

RU 2727700 C2



(19) RU (11) 2 727 700⁽¹³⁾ C2

(51) МПК
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 403/04 (2019.08); *C07D 403/14* (2019.08); *C07D 409/14* (2019.08); *C07D 405/14* (2019.08); *C07D 413/14* (2019.08); *C07D 401/14* (2019.08); *A61K 31/5377* (2019.08); *A61K 31/506* (2019.08); *A61P 35/00* (2019.08); *A61P 35/02* (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2017116598, 13.10.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.10.2015

Дата регистрации:
23.07.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
13.10.2014 US 62/063,394

(43) Дата публикации заявки: 21.11.2018 Бюл. № 33

(45) Опубликовано: 23.07.2020 Бюл. № 21

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.05.2017

(86) Заявка РСТ:
KR 2015/010784 (13.10.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/060443 (21.04.2016)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Большая Спасская, д. 25,
строение 3, ООО "Юридическая фирма
Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):

СУХ Биунг-Чул (US),
САЛГАОНКАР Пареш Девидас (US),
ЛИ Джекью (US),
КОХ Дзонг Сунг (KR),
СОНГ Хо-Дзун (US),
ЛИ Ин Йонг (US),
ЛИ Джесанг (US),
ДЗУНГ Донг-Сик (KR),
КИМ Дзунг-Хо (KR),
КИМ Се-Вон (KR)

(73) Патентообладатель(и):
ЮХАН КОРПОРЕЙШН (KR)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2010029610 A1, 04.02.2010 & RU
2536584 C2, 27.12.2014. WO 2011060295 A1,
19.05.2011 & EA 024729 B1, 31.10.2016. WO
2013014448 A1, 31.01.2013 & EA 029488 B1, 30.04.
2018. CN 104788427 A, 22.07.2015. M. Raymond
V. Finlay et al., Discovery of a Potent and Selective
EGFR Inhibitor (AZD9291) of Both Sensitizing
and T790M Resistance Mutations That (см.
прод.)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ МОДУЛЯЦИИ КИНАЗНОЙ АКТИВНОСТИ МУТАНТОВ EGFR

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к конкретным производным 2-амино-4-пиразолил-пиrimидина. Также изобретение относится к способу лечения злокачественной опухоли, способу селективного ингибиования по меньшей мере одного мутанта EGFR, применению указанных производных и

фармацевтической композиции на основе указанного производного. Технический результат: получены новые гетероциклические соединения, полезные для селективного по сравнению с EGFR дикого типа ингибиования по меньшей мере одного мутанта EGFR, выбранного из мутантов, представляющих собой делецию E746-A750, L858R

RU 2727700 C2

или T790M. 6 н. и 3 з.п. ф-лы, 1 ил., 7 табл., 145 пр.

(56) (продолжение):

Spares the Wild Type Form of the Receptor, Journal of Medicinal Chemistry, 2014, Oct 23; 57(20): 8249-67.

R U 2 7 2 7 7 0 0 C 2

R U 2 7 2 7 7 0 0 C 2

R U 2 7 2 7 7 0 0 C 2



(19) RU (11) 2 727 700⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 403/04 (2019.08); *C07D 403/14* (2019.08); *C07D 409/14* (2019.08); *C07D 405/14* (2019.08); *C07D 413/14* (2019.08); *C07D 401/14* (2019.08); *A61K 31/5377* (2019.08); *A61K 31/506* (2019.08); *A61P 35/00* (2019.08); *A61P 35/02* (2019.08)

(21)(22) Application: 2017116598, 13.10.2015

(24) Effective date for property rights:
13.10.2015

Registration date:
23.07.2020

Priority:

(30) Convention priority:
13.10.2014 US 62/063,394

(43) Application published: 21.11.2018 Bull. № 33

(45) Date of publication: 23.07.2020 Bull. № 21

(85) Commencement of national phase: 15.05.2017

(86) PCT application:
KR 2015/010784 (13.10.2015)

(87) PCT publication:
WO 2016/060443 (21.04.2016)

Mail address:
129090, Moskva, ul. Bolshaya Spasskaya, d. 25,
stroenie 3, OOO "Yuridicheskaya firma
Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

KIM, Se-Won (US),
KIM, Jung-Ho (US),
JUNG, Dong Sik (US),
KOH, Jong Sung (KR),
LEE, Jaesang (US),
LEE, In Yong (US),
SONG, Ho-Juhn (US),
LEE, Jaekyoo (KR),
SALGAONKAR, Paresh Devidas (KR),
SUH, Byung-Chul (KR)

(73) Proprietor(s):

YUHAN CORPORATION (KR)

(54) COMPOUNDS AND A COMPOSITION FOR MODULATING THE KINASE ACTIVITY OF EGFR MUTANTS

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to specific derivatives of 2-amino-4-pyrazolyl-pyrimidine. Invention also relates to a method of treating a malignant tumor, a method for selective inhibition of at least one EGFR mutant, using said derivatives and a pharmaceutical composition based on said derivative.

EFFECT: obtaining novel heterocyclic compounds which are useful for selective EGFR-wild-type inhibition of at least one EGFR mutant selected from mutants, which are a deletion of E746-A750, L858R or T790M.

9 cl, 1 dwg, 7 tbl, 145 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к новым химическим соединениям и их фармацевтически приемлемым композициям, которые демонстрируют ингибирующую активность в отношении определенных мутантных форм EGFR.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ, ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ ИЗОБРЕТЕНИЮ

Протеинкиназы катализируют перенос концевого формата с АТФ или ГТФ на гидроксильную группу остатков тирозина, серина и/или треонина белков.

Протеинкиназы по субстратам, которые они фосфорилируют, подразделяют на семейства, например, тирозиновые протеинкиназы (PTK) и серин/треониновые

протеинкиназы. Фосфорилирование посредством протеинкиназ(ы) вследствие изменения ферментативной активности, клеточной локализации или ассоциации с другими белками приводит к функциональным изменениям белка-мишени (субстрата). Протеинкиназы играют жизненно важную роль во множестве клеточных процессов; клеточной пролиферации, выживании клеток, метаболизме, утилизации углевода, синтезе белка, аngиогенезе, росте клеток и иммунном ответе.

Нарушения регуляции протеинкиназ вовлечены во множество заболеваний и нарушений, таких как нарушения центральной нервной системы (например, болезнь Альцгеймера), воспалительные и аутоиммунные нарушения (например, астма, ревматоидный артрит, болезнь Крона и воспалительный синдром кишечника и псориаз), заболевания костей (например, остеопороз), нарушения обмена веществ (например, диабет), пролиферативные нарушения кровеносных сосудов, глазные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные опухоли, рестеноз, восприятие боли, отторжение трансплантата и инфекционные заболевания.

В их числе, в опухолях молочной железы, легких, поджелудочной железы, головы и шеи, а также мочевого пузыря часто выявляют сверхэкспрессию и нарушения регуляции EGFR. EGFR представляет собой представитель трансмембранных тирозиновых протеинкиназ семейства рецепторов erbB. После связывания с фактором роста, таким как эпидермальный фактор роста (EGF), рецептор может димеризоваться с EGFR или с другим представителем семейства, таким как erbB2 (HER2), erbB3 (HER3) и erbB4 (HER4). Димеризация рецепторов приводит к фосфорилированию ключевых остатков тирозина во внутриклеточном домене и последовательно к стимуляции множества внутриклеточных путей передачи сигнала, вовлеченных в пролиферацию и выживание клеток. Нарушения регуляции передачи сигнала семейства erbB способствует пролиферации, инвазии, метастазированию, ангиогенезу и выживанию опухолей, и они описаны во множестве злокачественных опухолей человека, таких как злокачественные опухоли легких и молочной железы.

Таким образом, семейство erbB представляет собой целесообразную мишень разработки лекарственных средств против злокачественных опухолей, и в настоящее время клинически доступен ряд соединений направленных на EGFR или erbB2, включая гефитиниб (ИРЕССА™) и эрлотиниб (ТАРЦЕВА™), ингибиторы первого поколения. Опубликовано, что наиболее частые активирующие EGFR мутации, L858R и делеция E746-A750, чувствительны к лечению гефитинибом или эрлотинибом, но в конечном итоге к терапии гефитинибом или эрлотинибом возникает приобретенная устойчивость преимущественно вследствие мутации "охранного" остатка T790M, которую детектируют приблизительно у половины клинически устойчивых пациентов, что приводит к двойным мутантам, L858R/T790M и делеция E746-A750/T790M.

