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 40 | Пример 51 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                | связь          |  |
| 45 | Пример 52 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                | связь          |  |

|    |           |           |   |    |    |    |  |       |  |
|----|-----------|-----------|---|----|----|----|--|-------|--|
|    | Пример 53 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 5  | Пример 54 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 10 | Пример 55 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 15 | Пример 56 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 20 | Пример 57 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 25 | Пример 58 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 30 | Пример 59 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 35 | Пример 60 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |

[0649]

Таблица 7

|    |           | X         | Y | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> |  |
|----|-----------|-----------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 40 | Пример 61 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                | связь          |  |
| 45 | Пример 62 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                | связь          |  |

|    |           |           |   |    |    |    |  |       |  |
|----|-----------|-----------|---|----|----|----|--|-------|--|
|    | Пример 63 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 5  | Пример 64 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 10 | Пример 65 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 15 | Пример 66 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 20 | Пример 67 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 25 | Пример 68 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 30 | Пример 69 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 35 | Пример 70 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |

[0650]

Таблица 8

|    |           | X         | Y | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> |  |
|----|-----------|-----------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 40 | Пример 71 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                | связь          |  |
| 45 | Пример 72 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                | связь          |  |

|    |           |           |   |    |    |    |  |       |  |
|----|-----------|-----------|---|----|----|----|--|-------|--|
| 5  | Пример 73 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 10 | Пример 74 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 15 | Пример 75 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 20 | Пример 76 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 25 | Пример 77 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 30 | Пример 78 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 35 | Пример 79 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 40 | Пример 80 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |

[0651]  
Таблица 9

|    |           | X         | Y | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> |  |
|----|-----------|-----------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 40 | Пример 81 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                | связь          |  |
| 45 | Пример 82 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                | связь          |  |
|    | Пример 83 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                | связь          |  |

|    |           |           |   |    |    |    |  |       |  |
|----|-----------|-----------|---|----|----|----|--|-------|--|
|    | Пример 84 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 5  | 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 |  |
| 25 | Пример 90 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |

[0652]  
Таблица 10

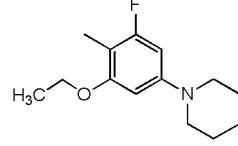
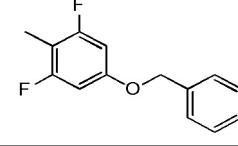
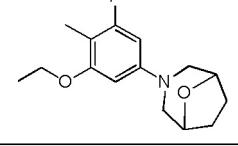
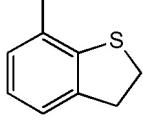
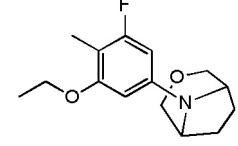
|    |           | X         | Y | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> |
|----|-----------|-----------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 30 | Пример 91 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                |                |
| 35 | Пример 92 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                |                |
| 40 | Пример 93 | одинарная | C | NH             | OH             | OH             |                |                |
| 45 | Пример 94 | одинарная | C | NH             | OH             | OH             |                |                |

|    |            |           |   |    |    |    |  |       |  |
|----|------------|-----------|---|----|----|----|--|-------|--|
|    | Пример 95  | одинарная | C | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 5  | Пример 96  | одинарная | C | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 10 | Пример 97  | одинарная | C | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 15 | Пример 98  | одинарная | C | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 20 | Пример 99  | одинарная | C | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 25 | Пример 100 | одинарная | C | NH | OH | OH |  | связь |  |

[0653]

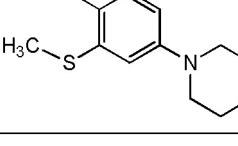
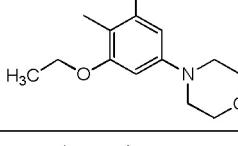
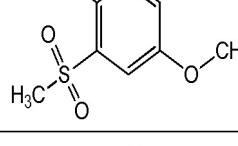
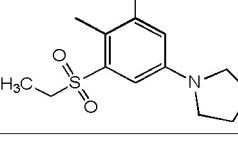
Таблица 11

|    |            | X         | Y | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> |
|----|------------|-----------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 30 | Пример 101 | одинарная | C | NH             | OH             | OH             |                |                |
| 35 | Пример 102 | одинарная | C | NH             | OH             | OH             |                |                |
| 40 | Пример 103 | одинарная | C | NH             | OH             | OH             |                |                |
| 45 | Пример 104 | одинарная | C | NH             | OH             | OH             |                |                |