Биологическая и клиническая значимость мутантов EGFR общепризнана в данной области и в разработке находятся несколько лекарственных средств второго поколения,

таких как BIBW2992 (афатиниб), HKI-272 и PF0299804, и они эффективны против мутации устойчивости T790M, но одновременно демонстрируют сильное ингибирование EGFR дикого типа (WT), что вызывает тяжелые побочное действие. Таким образом, продолжает оставаться большая необходимость в соединениях, которые эффективно 5 ингибируют одиночные и двойные мутанты EGFR, а также селективны в отношении WT EGFR, с обеспечением эффективного и безопасного клинического лечения заболеваний, ассоциированных с мутантами EGFR или опосредуемых ими.

Другим примером нарушений регуляции протеинкиназ, которые вовлечены во множество заболеваний и нарушений, является Янус-киназа (JAK) 3. В отличие от 10 относительно повсеместной экспрессии представителей семейства Янус, JAK1, JAK2 и Тук2, JAK3 преимущественно экспрессирована в линии клеток системы гемопоэза, таких как NK клетки, Т-клетки и В-клетки, и эпителиальных клетках кишечника. Направленное воздействие на JAK3 может являться успешной стратегией для получения 15 нового класса иммуносупрессорных лекарственных средств. Вследствие первичной экспрессии в клетках системы гемопоэза, такой высокоселективный ингибитор JAK3 должен очень точно действовать на иммунные клетки и обладать минимальными плейотропными дефектами. Также селективность ингибитора JAK3 дает преимущества над широко используемыми в настоящее время иммуносупрессивными лекарственными 20 средствами, у которых существуют множество мишеней и разнообразные побочные эффекты. Ингибитор JAK3 может являться пригодным для лечения аутоиммунных заболеваний и опосредуемых JAK3 лейкоза и лимфомы.

Например, соматические мутации JAK3 также выявлены у небольшой части пациентов с острым мегакариобластным лейкозом (AMKL) у детей с синдромом Дауна и у взрослых без синдрома Дауна и у пациентов с острым лимфобластным лейкозом. Кроме того, 25 активация JAK3 выявлена при нескольких лимфопролиферативных нарушениях, включая лимфому мантийных клеток, лимфому Беркитта, Т-клеточные лейкоз/лимфому человека, индуцированные вирусом 1 Т-клеточные лимфому/лейкоз взрослых и анапластическую крупноклеточную лимфому. Показано, что конститутивная активация пути JAK3/STAT играет большую роль в росте и жизнеспособности клеток при лейкозе и лимфоме и в 30 инвазивном фенотипе. Таким образом, конститутивная активация JAK3, которая может являться результатом активирующих JAK3 мутаций, является частым признаком нескольких лейкозов и лимфом так, что селективное ингибирование JAK3 может являться терапевтической мишенью.

Таким образом, существует большая необходимость в соединениях, которые 35 селективно и эффективно ингибируют дикий тип и мутантов JAK3, а также селективны относительно других представителей семейства JAK, для обеспечения эффективной и безопасной клинической терапии заболеваний, ассоциированных с JAK3 или опосредуемых ею.

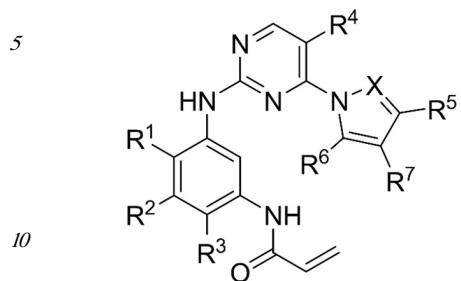
Также существует необходимость в способах введения таких соединений, 40 фармацевтических составах и лекарственных средствах для пациентов или нуждающихся в этом субъектов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым химическим соединениям и их 45 фармацевтически приемлемым композициям, которые демонстрируют ингибирующую активность против определенных мутантных форм EGFR.

Изобретение относится к пиримидиновым производным, представленным формулой (I), и их применению для лечения или профилактики ряда различных злокачественных опухолей, ассоциированных с одной или более мутациями EGFR.

Такие соединения представимы общей формулой (I), а также ее фармацевтически приемлемыми солями, диастереомерами, энантиомерами, рацематами, гидратами или сольватами,



I

где:

X представляет собой CH или N;

15 R¹ представляет собой H, R⁸ или -OR⁸;

R² представляет собой водород, C₁₋₆-алкил, 6-10-членный моноциклический или бициклический арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O, и S, где арил или гетероарил по одному или более атомам углерода необязательно и независимо замещены R¹³; и где гетероарил с одним или более атомами азота по одному или более атомам азота необязательно и независимо замещен R⁸;

20 R³ представляет собой водород, 4-7-членный моноциклический гетероциклик, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещенный оксо, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, NR⁹R¹⁰, NR¹¹R¹², или фенил, где гетероарил или фенил по одному или более атомам углерода необязательно и независимо замещены R¹³; и где гетероциклик или гетероарил с одним или более атомами азота по одному или более атомам азота необязательно и независимо замещены R⁸;

25 30 R⁴ представляет собой водород, C₁₋₄-алкил, C₃₋₅-циклоалкил, F, Cl, Br, CN или CF₃;

35 R⁵ представляет собой водород, CF₃, C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или 6-10-членный моноциклический или бициклический арил, где гетероарил или арил по одному или более атомам углерода необязательно и независимо замещены R¹³;

40 R⁶ представляет собой водород или C₁₋₆-алкил;

R⁷ представляет собой водород, -CH₂OH, -CH₂OR⁸, C₁₋₃-алкил, (CH₂)_nNR⁹R¹⁰, (CH₂)_nNR¹¹R¹², C(O)NR⁹R¹⁰ или C(O)NR¹¹R¹², где каждый из n независимо представляет собой 1 или 2;

45 R⁸ выбран из C₁₋₆-алкила или C₃₋₇-циклоалкила;

R⁹ выбран из C₁₋₆-алкила, C₃₋₇-циклоалкила или 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где C₁₋₆-алкил или C₃₋₇-циклоалкил необязательно замещены галогеном или -OR⁸, и где 4-7-членный гетероциклик с одним

атомом азота необязательно и независимо замещен $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$ или $C(O)NHR^8$;

R^{10} представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил или $(CH_2)_nNR^9R^9$, где каждый

⁵ из n независимо представляет собой 1 или 2;

R^{11} и R^{12} , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, независимо в каждом случае формируют

i) 3-8-членную насыщенную или частично насыщенную моноциклическую группу,

¹⁰ не имеющую гетероатомов, отличных от атома азота, с которым связаны R^{11} и R^{12} , где указанная 3-8-членная насыщенная или частично насыщенная моноциклическая группа по одному или более атомам углерода (например, по одному, двум или трем атомам углерода) необязательно и независимо замещена галогеном, гидроксилом, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ или $-NR^{11}R^{12}$; или

¹⁵ ii) 5-8-членную насыщенную или частично насыщенную моноциклическую группу, содержащую в дополнение к атому азота, с которым связаны R^{11} и R^{12} , 1 или 2 гетероатома, где указанные гетероатомы независимо выбраны из азота, кислорода, серы, сульфона или сульфоксида, где указанная 5-8-членная насыщенная или частично ²⁰ насыщенная моноциклическая группа, содержащая 1 или 2 атома азота, по одному или более атомам углерода или азота (например, по одному, двум или трем атомам углерода или азота) необязательно замещена $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$ или $-SO_2NR^8_2$; и

²⁵ R^{13} выбран из галогена, CN, CF_3 , R^8 , $-OR^8$ или C_{2-4} -алкенила; или их фармацевтически приемлемыми солями.

Настоящее изобретение также относится к композициям, содержащим эти соединения, способам получения этих соединений, способы ингибирования ферментативной активность, в частности киназной активности одного или нескольких мутантов EGFR и JAK3, посредством использования этих соединений, и к способу лечения заболевания или симптомов заболевания у млекопитающего, в частности, когда ингибирование киназной активности, может влиять на исход заболевания.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

³⁵ На фигуре 1 представлено изображение вестерн-блоттинга, демонстрирующее результаты по снижению уровня фосфорилирования мутантного EGFR по сравнению с EGFR дикого типа.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

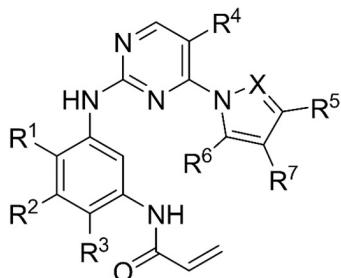
Настоящее изобретение относится к группе производных аминопиримидина и их фармацевтически приемлемых солей, которые пригодны для ингибирования одной или ⁴⁰ более протеинкиназ и для лечения заболеваний и нарушений, которые опосредованы этими протеинкиназами, например, клеточные пролиферативные заболевания и нарушения, такие как злокачественные опухоли, аутоиммунные заболевания, инфекции, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенеративные заболевания и нарушения.

⁴⁵ Настоящее изобретение также относится к способам синтеза и введения производных аминопиримидина. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим составам, содержащим по меньшей мере одно из соединений формулы (I) вместе с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом, соответственно. Изобретение также относится к полезным промежуточным соединениям,

получаемым при синтезе производных аминопиrimидина.

Настоящее изобретение относится к композициям и способам модуляции активности мутантов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и/или Янус-киназы 3 (JAK3). В одном из аспектов изобретение относится к соединениям, которые действуют в качестве ингибиторов мутантов EGFR или JAK3.

В первом варианте осуществления в настоящем документе предоставлено соединение формулы (I), отдельный стереоизомер или смесь изомеров



I

где:

X представляет собой CH или N;

R¹ представляет собой H, R⁸ или -OR⁸;

R² представляет собой водород, C₁₋₆-алкил, 6-10-членный моноциклический или бициклический арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O, и S, где арил или гетероарил по одному или более атомам углерода необязательно и независимо замещены R¹³; и где гетероарил с одним или более атомами азота по одному или более атомам азота необязательно и независимо замещен R⁸;

R³ представляет собой водород, 4-7-членный моноциклический гетероциклик, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещенный оксо, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, NR⁹R¹⁰, NR¹¹R¹², или фенил, где гетероарил или фенил по одному или более атомам углерода необязательно и независимо замещены R¹³; и где гетероциклик или гетероарил с одним или более атомами азота по одному или более атомам азота необязательно и независимо замещены R⁸;

R⁴ представляет собой водород, C₁₋₄-алкил, C₃₋₅-циклоалкил, F, Cl, Br, CN или CF₃;

R⁵ представляет собой водород, CF₃, C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или 6-10-членный моноциклический или бициклический арил, где гетероарил или арил по одному или более атомам углерода необязательно и независимо замещены R¹³;

R⁶ представляет собой водород или C₁₋₆-алкил;

R⁷ представляет собой водород, -CH₂OH, -CH₂OR⁸, C₁₋₃-алкил, (CH₂)_nNR⁹R¹⁰,

(CH₂)_nNR¹¹R¹², C(O)NR⁹R¹⁰ или C(O)NR¹¹R¹², где каждый из n независимо представляет собой 1 или 2;

R⁸ выбран из C₁₋₆-алкила или C₃₋₇-циклоалкила;

⁵ R^9 выбран из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила или 4-7-членного гетероциклица, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где C_{1-6} -алкил или C_{3-7} -циклоалкил необязательно замещены галогеном или $-OR^8$, и где 4-7-членный гетероциклик с одним атомом азота необязательно и независимо замещен $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$ или $C(O)NHR^8$;

¹⁰ R^{10} представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил или $(CH_2)_nNR^9R^9$, где каждый из n независимо представляет собой 1 или 2;

¹⁰ R^{11} и R^{12} , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, независимо в каждом случае формируют

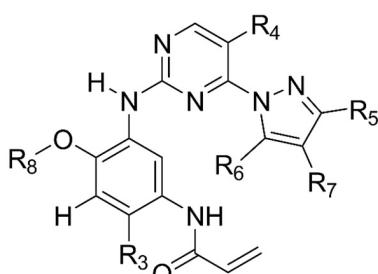
¹⁵ i) 3-8-членную насыщенную или частично насыщенную моноциклическую группу, не имеющую гетероатомов, отличных от атома азота, с которым связаны R^{11} и R^{12} , где указанная 3-8-членная насыщенная или частично насыщенная моноциклическая группа по одному или более атомам углерода (например, по одному, двум или трем атомам углерода) необязательно и независимо замещена галогеном, гидроксилом, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ или $-NR^{11}R^{12}$; или

²⁰ ii) 5-8-членную насыщенную или частично насыщенную моноциклическую группу, содержащую в дополнение к атому азота, с которым связаны R^{11} и R^{12} , 1 или 2 гетероатома, где указанные гетероатомы независимо выбраны из азота, кислорода, серы, сульфона или сульфоксида, где указанная 5-8-членная насыщенная или частично насыщенная моноциклическая группа, содержащая 1 или 2 атома азота, по одному или ²⁵ более атомам углерода или азота (например, по одному, двум или трем атомам углерода или азота) необязательно замещена $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$ или $-SO_2NR^8_2$; и

³⁰ R^{13} выбран из галогена, CN, CF_3 , R^8 , $-OR^8$ или C_{2-4} -алкенила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Во втором варианте осуществления в настоящем документе предоставлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль:



II

где:

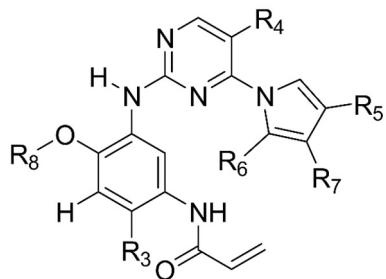
⁴⁵ R^3 представляет собой водород, 4-7-членный моноциклический гетероциклик, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещенный оксо, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, NR^9R^{10} , $NR^{11}R^{12}$, или фенил, где гетероарил или фенил по одному или более атомам

углерода необязательно и независимо замещены R^{13} ; и где гетероциклик или гетероарил с одним или более атомами азота по одному или более атомам азота необязательно и независимо замещены R^8 ;

- 5 R^4 представляет собой водород, C_{1-4} -алкил, C_{3-5} -циклоалкил, F, Cl, Br, CN или CF_3 ;
- 10 R^5 представляет собой водород, CF_3 , C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или 6-10-членный моноциклический или бициклический арил, где гетероарил или арил по одному или более атомам углерода необязательно и независимо замещены R^{13} ;
- 15 R^6 представляет собой водород или C_{1-6} -алкил;
- 20 R^7 представляет собой водород, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^8$, C_{1-3} -алкил, $(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^9R^{10}$ или $C(O)NR^{11}R^{12}$, где каждый из n независимо представляет собой 1 или 2;
- 25 R^8 выбран из C_{1-6} -алкила или C_{3-7} -циклоалкила;
- 30 R^9 выбран из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила или 4-7-членного гетероциклика, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где C_{1-6} -алкил или C_{3-7} -циклоалкил необязательно замещены галогеном или $-OR^8$, и где 4-7-членный гетероциклик с одним атомом азота необязательно и независимо замещен $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$ или $C(O)NHR^8$;
- 35 R^{10} представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил или $(CH_2)_nNR^9R^9$, где каждый из n независимо представляет собой 1 или 2;
- 40 R^{11} и R^{12} , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, независимо в каждом случае формируют
- 45 i) 3-8-членную насыщенную или частично насыщенную моноциклическую группу, не имеющую гетероатомов, отличных от атома азота, с которым связаны R^{11} и R^{12} , где указанная 3-8-членная насыщенная или частично насыщенная моноциклическая группа по одному или более атомам углерода (например, по одному, двум или трем атомам углерода) необязательно и независимо замещена галогеном, гидроксилом, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ или $-NR^{11}R^{12}$; или
- 50 ii) 5-8-членную насыщенную или частично насыщенную моноциклическую группу, содержащую в дополнение к атому азота, с которым связаны R^{11} и R^{12} , 1 или 2 гетероатома, где указанные гетероатомы независимо выбраны из азота, кислорода, серы, сульфона или сульфоксида, где указанная 5-8-членная насыщенная или частично насыщенная моноциклическая группа, содержащая 1 или 2 атома азота, по одному или более атомам углерода или азота (например, по одному, двум или трем атомам углерода или азота) необязательно замещена $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$ или $-SO_2NR^8_2$; и
- 55 R^{13} выбран из галогена, CN, CF_3 , R^8 , $-OR^8$ или C_{2-4} -алкенила.