|    |            |           |   |    |    |    |  |       |  |
|----|------------|-----------|---|----|----|----|--|-------|--|
|    | Пример 105 | одинарная | C | NH | OH | OH |   | связь |  |
| 5  | Пример 106 | одинарная | C | NH | OH | OH |   | связь |  |
| 10 | Пример 107 | одинарная | C | NH | OH | OH |   | связь |  |
| 15 | Пример 108 | одинарная | C | NH | OH | OH |   | связь |  |
| 20 | Пример 109 | одинарная | C | NH | OH | OH |   | связь |  |
| 25 | Пример 110 | одинарная | C | NH | OH | OH |  | связь |  |

[0654]

Таблица 12

|    |  | X         | Y | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>  | R <sub>5</sub> |
|----|---|-----------|---|----------------|----------------|----------------|---|----------------|
| 30 | Пример 111  | одинарная | C | NH             | OH             | OH             |  | связь          |
| 35 | Пример 112  | одинарная | C | NH             | OH             | OH             |  | связь          |
| 40 | Пример 113  | одинарная | C | NH             | OH             | OH             |  | связь          |
| 45 | Пример 114  | одинарная | C | NH             | OH             | OH             |  | связь          |

|    |            |           |   |    |    |    |  |       |  |
|----|------------|-----------|---|----|----|----|--|-------|--|
| 5  | Пример 115 | одинарная | C | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 10 | Пример 116 | одинарная | C | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 15 | Пример 117 | одинарная | C | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 20 | Пример 118 | одинарная | C | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 25 | Пример 119 | одинарная | C | NH | OH | OH |  | связь |  |
|    | Пример 120 | одинарная | C | NH | OH | OH |  | связь |  |

[0655]

Таблица 13

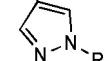
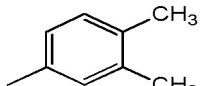
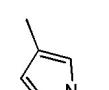
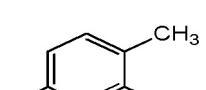
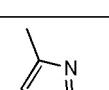
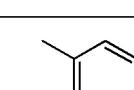
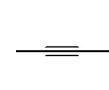
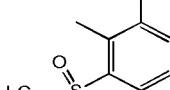
|    |            | X         | Y | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> |
|----|------------|-----------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 30 | Пример 121 | одинарная | C | NH             | OH             | OH             |                |                |
| 35 | Пример 122 | одинарная | C | NH             | OH             | OH             |                |                |
| 40 | Пример 123 | одинарная | C | NH             | OH             | OH             |                |                |
| 45 | Пример 124 | одинарная | O | NH             | OH             | OH             |                |                |

|    |            |           |   |    |    |    |  |       |  |
|----|------------|-----------|---|----|----|----|--|-------|--|
|    | Пример 125 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 5  | Пример 126 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 10 | Пример 127 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 15 | Пример 128 | двойная   | C | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 20 | Пример 129 | двойная   | C | NH | OH | OH |  | связь |  |
| 25 | Пример 130 | двойная   | C | NH | OH | OH |  | связь |  |

[0656]

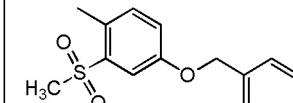
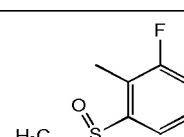
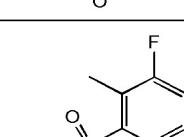
Таблица 14

|    |            |           | X | Y | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>     | R <sub>5</sub> |
|----|------------|-----------|---|---|----------------|----------------|----------------|--------------------|----------------|
| 30 | Пример 131 | одинарная | O | O | OH             | OH             |                | связь              |                |
| 35 | Пример 132 | одинарная | O | O | OH             | OH             |                | связь              |                |
| 40 | Пример 133 | одинарная | O | O | OH             | OH             |                | связь              |                |
| 45 | Пример 134 | одинарная | O | O | OH             | H              |                | связь              |                |
|    | Пример 135 | одинарная | O | O | OH             | H              |                | -CH <sub>2</sub> - |                |
|    | Пример 136 | одинарная | O | O | OH             | OH             |                | -CH <sub>2</sub> - |                |

|            |           |   |    |    |    |   |       |   |
|------------|-----------|---|----|----|----|---|-------|---|
| Пример 137 | одинарная | O | O  | OH | H  |  | -CH2- |  |
| Пример 138 | одинарная | C | O  | OH | H  |  | -CH2- |  |
| Пример 139 | одинарная | O | O  | OH | H  |  | связь |  |
| Пример 140 | одинарная | O | NH | OH | OH |  | связь |  |

[0657]

Таблица 15

|            | =====     | X | Y  | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub>  |
|------------|-----------|---|----|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| 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

Раствор очищенного NAE (гетеродимер APPBP1 и UBA3) приготавливают следующим образом. Область, соответствующая аминокислотам 1-534 белка APPBP1 человека (NCBI Reference Sequence number: NP\_003896, полная длина: 534 амино кислоты), гена APPBP1 человека (NCBI Reference Sequence number: NM\_003905) вставляется в pBacPAK9 (производится Clontech) с целью конструирования плазмида pBacPAK9-APPBP1 для экспрессирования полноразмерного белка APPBP1, содержащего меткуHis 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 амино кислоты), гена UBA3 человека (NCBI Reference Sequence number: NM\_003968) вставляется в pBacPAK9 с целью конструирования плазмида 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 бакуловирус 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 сусpendingируют 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 амино кислоты), гена UBC12 человека (NCBI Reference Sequence number: NM\_003969) вставляется в pGEX-4T-2 (производится GE Healthcare) с целью конструирования плазмида 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). Собранная *Escherichia coli* сусpendingируется 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 диялизом 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 MgCl<sub>2</sub>, 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 Acceptor, 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 неддилирования (%), 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 ATP, в качестве отрицательного контроля.
- 10 Вычисляют концентрацию, при которой конъюгирование Nedd8 уменьшается при добавлении каждого соединения до 50% от контроля (IC<sub>50</sub> (мкМ)), и используют ее в качестве относительного показателя активности ингибирования конъюгирования Nedd8.

[0662]

Доля ингибирования (%)=100 - (T-B)/(C-B) × 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 ATP

Таблица 16, ниже, показывает результаты.

[0663]

20 Таблица 16

|    | IC50 (мкМ) |         | IC50 (мкМ) |         | IC50 (мкМ) |         | IC50 (мкМ)    |         |
|----|------------|---------|------------|---------|------------|---------|---------------|---------|
| 25 | 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   |
|    | 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  |
| 30 | 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  |
|    | 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  |
| 35 | Пример 23  | ≤0,0030 | Пример 58  | ≤0,0030 | Пример 91  | 0,018   | Пример 129    | ≤0,0030 |
|    | 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   |
| 40 | Пример 33  | ≤0,0030 | Пример 64  | 0,0094  | Пример 99  | 0,019   | Пример 136    | 0,012   |
|    | 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   |
| 45 | Пример 40  | ≤0,0030 | Пример 72  | 0,0044  | Пример 112 | 0,015   | Сравн. пример | 0,033   |
|    | 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: ингибиование роста клеток 1

Способность исследуемых соединений к ингибиованию роста клеток определяют

5 посредством количественного определения ATP от жизнеспособных клеток с

использованием CellTiter-Glo<sup>TM</sup> 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.)) высеваются в 96-луночный планшет (#165305, производится

10 Thermo Scientific Nunc) при концентрации 1000 клеток/100 мкл среды на одну лунку.

Клетки культивируют в инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub> при 37° в течение ночи, и к ним добавляют исследуемое соединение, с последующим культивированием в течение дополнительных

72 часов. Реагент CellTiter-Glo<sup>TM</sup> Luminescent Cell Viability Assay в количестве, равном

15 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 (EnSpire<sup>TM</sup> Multimode Plate Reader, производится PerkinElmer Japan Co., Ltd.), и используют ее в качестве

20 показателя количества жизнеспособных клеток в каждой лунке. Доля ингибиования роста клеток (%), достигаемая с помощью соединения по настоящему изобретению, определяется с помощью следующего уравнения (уравнение В) с использованием интенсивности люминесценции группы, не обработанной лекарственным средством (контрольной), в качестве контроля. Вычисляют концентрацию, при которой количество

25 клеток уменьшается при добавлении каждого соединения до 50% от контроля (IC<sub>50</sub> (мкМ)).