В третьем варианте осуществления в настоящем документе предоставлено соединение

формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль:



10 III

где:

15 R^3 представляет собой водород, 4-7-членный моноциклический гетероциклик, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещенный оксо, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, NR^9R^{10} , $NR^{11}R^{12}$, или фенил, где гетероарил или фенил по одному или более атомам углерода необязательно и независимо замещены R^{13} ; и где гетероциклик или гетероарил с одним или более атомами азота по одному или более атомам азота необязательно и независимо замещены R^8 ;

20 R^4 представляет собой водород, C_{1-4} -алкил, C_{3-5} -циклоалкил, F, Cl, Br, CN или CF_3 ;

25 R^5 представляет собой водород, CF_3 , C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или 6-10-членный моноциклический или бициклический арил, где гетероарил или арил по одному или более атомам углерода необязательно и независимо замещены R^{13} ;

R^6 представляет собой водород или C_{1-6} -алкил;

R^7 представляет собой водород, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^8$, C_{1-3} -алкил, $(CH_2)_nNR^9R^{10}$,

30 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^9R^{10}$ или $C(O)NR^{11}R^{12}$, где каждый из n независимо представляет собой 1 или 2;

R^8 выбран из C_{1-6} -алкила или C_{3-7} -циклоалкила;

35 R^9 выбран из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила или 4-7-членного гетероциклика,

содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где C_{1-6} -алкил или C_{3-7} -циклоалкил необязательно замещены галогеном или $-OR^8$, и где 4-7-членный гетероциклик с одним атомом азота необязательно и независимо замещен $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$ или $C(O)NHR^8$;

40 R^{10} представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил или $(CH_2)_nNR^9R^9$, где каждый из n независимо представляет собой 1 или 2;

45 R^{11} и R^{12} , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, независимо в каждом случае формируют

i) 3-8-членную насыщенную или частично насыщенную моноциклическую группу, не имеющую гетероатомов, отличных от атома азота, с которым связаны R^{11} и R^{12} , где указанная 3-8-членная насыщенная или частично насыщенная моноциклическая группа

по одному или более атомам углерода (например, по одному, двум или трем атомам углерода) необязательно и независимо замещена галогеном, гидроксилом, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ или $-NR^{11}R^{12}$; или

5 ii) 5-8-членную насыщенную или частично насыщенную моноциклическую группу, содержащую в дополнение к атому азота, с которым связаны R^{11} и R^{12} , 1 или 2 гетероатома, где указанные гетероатомы независимо выбраны из азота, кислорода, серы, сульфона или сульфоксида, где указанная 5-8-членная насыщенная или частично насыщенная моноциклическая группа, содержащая 1 или 2 атома азота, по одному или 10 более атомам углерода или азота (например, по одному, двум или трем атомам углерода или азота) необязательно замещена $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$ или $-SO_2NR^{12}_2$; и

15 R^{13} выбран из галогена, CN, CF₃, R⁸, $-OR^8$ или C₂₋₄-алкенила.

В определенных вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) или (III), R¹ представляет собой $-OCH_3$; R⁴ представляет собой H, $-CH_3$, F или Cl; R⁵ представляет собой водород, C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, пиридинил, тиофенил, фуранил, N-

20 метилпирролидинил, N-метилпиразолил или фенил; R⁸ представляет собой метил; и n представляет собой 1.

В определенных дополнительных вариантах осуществления R² представляет собой H; R⁶ представляет собой H; R³ представляет собой морфолино, N-метилпиперазинил, 25 пиперидинил, азетидинил, пиррдинил, 4-ацетилпиперидинил, N,N-диметиламино, 1,4-оксазепан-4-ил, или 4-метил-1,4-диазепан-1-ил; и R⁷ представляет собой $-(CH_2)NR^9R^{10}$ или $-(CH_2)NR^{11}R^{12}$.

30 В дополнительных вариантах осуществления R⁹ представляет собой метил, этил, пропил, циклопропилметил или циклобутилметил; и R¹⁰ представляет собой метил, этил, пропил, циклопропилметил, оксетанил, оксетанметил, N-метилазетинил, N,N-диметилэтил или метоксиэтил; и NR¹¹R¹² представляет собой азетидинил, 3-гидроксиазетидинил, 3-метоксиазетидинил, пирролидинил, (S)-3-гидроксипирролидинил, 35 (R)-3-гидроксипирролидинил, (3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидинил, (3S,4R)-3-гидрокси-4-метоксипирролидинил, пиперидинил, морфолинил, N-метилпиперазинил, азаморфолинил, N-метилазапиперазинил, N-ацетилпиперазинил или тиоморфолинил.

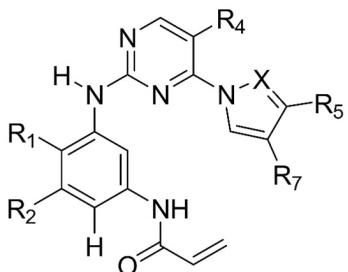
40 В определенных дополнительных вариантах осуществления R⁵ представляет собой водород, метил, изопропил, трет-бутил, циклопропил, 2-тиофенил, 2-фуранил, 3-фуранил, 3-пиридинил, 4-пиридинил или фенил.

В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I), (II) или (III) R⁷ представляет собой $-(CH_2)NR^9R^{10}$ или $-(CH_2)NR^{11}R^{12}$.

45 В определенных дополнительных вариантах осуществления R⁹ представляет собой метил, этил, пропил, циклопропилметил или циклобутилметил; и R¹⁰ представляет собой метил, этил, пропил, циклопропилметил, оксетанил, оксетанметил, N-метилазетинил, N,N-диметилэтил или метоксиэтил; и NR¹¹R¹² представляет собой азетидинил, 3-

гидроксиазетидинил, 3-метоксиазетидинил, пирролидинил, (S)-3-гидроксипирролидинил, (R)-3-гидроксипирролидинил, (3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидинил, (3S,4R)-3-гидрокси-4-метоксипирролидинил, пиперидинил морфолинил, N-метилпиперазинил, азаморфолинил, N-метилазапиперазинил, N-ацетилпиперазинил или тиоморфолинил.

5 В четвертом варианте осуществления в настоящем документе предоставлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль:



15 IV

где:

Х представляет собой CH или N;

R^1 представляет собой H , R^8 или $-OR^8$;

20 R^2 представляет собой водород; C_{1-6} -алкил; 6-10-членный моноциклический или
бициклический арил; или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома,
выбранных из N, O, и S, где арил или гетероарил по одному или более атомам углерода
необязательно и независимо замещены R^{13} , и где гетероарил с одним или более атомами
азота по одному или более атомам азота необязательно и независимо замещен R^8 ;
25

R^4 представляет собой водород, C_{1-4} -алкил, C_{3-5} -циклоалкил, F, Cl, Br, CN или CF_3 ;

R^5 представляет собой водород, CF_3 , C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или 6-10-членный ³⁰ моноциклический или бициклический арил, где гетероарил или арил по одному или более атомам углерода необязательно и независимо замещены R^{13} ;

⁷ представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^8$, C_{1-3} -алкил, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ или $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, где каждый из n независимо представляет собой 1 или 2;

R^8 выбран из C_{1-6} -алкила или C_{3-7} -циклоалкила;

⁴⁰ R⁹ выбран из C₁₋₆-алкила, C₃₋₇-циклоалкила или 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где C₁₋₆-алкил или C₃₋₇-циклоалкил необязательно замещены галогеном или -OR⁸, и где 4-7-членный гетероциклик с одним атомом азота необязательно и независимо замещен -R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸ или C(O)NHR⁸;

45 R^{10} представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил или $(CH_2)_nNR^9R^9$, где каждый из n независимо представляет собой 1 или 2;

R^{11} и R^{12} , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, независимо в каждом случае формируют

- 5 i) 3-8-членную насыщенную или частично насыщенную моноциклическую группу, не имеющую гетероатомов, отличных от атома азота, с которым связаны R^{11} и R^{12} , где указанная 3-8-членная насыщенная или частично насыщенная моноциклическая группа по одному или более атомам углерода (например, по одному, двум или трем атомам углерода) необязательно и независимо замещена галогеном, гидроксилом, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ или $-NR^{11}R^{12}$; или
- 10 ii) 5-8-членную насыщенную или частично насыщенную моноциклическую группу, содержащую в дополнение к атому азота, с которым связаны R^{11} и R^{12} , 1 или 2 гетероатома, где указанные гетероатомы независимо выбраны из азота, кислорода, серы, сульфона или сульфоксида, где указанная 5-8-членная насыщенная или частично насыщенная моноциклическая группа, содержащая 1 или 2 атома азота, необязательно замещена $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$ или $-SO_2NR^{12}_2$; и
- 15 R^{13} выбран из галогена, CN, CF_3 , R^8 , $-OR^8$ или C_{2-4} -алкенила.

В определенных вариантах осуществления соединения формулы (IV) R^1 представляет собой H; R^2 представляет собой фуранил, тиофенил, N-метилпиразолил или фенил; R^4 представляет собой H, $-CH_3$, F или Cl; R^5 представляет собой водород, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, пиридинил, тиофенил, фуранил, N-метилпирролил, N-метилпиразолил или фенил; и n представляет собой 1.

В определенных дополнительных вариантах осуществления R^5 представляет собой водород, метил, изопропил, трет-бутил, циклопропил, 2-тиофенил, 2-фуранил, 3-фуранил, 3-пиридинил, 4-пиридинил или фенил.

В определенных дополнительных вариантах осуществления R^7 представляет собой $-(CH_2)NR^9R^{10}$ или $-(CH_2)NR^{11}R^{12}$.

В дополнительных вариантах осуществления R^9 представляет собой метил, этил, пропил, циклопропилметил или циклобутилметил; и R^{10} представляет собой метил, этил, пропил, циклопропилметил, оксетанил, оксетанметил, N-метилазетинил, N,N-диметилэтил или метоксиэтил; и $NR^{11}R^{12}$ представляет собой азетидинил, 3-гидроксиазетидинил, 3-метоксиазетидинил, пирролидинил, (S)-3-гидроксипирролидинил, (R)-3-гидроксипирролидинил, (3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидинил, (3S,4R)-3-гидрокси-4-метоксипирролидинил, пиперидинил морфолинил, N-метилпиперазинил, азаморфолинил, N-метилазапиперазинил, N-ацетилпиперазинил или тиоморфолинил.

В определенных вариантах осуществления соединения формулы (IV) R^5 представляет собой водород, метил, изопропил, трет-бутил, циклопропил, 2-тиофенил, 2-фуранил, 3-фуранил, 3-пиридинил, 4-пиридинил или фенил.

В пятом варианте осуществления в настоящем документе предоставлено соединение формулы (I), формулы (II) или формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-OCH_3$; и n представляет собой 1.

45 В шестом варианте осуществления в настоящем документе предоставлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой H; и n представляет собой 1.

В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой соединение,

описываемое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения опосредуемого протеинкиназами заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению (такого как соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемой соли, которое эффективно при лечении аномального роста клеток и иммунного заболевания.

В другом аспекте изобретение относится к способу селективного по сравнению с EGFR дикого типа ингибирования в биологическом образце или у пациента по меньшей мере одного мутанта EGFR, включающему приведение биологического образца в контакт с соединением по изобретению или его композицией (например, фармацевтической композицией, содержащей соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель) или введение соединения по изобретению или его композиции пациенту. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один мутант представляет собой делецию E746-A750, L858R или T790M. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один мутант представляет собой по меньшей мере один двойной мутант, выбранный из делеции E746-A750/T790M или L858R/T790M.

В другом аспекте изобретение относится к способу селективного по сравнению с другими киназами ингибирования в биологическом образце или у пациента Янус-киназы 3 (JAK3), включающему приведение биологического образца в контакт с соединением по изобретению или его композицией, которые эффективны при лечении аномального роста клеток, включая лейкоз и лимфому (В-клеточную и Т-клеточную), и иммунные заболевания, включая артрит, ревматоидный артрит и аутоиммунные заболевания, или введение этих соединений по изобретению или его композиции пациенту.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения по изобретению (такого как соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения опосредуемого протеинкиназами заболевания. Кроме того, изобретение относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для селективного по сравнению с EGFR дикого типа ингибирования по меньшей мере одного мутанта EGFR.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения опосредуемого протеинкиназами заболевания, содержащей в качестве активных ингредиентов соединение по изобретению (такое как соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемую соль. Кроме того, изобретение относится к фармацевтической композиции для селективного по сравнению с EGFR дикого типа ингибирования по меньшей мере одного мутанта EGFR, содержащей в качестве активных ингредиентов соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

Термин "алкил", используемый отдельно или в качестве части более крупной функциональной группы, такой как "арилалкил" или "циклоалкил", относится к неразветвленному или разветвленному углеводородному радикалу, содержащему от 1 до 15 атомов углерода или 1-8 атомов углерода (если не указано иначе), и включает, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, н-гексил и т.п. Алкил может являться незамещенным или замещенным одним или более подходящими заместителями.

Термин "циклоалкил" относится кmonoциклической или полициклической углеводородной циклической группе и включает, например, циклопропил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклобутил, адамантил, норпинанил, декалинил, норборнил,

циклогексил, цикlopентил и т.п. Циклоалкильная группа может являться незамещенной или замещенной одним или более подходящими заместителями.

Термин "гетеро" относится к замещению по меньшей мере одного атома углерода, являющегося членом циклической системы, по меньшей мере одним гетероатомом, 5 таким как азот, сера и кислород.

Термин "гетероциклоалкил" означает неароматический моноциклическую или полициклическую структуру, содержащую углерод и атомы водорода и по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно, от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атомов, 10 представляющих азот, серу, кислород, сульфон или сульфоксид. Гетероциклоалкильная группа может содержать одну или несколько двойных связей углерод-углерод или двойных связей углерод-гетероатом в циклической группе при условии, что циклическая 15 группа по существу не является ароматической.

Примеры гетероциклоалкильных групп включают азетидинил, азиридинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, гомопиперазинил, морфолино, 15 тиоморфолино, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофуранил, тетрагидропиранил, пиранил и т.п. Гетероциклоалкильная группа может являться незамещенной или замещенной одним или более подходящими заместителями.

Как используют в настоящем документе, термин "галоген" включает фтор, хлор, бром и йод.

20 Как используют в настоящем документе, термин "алкокси" относится к алкильным группам, как указано выше, связанных посредством кислорода, примеры которых включают метокси, этокси, изопропокси, трет-бутокси и т.п. Кроме того, алкокси также относится к простым полиэфирам, таким как $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$ и т.п. Алкокси может 25 являться незамещенным или замещенным одним или более подходящими заместителями.

25 Как используют в настоящем документе, термин "арил" относится к незамещенным или замещенным ароматическим моноциклическим или полициклическим группам и включает, например, фенил и нафтил. Термин "арил" также включает фенильное кольцо, конденсированное с неароматическим карбоциклическим или гетероциклическим 30 кольцом. Термин "арил" можно взаимозаменяя использовать с "арильным циклом", ароматической группой" и "ароматическим циклом". Гетероарильные группы содержат от 4 до 14 атомом, от 1 до 9 из которых независимо выбраны из группы, состоящей из кислорода, серы и азота. Гетероарильные группы содержат 1-3 гетероатома в 5-8- 35 членной ароматической группе. Арил или гетероарил может представлять собой моно- или бициклическую ароматическую группу. Типичные арильные и гетероарильные группы включают, например, фенил, хинолинил, индазолил, индолил, 40 дигидробензодиоксенил, 3-хлорфенил, 2,6-дибромфенил, пиридил, пиримидинил, 3-метилпиридил, бензотиенил, 2,4,6-трибромфенил, 4-этилбензотиенил, фуранил, 3,4-диэтилфуранил, нафтил, 4,7-дихлорнафтил, пиррол, пиразол, имидазол, тиазол и т.п.

Арил или гетероарил могут являться незамещенными или замещенными одним или более подходящими заместителями.

Как используют в настоящем документе, термин "галогеналкил" относится к любому алкильному радикалу, в котором один или несколько атомов водорода, замещены атомом галогена. Примеры галогеналкила включают $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$ и т.п.

45 Как используют в настоящем документе, термин "гидроксил" или "гидрокси" относится к $-\text{OH}$.

Как используют в настоящем документе, термин "амино" относится к $-\text{NH}_2$.

Как используют в настоящем документе, термин "гидроксиалкил" относится к любому

гидроксильному производному алкильного радикала. Термин "гидроксиалкил" включает любой алкильный радикал, в котором один или несколько атомов водорода замещены гидроксигруппой.