[0666]

Доля ингибиования (%)=(C-T)/C × 100 (уравнение В)

30 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]

35 Таблица 17

|    | CCRF-CEM   |        | CCRF-CEM   |        |
|----|------------|--------|------------|--------|
|    | IC50 (мкМ) |        | IC50 (мкМ) |        |
| 40 | 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   |
| 45 | 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 карбонангиразы II

Ингибирование активности фермента карбонангиразы II измеряют посредством измерения эстеразной активности, при которой карбонангираза II деградирует 4-нитрофенилацетат (4-NPA) (производится Sigma-Aldrich). Раствор очищенной карбонангиразы 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 (уравнение С) посредством вычитания коэффициента поглощения в лунке, в которую не добавляют карбонангиразу II.

[0670]

Доля ингибирования (%)= $100 - (T-B)/(C-B) \times 100$  (уравнение С)

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 карбонангиразу 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       |

|   |           |      |               |       |
|---|-----------|------|---------------|-------|
| 5 | 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 |

10 [0672]

Эти результаты подтверждают, что соединение Сравнительного примера демонстрирует активность ингибиования по отношению к карбонангидразе II, в то время как соединения Примеров демонстрируют значительно пониженную активность ингибиования.

15 [0673]

Пример исследования 4: ингибиование роста клеток 2

Способность исследуемых соединений к ингибиованию 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, 20 как показано в Таблице 19. В качестве планшета для культивирования используют 384-луночный планшет (#3571, производится Corning).

[0674]

Таблица 20, ниже, показывает результаты.

[0675]

25 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                                    |

40 [0676]

Таблица 20

|         | HCT116     | Capan-1    | A-427      | MDA-MB-453 | LNCaP FGC  |
|---------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Примеры | 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) |
| 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 НСТ116 рака толстой кишки человека, линии клеток Саран-1 рака поджелудочной железы человека, линии клеток А-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 А-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 НСТ-116 рака толстой кишки человека промывают в PBS и суспенсируют при концентрации  $4 \times 10^7$  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<sup>3</sup>)=(длина × ширина<sup>2</sup>)/2, где единица длины и ширины представляет собой мм (уравнение D).

Когда TV достигает 100-300 мм<sup>3</sup>, животные приписываются к каждой группе в соответствии с процедурой стратифицированной рандомизации. Этот день считается днем 1, TV на 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 (BWn) в день n в течение некоторого времени таким же способом, и вычисляют TVn для каждой мыши. После этого вычисляют относительный объем опухоли (RTVn) на основе TVn каждой мыши с использованием следующего уравнения (уравнения E); величину лечение/контроль

(T/C) (%) вычисляют на основе среднего RTVn для каждой группы введения лекарственного средства с использованием следующего уравнения (уравнения F); и вычисляют долю изменения массы тела (BWCn) с использованием следующего уравнения (уравнения G).

5 [0683]

RTVn=TVn/TV1 (уравнение E)

T/Cn (%)=(среднее значение RTV для каждой группы введения лекарственного средства в последний день исследования)/(среднее значение RTV контрольной группы в последний день исследования) × 100 (уравнение F)

10 BWCn (%)=BWn·BW1 (уравнение G)

Фигуры 1 и 2, и Таблица 21, ниже, показывают результаты.

[0684]

Таблица 21

| 15 | Группа        | Доза (мг/кг/день) | День введения | Количество мышей | T/C15 (%)             | BWC15 (%)             |
|----|---------------|-------------------|---------------|------------------|-----------------------|-----------------------|
|    |               |                   |               |                  | Среднее значение ± SD | 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]

20 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 25 контролем.

[0686]

Эти результаты подтверждают превосходное воздействие ингибиования роста опухоли этого соединения по настоящему изобретению на опухоли человека.

[0687]

30 Пример исследования 6: Противоопухолевое воздействие на клетки опухоли, трансплантированные мышам, 2

Воздействие ингибиования 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 35 соответствии с процедурой стратифицированной рандомизации, когда TV достигает 100-200 мм<sup>3</sup>.

[0688]

Фигуры 3 и 4, и следующая таблица (Таблица 22) показывают результаты.

[0689]

40 Таблица 22

| 45 | Группа        | Доза (мг/кг/день) | День введения | Количество мышей | T/C15 (%)             | BWC15 (%)             |
|----|---------------|-------------------|---------------|------------------|-----------------------|-----------------------|
|    |               |                   |               |                  | Среднее значение ± SD | 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.

5 [0691]

Эти результаты подтверждают превосходное воздействие ингибиования роста опухоли для этого соединения по настоящему изобретению на опухоли человека.

[0692]

Пример исследования 7: Противоопухолевое воздействие на клетки опухоли, трансплантированные мышам, 3

Воздействие ингибиования 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 15 приписываются к каждой группе в соответствии с процедурой стратифицированной рандомизации, когда TV достигает 140-380 мм<sup>3</sup>.