Как используют в настоящем документе, "заместитель", относится к молекулярной

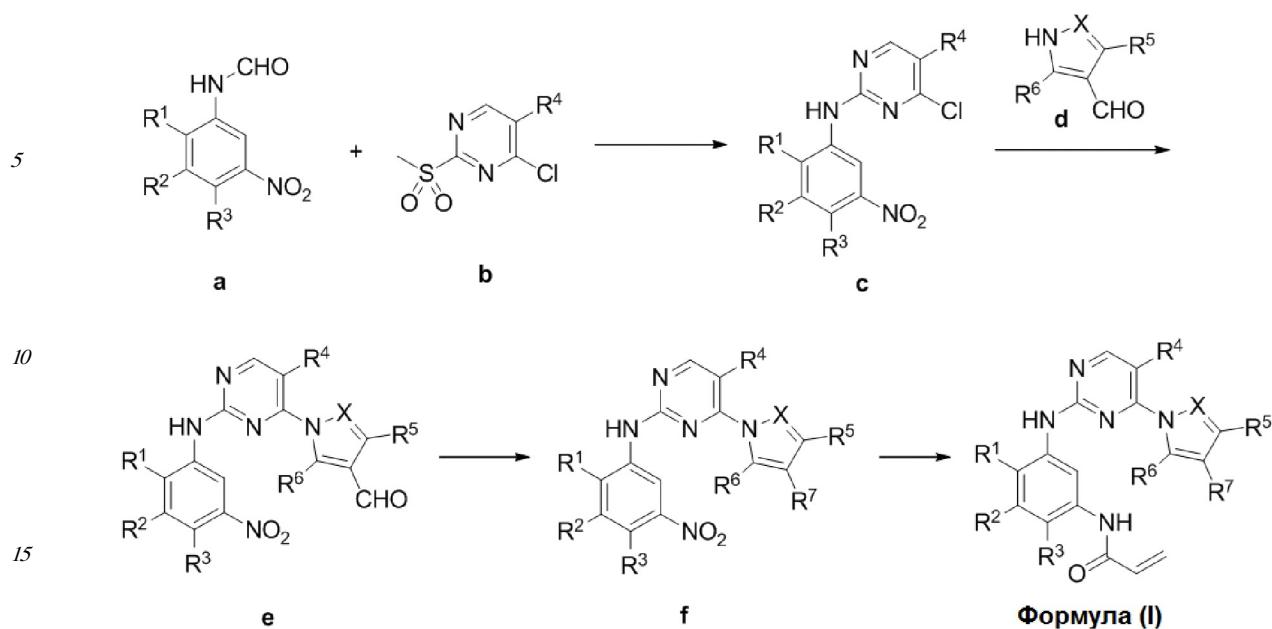
5 группе, которая ковалентно связана с атомом в рассматриваемой молекуле. Например, заместителем цикла может являться такая группа, как галоген, алкильная группа, галогеналкильная группа или другая группа, которая ковалентно связана с атомом (предпочтительно с атомом углерода или азота), который является членом цикла.

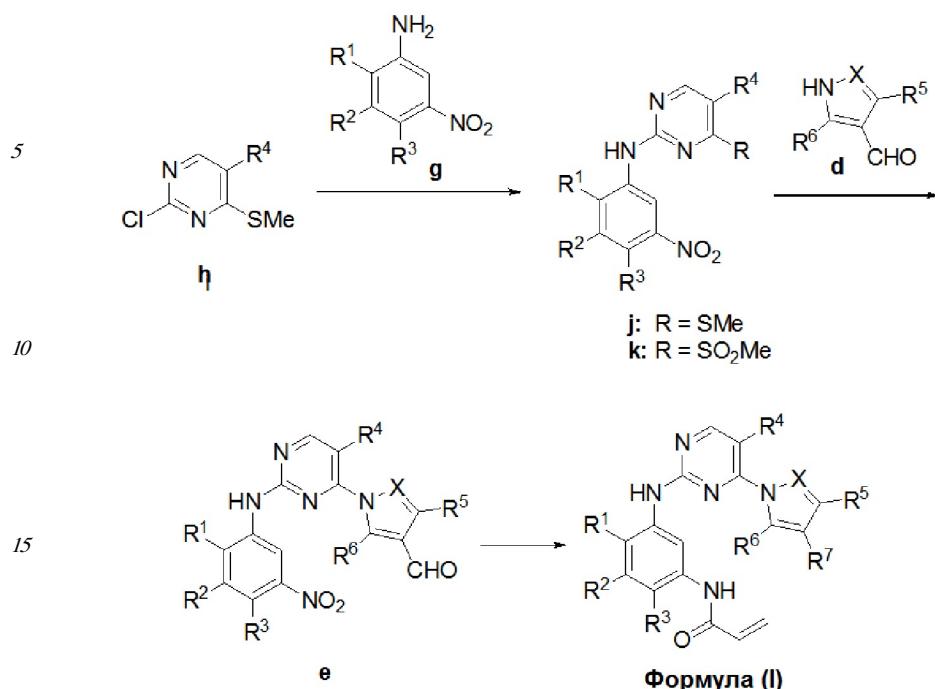
10 Заместители ароматических групп, как правило, ковалентно связаны с атомом углерода цикла. Термин "замещение" относится к замещению атома водорода в молекулярной структуре заместителем так, что не происходит превышения валентности указанного атома, и так, что результатом замещения является химически стабильное соединение (т.е., соединение, которое можно выделить, охарактеризовать и тестировать на биологическую активность).

15 Как описано выше, определенные группы могут являться незамещенными или замещенными одним или более подходящими заместителями, отличными от водорода, в одном или нескольких доступных положениях, как правило, в 1, 2, 3, 4 или 5 положениях, одной или более подходящими группами (которые могут быть одинаковыми или различными). Когда определенные группы являются замещенными, 20 они замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями. Подходящие заместители включают галоген, алкил, галогеналкил, арил, гидрокси, алкокси, гидроксиалкил, амино и т.п.

25 В определенных аспектах изобретение также относится к (i) способу получения соединения формулы (c) посредством реакции соединения формулы (a) с соединением формулы (b) в присутствии первого основания в первом органическом растворителе (см. схему 1); (ii) способу получения соединения формулы (e) посредством реакции соединения формулы (c) с гетероарильными промежуточными соединениями (d) в присутствии второго основания во втором органическом растворителе (см. схему 1); (iii) способу получения соединения формулы (f) посредством восстановительного 30 аминирования соединения формулы (e) и аминовых производных с использованием восстановителя в третьем растворителе (см. схему 1); (iv) способу получения соединения формулы (I) посредством восстановления соединения формулы (f) с использованием восстановителя в четвертом растворителе и с последующим формированием амида в присутствии акрилоилхлорида, третьего основания в пятом растворителе (см. схему 35 1). Изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I) по схеме 1.

Схема 1





20 В отношении схем 1-3, хотя специалист в данной области может выбирать подходящие для реакции растворители, первый органический растворитель, как правило, выбирают из относительно полярных, аprotонных растворителей, таких как ацетон, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, дихлорметан, дихлорэтан или ацетонитрил; второй органический растворитель, как правило, выбирают из аprotонных растворителей, таких как толуол, диоксан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид или N-метилморфолин; третий органический растворитель, как правило, выбирают из относительно полярных растворителей, таких как тетрагидрофуран, метанол, этанол, дихлорметан, дихлорэтан, N,N-диметилацетамид или N,N-диметилформамид; четвертый растворитель, как правило, выбирают из относительно полярных, протонных растворителей, таких как метанол, этанол, трет-бутилол или вода, и пятый растворитель, как правило, выбирают из таких растворителей, как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид или вода.

25

30

35 В отношении схем 1-3, хотя специалист в данной области может выбирать основания и другие реагенты, первое и второе основания, как правило, выбирают из таких оснований, как K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaOH, KOH, NaH, трет-BuOK, трет-BuONa, триэтиламин, или диизопропилэтиламин; третье основание, как правило, выбирают из таких оснований, как триэтиламин, диизопропилэтиламин, NaH, NaHCO₃, трет-BuOK, трет-BuONa, Cs₂CO₃ или K₂CO₃; четвертое основание, как правило, выбирают из таких оснований, как NaH, n-BuLi, Cs₂CO₃, триэтиламин или диизопропилэтиламин;

40

45

палладиевый катализатор, как правило, выбирают из Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄ или Pd(dppf)Cl₂; лиганд, как правило, выбирают из BINAP, Xantphos или S-Phos; окислитель выбирают из таких окислителей, как метахлорпербензойная кислота (mCPBA) или Оксон®; и восстановитель, как правило, выбирают из NaBH(OAc)₃, NaBH₄ или NaBH(CN)₃.