[0693]

На этот раз, линии клеток промывают в PBS, и сусpendируют в 50% PBS и 50% матриксе базальной мембранны Matrigel (#356237; производится BD Biosciences) при 20 концентрации  $1 \times 10^8$  клеток/мл. 0,1 мл этой супензии 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 25 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.

30 [0695]

Таблица 23

| Группа        | Доза (мг/кг/день) | День введения | Количество мышей | T/C15 (%) | BWC15 (%)<br>Среднее значение ± SD |
|---------------|-------------------|---------------|------------------|-----------|------------------------------------|
| Контроль      | -                 | -             | 5                | 100       | 7,8 ± 3,2                          |
| Сравн. пример | 120               | 1,4,8, 11     | 5                | 47        | 6,1 ± 2,6                          |
| Пример 64     | 50                | 1, 8          | 5                | 8         | 4,1 ± 1,6                          |
| Пример 122    | 50                | 1,8           | 5                | 6         | 6,0 ± 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 45 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

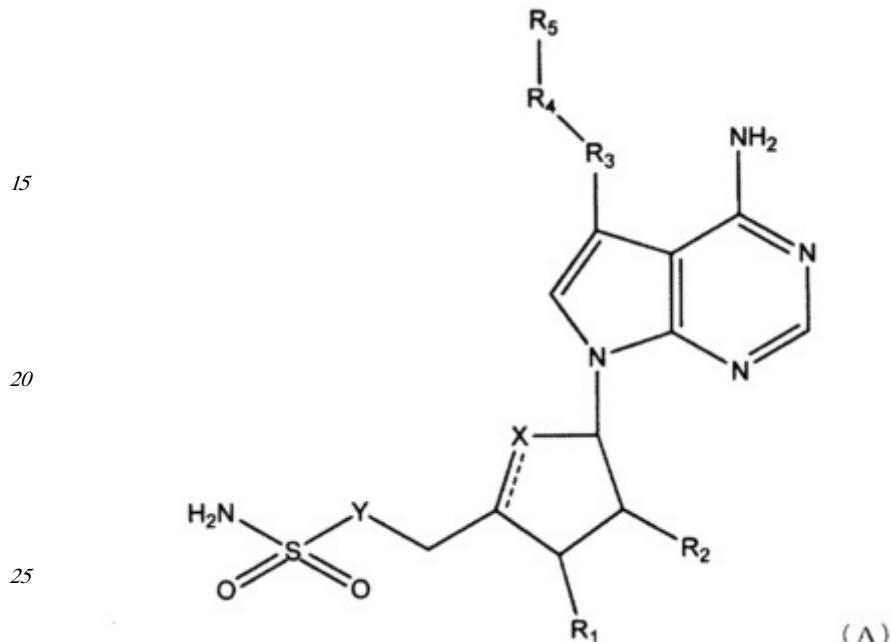
соединения Сравнительного примера с использованием критерия Дуннетта. Результаты показывают, что RTV Примера 122 и Примера 64 значительно ниже, чем для Сравнительного примера.

[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 10 (A):



где:

=====

30 представляет собой одинарную или двойную связь;

Х представляет собой -O- или -CH=;

Y представляет собой -NH- или -O-;

R<sub>1</sub> представляет собой атом водорода или гидрокси группу;

35 R<sub>2</sub> представляет собой атом водорода или гидрокси группу;

R<sub>3</sub> представляет собой этиениловую группу или 5-членную моноциклическую гетероариленовую группу, содержащую один-два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S и O;

40 R<sub>4</sub> представляет собой связь, метиленовую группу или C3-C7 циклоалкилиденовую группу;

R<sub>5</sub> представляет собой C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу, C6-C10

ненасыщенную циклоалкильную группу, выбранную из фенила, нафтила, инданила, которая может содержать одну или несколько групп R<sub>6</sub>, 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 R<sub>6</sub>;

$R_6$  представляет собой

атом галогена,

гидрокси группу,

циано группу,

<sup>5</sup>  $C_1$ - $C_6$ алкильную группу, которая может содержать одну фенокси группу в качестве заместителей,

карбамоильную группу,

$C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонильную группу,

6-членную моноциклическую или бициклическую ненасыщенную

<sup>10</sup> 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

<sup>15</sup>  $C_1$ - $C_6$  алкильную группу в качестве заместителей,

аминогруппу,

моно- или ди-( $C_1$ - $C_4$ алкил)амино группу, которая может содержать одну гидрокси группу или фенильную группу в качестве заместителей,

$C_1$ - $C_6$  алкокси группу, которая может содержать одну или несколько групп,

<sup>20</sup> выбранных из атома галогена,  $C_3$ - $C_7$  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,

<sup>25</sup>  $C_1$ - $C_6$ алкилтио группу,

$C_1$ - $C_6$ алкилсульфонильную группу или

аминосульфонильную группу,

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

<sup>30</sup> 2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, в котором, в формуле (A),  $R_1$  представляет собой гидрокси группу;

$R_3$  представляет собой этиниленовую группу или 5-членную моноциклическую гетероариленовую группу, содержащую 2 гетероатома по меньшей мере одного вида,

<sup>35</sup> выбранных из группы, состоящей из  $N$ ,  $S$  и  $O$ ; и

когда  $R_6$  присутствует,  $R_6$  представляет собой атом галогена; гидрокси группу; циано группу;  $C_1$ - $C_6$ алкильную группу, которая может содержать одну феноксигруппу в качестве заместителей; карбамоильную группу;  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонильную группу; 6-членную моноциклическую или бициклическую ненасыщенную гетероциклоалкильную

<sup>40</sup> 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  $C_1$ - $C_6$  алкильной группы в качестве заместителей;

<sup>45</sup> аминогруппу; моно- или ди-( $C_1$ - $C_4$ алкил)амино группу, которая может содержать одну или несколько гидроксигрупп или фенильных групп в качестве заместителей;  $C_1$ - $C_6$ алкокси группу, которая может содержать одну или несколько групп, выбранных из атома галогена,  $C_3$ - $C_7$  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-  
C4алкилсульфонильную группу; или аминосульфонильную группу (когда присутствуют  
5 две или более групп R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> 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), R<sub>1</sub> представляет собой гидроксигруппу;

10 R<sub>3</sub> представляет собой этиениленовую 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

15 когда R<sub>6</sub> присутствует, R<sub>6</sub> представляет собой атом фтора; атом хлора; гидрокси  
группу; циано группу; C1-C6алкильную группу, которая может содержать одну  
феноксигруппу в качестве заместителей; карбамоильную группу; C1-  
20 С6алкоксикарбонильную группу; пиридинильную группу; азетидинильную группу;  
гидроксиазетидинильную группу; тиоморфолинильную группу;  
диоксидтиоморфолинильную группу; метилпиперазинильную группу;  
гидроксипиридинильную группу; оксопиридинильную группу; пиперидинильную  
25 группу; гидроксипирролидинильную группу; оксопирролидинильную группу;  
пирролидинильную группу; карбоксипирролидинильную группу;  
фторпирролидинильную группу; морфолинильную группу; 9-окса-3-азабицикло[3,3,1]  
нонан-3-ильную группу; 3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ильную группу; амино  
30 группу; метиламино группу; этиламино группу; изопропиламино группу;  
35 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-  
40 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  
45 две или более групп R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> из этого множества могут быть одинаковыми или  
различными).

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пп.1-3, в котором, в

35 формуле (A), R<sub>1</sub> представляет собой гидрокси группу;

R<sub>2</sub> представляет собой гидрокси группу;

R<sub>3</sub> представляет собой этиениленовую группу;

R<sub>4</sub> представляет собой связь;

40 R<sub>5</sub> представляет собой C6-C10ненасыщенную циклоалкильную группу, выбранную  
из фенила, нафтила, инденила, которая может содержать одну или несколько групп  
R<sub>6</sub>; или 5-6-членную моноциклическую или 9-10-членную бициклическую ненасыщенную  
гетероциклоалкильную группу, которая содержит один-три гетероатома, выбранных  
45 из группы, состоящей из N, S и O, и которая может содержать одну или несколько групп  
R<sub>6</sub>; и

R<sub>6</sub> представляет собой атом фтора; атом хлора; гидрокси группу; циано группу;  
метильную группу; 3-фторпирролидинильную группу; морфолинильную группу;

тиоморфолинильную группу; 3-гидроксиазетидинильную группу; азетидинильную группу; амино группу; N-метиламино группу; C1-C6 алcoxси группу, которая может содержать одну или несколько групп, либо атом галогена или C3-C7 насыщенную циклоалкильную группу в качестве заместителя; либо C1-C4алкилтио группу (когда 5 присутствуют две или более групп R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> 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-;