Ниже перечислены характерные соединения формулы (I):

N-(3-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-

метоксифенил)акриламид,

N-(3-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид,

N-(3-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)

5 фенил)акриламид,

N-(3-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)фенил)акриламид,

N-(3-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-5-метилфенил)акриламид,

10 N-(5-(4-((диметиламино)метил)-3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

N-(5-(4-(3-трет-бутил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

N-(3-(4-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5-

15 метилпиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид,

N-(4-метокси-3-(4-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)фенил)акриламид,

N-(3-(4-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-5-метилфенил)акриламид,

N-(3-(4-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-

20 иламино)-4-метоксифенил)акриламид,

N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-2-морфолинофенил)акриламид,

N-(2-(4-ацетилпiperазин-1-ил)-5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)фенил)акриламид,

25 N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

N-(5-(4-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-2-

30 ((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метоксифенил)акриламид,

N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-(4-метилпiperазин-1-ил)фенил)акриламид,

N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-(пiperидин-1-ил)фенил)акриламид,

35 N-(5-(4-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-метоксипирролидин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-

40 -метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

N-(4-метокси-5-(5-метил-4-(4-(метил(1-метилазетидин-3-ил)амино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-2-морфолинофенил)акриламид,

45 N-(5-(4-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-хлорпиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

N-(5-(5-хлор-4-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-метоксипирролидин-1-ил)метил)-3-метил-

5 1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

N-(5-(5-хлор-4-(4-((диметиламино)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-(1H-пиразол-1-ил)фенил)акриламид,

10 N-(5-(5-хлор-4-(4-(((3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)акриламид,

N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-циклогексил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

15 N-(5-(4-(3-циклогексил-4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-метоксипирролидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

N-(3-(4-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)акриламид,

N-(5-(4-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-

20 иламино)-4-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)акриламид,

N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)акриламид,

N-(5-(4-(3-(азетидин-1-илметил)-4-метил-1H-пиррол-1-ил)-5-фторпиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

25 N-(5-(5-фтор-4-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-метоксипирролидин-1-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-фторпиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-1H-пиразол-1-ил)-5-метилпиридин-2-иламино)-4-

30 изопропокси-2-морфолинофенил)акриламид,

N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-1H-пиразол-1-ил)-5-метилпиридин-2-иламино)-4-метокси-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)акриламид,

N-(4-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-5-метоксибифенил-2-ил)акриламид,

35 N-(5-(4-(4-(гидроксиметил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-трет-бутил-1H-пиразол-1-ил)-5-метилпиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

N-(4-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-

40 2',5-диметоксибифенил-2-ил)акриламид,

N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метоксифенил)акриламид,

N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

45 N-(2-(диметиламино)-5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид,

N-(5-(4-(4-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,

- N-(5-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- N-(5-(4-(3-цикlopропил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- 5 N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- N-(5-(5-хлор-4-(4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- 10 N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-2-(4-(2-фторэтил)пiperазин-1-ил)-4-метоксифенил)акриламид,
- 15 N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-п-толил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-п-толил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- 20 N-(2-(диметиламино)-5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид,
- N-(2-(азетидин-1-ил)-5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид,
- 25 N-(4-метокси-2-(4-метилпiperазин-1-ил)-5-(4-(3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)фенил)акриламид,
- N-(5-(4-(3-трет-бутил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- N-(2-(азетидин-1-ил)-5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид,
- 30 N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-(тиофен-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-(2,5-диметилфенил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- 35 N-(4-метокси-2-морфолино-5-(4-(3-фенил-4-(пирролидин-1-илметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)фенил)акриламид,
- N-(5-(4-(4-(гидроксиметил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- N-(5-(4-(4-(этил(метил)амино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- 40 N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-изопропил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)фенил)акриламид,
- 45 N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)фенил)акриламид,
- N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-(метил(оксетан-3-ил)амино)фенил)акриламид,

- N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- N-(5-(4-(3-цикlopропил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- 5 N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-цикlopропил-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-изопропил-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-изопропил-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- 10 N-(5-(4-(3-трет-бутил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-2-(этил(2-метоксиэтил)амино)-4-метоксифенил)акриламид,
- N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-(фуран-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- 15 N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-(пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- N-(2-(4-ацетилпiperазин-1-ил)-5-(4-(3-цикlopропил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид,
- N-(5-(4-(3-(азетидин-1-илметил)-4-(фуран-3-ил)-1Н-пиррол-1-ил)-5-фторпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- 20 N-(5-(4-(3-((диметиламино)метил)-4-(фуран-3-ил)-1Н-пиррол-1-ил)-5-фторпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- N-(5-(4-(3-цикlopропил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-(метил(оксетан-3-ил)амино)фенил)акриламид,
- 25 N-(2-(4-ацетилпiperазин-1-ил)-5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид,
- N-(2-(4-ацетилпiperазин-1-ил)-5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид,
- N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- 30 N-(2-(4-ацетилпiperазин-1-ил)-5-(4-(3-цикlopропил-4-((этил(метил)амино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- N-(2-(4-ацетилпiperазин-1-ил)-5-(4-(3-цикlopропил-4-((этил(метил)амино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид,
- N-(2-(4-ацетилпiperазин-1-ил)-5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-цикlopропил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид,
- 35 N-(2-(азетидин-1-ил)-5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-цикlopропил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид,
- N-(5-(4-(3-цикlopропил-4-((этил(метил)амино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
- N-(2-(азетидин-1-ил)-5-(4-(3-(азетидин-1-илметил)-4-метил-1Н-пиррол-1-ил)-5-фторпиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид,
- 40 N-(5-(4-(3-(азетидин-1-илметил)-4-метил-1Н-пиррол-1-ил)-5-фторпиrimидин-2-иламино)-2-(диметиламино)-4-метоксифенил)акриламид,
- N-(2-(диметиламино)-5-(4-(3-((диметиламино)метил)-4-метил-1Н-пиррол-1-ил)-5-фторпиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид,
- 45 N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-5-(4-(3-((диметиламино)метил)-4-(трифторметил)-1Н-пиррол-1-ил)-5-фторпиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид,
- N-(5-(4-(4-((этил(метил)амино)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)

-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид,
или их фармацевтически приемлемые соли.

Как используют в настоящем документе, термин "злокачественная опухоль" относится к аномальному росту клеток с тенденцией к неконтролируемой пролиферации и, в некоторых случаях, к метастазированию. Типы злокачественных опухолей в качестве неограничивающих примеров включают солидные опухоли, такие как опухоли мочевого пузыря, кишечника, головного мозга, молочной железы, эндометрия, сердца, почек, легких, лимфатических тканей (лимфома), яичника, поджелудочной железы или других эндокринных органов (щитовидной железы), предстательной железы, кожи (меланома) или гематологические опухоли (такие как лейкозы).

Как используют в настоящем документе, термин "мутация EGFR" относится к мутациям T790M (устойчивой или онкогенной), L858R (активирующей), делеции E746-A750 (активирующей) или их сочетанию.

В определенных вариантах осуществления изобретение селективно ингибирует по одной активирующей мутации и одной точечной мутации. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна активирующая мутация представляет собой мутация делеции, делеция E746-A750. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна активирующая мутация представляет собой точечную мутацию L858R. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна устойчивая мутация представляет собой точечную мутацию, T790M. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна мутация EGFR представляет собой L858R и/или T790M.

Как используют в настоящем документе, термин "селективное в отношении мутантов ингибирование", как его используют по сравнению с ингибированием EGFR дикого типа (WT), относится к состоянию, когда изобретение ингибирует по меньшей мере одну мутацию EGFR (т.е. по меньшей мере одну мутацию делеции, по меньшей мере одну активирующую мутацию, по меньшей мере одну устойчивую мутацию или комбинацию по меньшей мере одной мутации делеции и по меньшей мере одной точечной мутации) по меньшей мере в одном анализе, описываемом в настоящем документе (например, биохимическом или клеточном).

Как используют в настоящем документе, термин "селективно ингибирует", как его используют по сравнению с ингибированием других киназ, относится к тому, что изобретение слабо ингибирует по меньшей мере одну из панели киназ.

Как используют в настоящем документе, термин "селективность в отношении EGFR дикого типа" относится к тому, что селективный ингибитор по меньшей мере одной мутации EGFR, как определено и описано выше и в настоящем документе, ингибирует EGFR на верхнем пределе детекции по меньшей мере в одном из анализов, как описано в настоящем документе (например, клеточном, как подробно описано в таблице 1 и таблице 2). В определенных вариантах осуществления термин "селективность в отношении EGFR дикого типа" означает, что изобретение ингибирует EGFR WT с IC₅₀ по меньшей мере 200-1000 нМ или > 1000 нМ.

Как используют в настоящем документе, термин "ингибитор" относится к соединению, которое ингибирует одну или несколько киназ, описываемых в настоящем документе. Например, термин "ингибитор мутанта EGFR" относится к соединению, которое ингибирует мутантный рецептор EGFR или снижает передачу сигнала.

Как используют в настоящем документе, термин "фармацевтически приемлемый" относится к такому материалу, как носитель или разбавитель, который не устраниет биологическую активность или свойства соединений, описываемых в настоящем

документе. При введении таких материалов субъекту не происходит нежелательного биологического действия или отрицательного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой они содержатся.

Как используют в настоящем документе, термин "фармацевтически приемлемая

5 соль" относится к составу соединения, который не вызывает значимого раздражения в организме, в который его вводят, и не устраниет биологическую активность и свойства соединений, описываемых в настоящем документе.