10 R<sub>1</sub> представляет собой гидрокси группу;

R<sub>2</sub> представляет собой гидрокси группу;

R<sub>3</sub> представляет собой этиниленовую группу;

R<sub>4</sub> представляет собой связь;

15 R<sub>5</sub> представляет собой фенильную группу или нафтильную группу, которая может содержать одну или несколько групп R<sub>6</sub>; 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 R<sub>6</sub>;

20 R<sub>6</sub> представляет собой атом фтора; метильную группу; 3-фторпирролидинил; 3-гидроксиазетидинил; азетидинил; амино группу; N-метиламино группу; C1-C6 алcoxси группу, которая может содержать одну или несколько циклопропильных групп; или C1-C4 алкилтио группу (когда присутствуют две или более групп R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> из этого множества могут быть одинаковыми или различными).

25 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]пирамидина;

30 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]пирамидина;

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]пирамидина;

35 4-амино-5-[2-[2,6-дифтор-4-(3-фторпирролидин-1-ил)фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пирамидина;

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]пирамидина;

40 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]пирамидина;

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

45 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]пирамидина;

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]пиrimидина;

8-[2-[4-амино-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиrimидин-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]пиrimидина;

4-амино-5-[2-[2-(циклогексилметокси)-6-фтор-фенил]этинил]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-

10 дигидрокси-5-[(сульфамоиламино)метил]-тетрагидрофуран-2-ил]пирроло[2,3-d]пиrimидина;

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

8-[2-[4-амино-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамоиламино)метил]

15 циклогексил]пирроло[2,3-d]пиrimидин-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]циклогекс-1-ил]-5-[2-(2-этокси-6-фтор-фенил)этинил]пирроло[2,3-d]пиrimидина и

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

20 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 $\beta$

25 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.

30

35

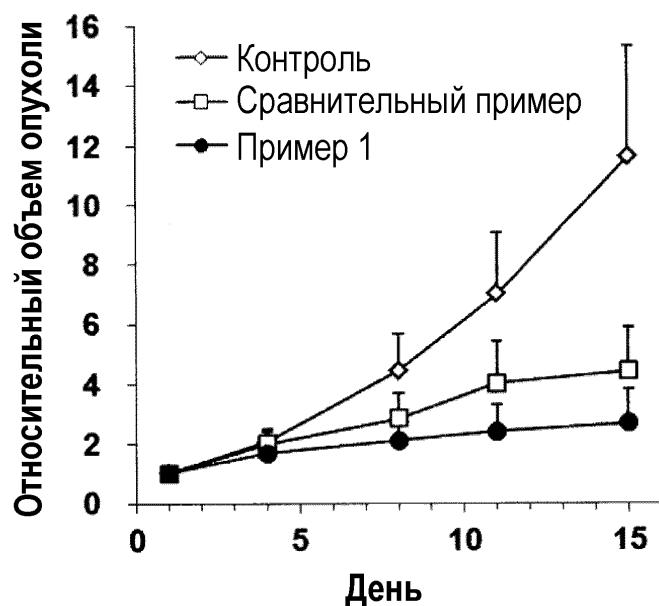
40

45

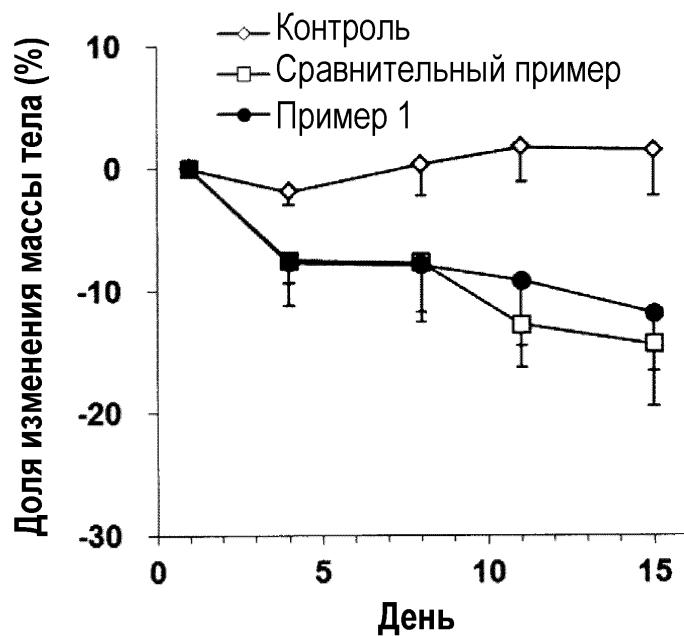
537950

1/3

ФИГ. 1

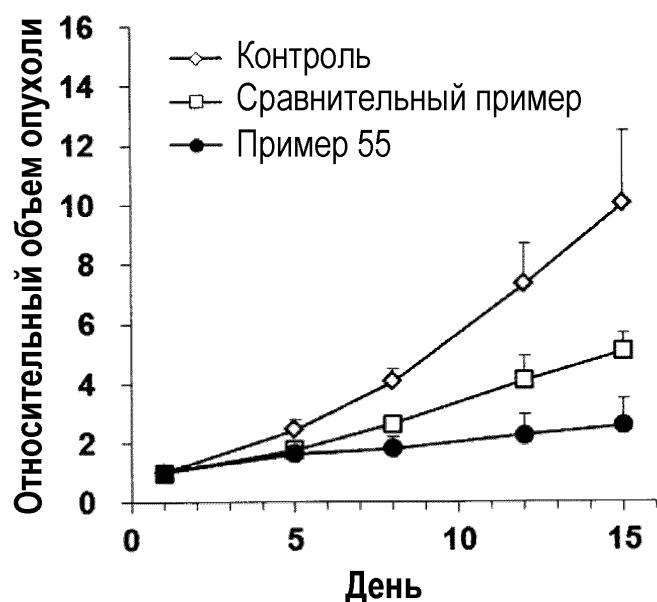


ФИГ. 2

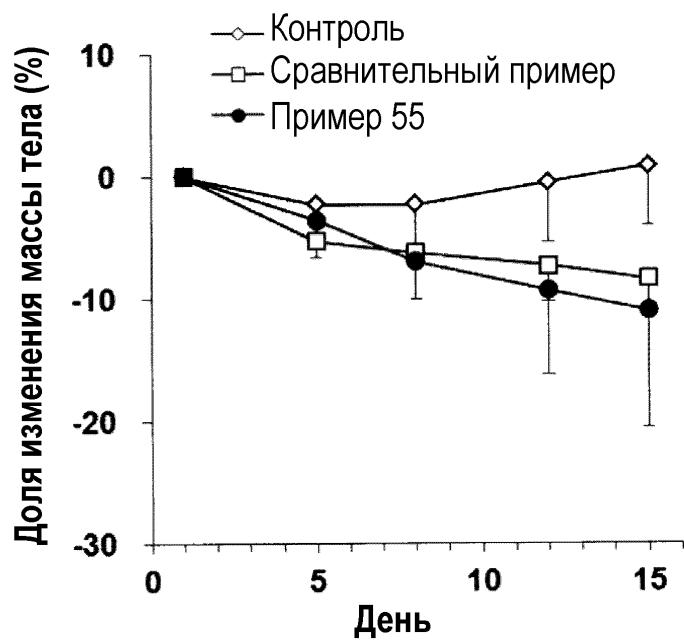


2/3

ФИГ. 3

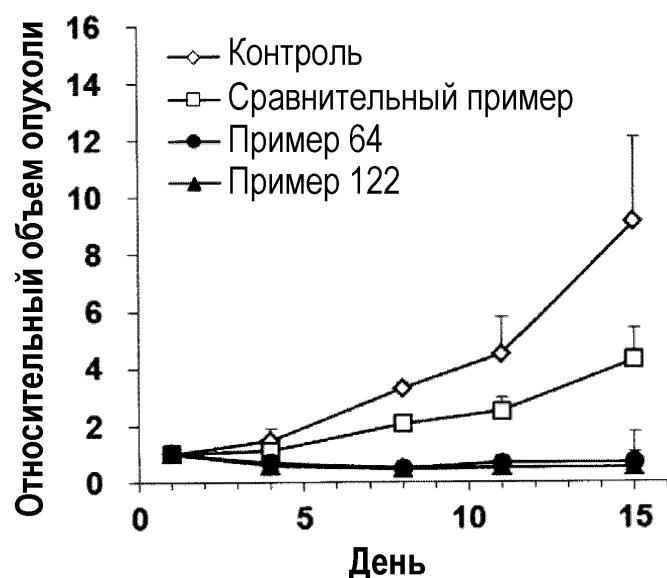


ФИГ. 4



3/3

ФИГ. 5



ФИГ. 6