Как используют в настоящем документе, термин "фармацевтическая комбинация" означает продукт, который является результатом смешивания или комбинирования 10 более одного активного ингредиента.

Как используют в настоящем документе, термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси соединения, описываемого в настоящем документе, с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие средства, супспендирующие средства, загустители и/или эксципиенты.

15 Как используют в настоящем документе, термин "пролекарственное средство" относится к средству, которое *in vivo* преобразуется в исходное лекарственное средство. Часто пролекарственные средства являются пригодными потому, что в определенных ситуациях их может быть легче вводить, чем исходное лекарственное средство.

Пролекарственные средства являются биологически доступными при пероральном 20 введении, тогда как исходное средство не является. Пролекарственные средства обладают улучшенной растворимостью в фармацевтических композициях, чем исходное лекарственное средство. Неограничивающим примером пролекарственных средств соединений, описываемых в настоящем документе, является соединение, описанное в настоящем документе, вводимое в качестве сложного эфира, который затем внутри 25 клетки метаболически гидролизуется до карбоновой кислоты, активного соединения. Дополнительным примером пролекарственного средства является короткий пептид, связанный с кислотной группой, где пептид метаболизируется с высвобождением активной молекулы.

Как используют в настоящем документе, термины "опосредуемое протеинкиназами 30 заболевание" или "нарушение или заболевание или патологическое состояние, опосредуемые аномальной протеинкиназной активностью" относятся к любому болезненному состоянию, опосредуемому или модулируемому протеинкиназами, описываемыми в настоящем документе. Такие болезненные состояния в качестве неограничивающего примера включают немелкоклеточный рак легких (NSCLC).

35 Как используют в настоящем документе, термин "опосредуемое мутантом EGFR заболевание" или "нарушение или заболевание или патологическое состояние, опосредуемое аномальной активностью EGFR" относится к любому болезненному состоянию, опосредуемому или модулируемому механизмами с участием мутантных киназ EGFR. Такие болезненные состояния в качестве неограничивающих примеров 40 включают NSCLC, метастатическую злокачественную опухоль головного мозга и другие солидные злокачественные опухоли.

Как используют в настоящем документе, термин "опосредуемое JAK3 заболевание" или "нарушение или заболевание или патологическое состояние, опосредуемое аномальной активностью JAK3" относится к любому болезненному состоянию, 45 опосредуемому или модулируемому механизмами с участием киназы JAK3. Такие болезненные состояния в качестве неограничивающих примеров включают ревматоидный артрит, псориаз и отторжение трансплантата органа и некоторые солидные злокачественные опухоли.

Как используют в настоящем документе, термин "лечить" или "лечение" относятся к способам облегчения, смягчения или снижения тяжести симптомов заболевания или патологического состояния, предотвращения дополнительных симптомов, снижение тяжести или предотвращение обуславливающих метаболических причин симптомов,

- 5 подавления заболевания или патологического состояния, остановки развития заболевания или патологического состояния, облегчения заболевания или патологического состояния, обеспечения ремиссии заболевания или патологического состояния, облегчения состояния, вызываемого заболеванием или патологическим состоянием, или профилактического и/или терапевтического блокирования симптомов
- 10 заболевания или патологического состояния.

Как используют в настоящем документе, термин "сольват" относится к комплексу с варьирующим стехиометрическим составом, формируемому растворенным веществом (по настоящему изобретению, соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью) и растворителем. Такие растворители для целей изобретения могут

- 15 не препятствовать биологической активности растворенного вещества.
- Неограничивающие примеры подходящих растворителей включают воду, ацетон, метанол, этанол и уксусную кислоту. Предпочтительно используемый растворитель представляет собой фармацевтически приемлемый растворитель. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых растворителей включают воду,
- 20 этанол и уксусную кислоту.

Как используют в настоящем документе, термин "субъект" или "пациент" включает млекопитающих и не являющихся млекопитающими животных. Примеры млекопитающих в качестве неограничивающих примеров включают людей, шимпанзе, человекаобразных обезьян, крупный рогатый скот, лошадей, овец, коз, свиней; кроликов, собак, кошек, крыс, мышей, морских свинок и т.п. Примеры не являющихся млекопитающими животных в качестве неограничивающих примеров включают птиц, рыб и т.п.

- Как используют в настоящем документе, термин "введение" соединения субъекту относится к предоставлению соединения по изобретению и/или его пролекарственного средства субъекту, нуждающемуся в лечении.

Как используют в настоящем документе, термин "носитель" относится к химическим соединениям или средствам, которые облегчают вхождение соединения, описываемого в настоящем документе, в клетки или ткани.

- Как используют в настоящем документе, термин "совместное введение" или "комбинированное введение" или т.п., как используют в настоящем документе, предназначены для введения выбранных терапевтических средств одному пациенту и предназначены для включения схем лечения, в которых средства не обязательно вводят одним и тем же маршрутом введения или одновременно.

- Как используют в настоящем документе, термин "приемлемый" в отношении состава, 40 композиции или ингредиент, как используют в настоящем документе, означает отсутствие стойкого негативного действия на общее состояние здоровья субъекта, подвергаемого лечению.

- Как используют в настоящем документе, термин "разбавитель" относится к химическим соединениям, которые используют для разбавления соединения, 45 описываемого в настоящем документе, до доставки. Разбавители также можно использовать для стабилизации соединения, описываемого в настоящем документе.

Как используют в настоящем документе, термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к достаточному количеству

вводимого соединения, описываемого в настоящем документе, которое в определенной степени ослабляет один или несколько симптомов подвергаемого лечению заболевания или патологического состояния. Результатом может являться уменьшение и/или ослабление признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое

5 изменение биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей соединение, как описано в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого снижения симптомов заболевания. Подходящее "эффективное" количество в каждом конкретном случае можно определять такими способами, как

10 исследование увеличения дозы. Исключительно в качестве примера, терапевтически эффективное количество соединения по изобретению может находиться в диапазоне, например, приблизительно от 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 100 мг/кг/сутки или приблизительно от 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 10 мг/кг/сутки.

Протеинкиназа человека

15 Соединения по настоящему изобретению подвергают скринингу в отношении панели киназ (дикого типа и/или их мутаций), и они ингибируют активность по меньшей мере одной киназы из панели киназ. Примеры киназ включают, но не ограничены ими, киназы EGFR и JAK3 (кatalитический домен JH1) и их мутантные формы. По существу, соединения и композиции по изобретению пригодны для лечения заболеваний или

20 нарушений, в которых такие киназы участвуют в патологии и/или симптомологии заболеваний или нарушений, ассоциированных с такими киназами или опосредуемых ими.

С аномальным клеточным ответом, инициируемым опосредуемыми протеинкиназами событиями ассоциировано множество заболеваний. Эти заболевания в качестве

25 неограничивающих примеров включают аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, заболевания костей, метаболические заболевания, неврологические и нейродегенеративные заболевания, злокачественные опухоли, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания органов дыхания, аллергии и астма, болезнь Альцгеймера и гормональные заболевания.

30 Фосфорилирование регулирует ряд таких клеточных процессов, как пролиферация, рост, дифференцировка, метаболизм, апоптоз, подвижность, транскрипция, трансляция и другие процессы передачи сигнала. Аномальную или избыточную активность РТК наблюдали при многих болезненных состояниях, таких как доброкачественные и злокачественные пролиферативные нарушения, заболевания, являющиеся результатом

35 неадекватной активации иммунной системы, и заболевания, являющиеся результатом неадекватной активации нервной системы. Конкретные заболевания или патологические состояния в качестве неограничивающих примеров включают отторжение аллотрансплантата, заболевание "трансплантат против хозяина", диабетическую ретинопатию, хориоидальную неоваскуляризацию вследствие возрастной дегенерации

40 желтого пятна, псориаз, артрит, остеоартрит, ревматоидный артрит, инвазию синовиального паннуса при артrite, рассеянный склероз, миастению *gravis*, сахарный диабет, диабетическую ангиопатию, ретинопатию недоношенных, детские гемангиомы, немелкоклеточный рак легких, рак мочевого пузыря и головы и шеи, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак яичника, рак желудка и поджелудочной железы,

45 псориаз, фиброз, атеросклероз, рестеноз, аутоиммунные заболевания, аллергию, заболевания органов дыхания, астму, отторжение при трансплантации, воспаление, тромбоз, пролиферацию кровеносных сосудов сетчатки, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, заболевания костей, отторжение

трансплантата или отторжение трансплантата костного мозга, волчанку, хронический панкреатит, кахексию, септический шок, фибропролиферативные и дифференцированные заболевания или нарушения кожи, заболевания центральной нервной системы, нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона,

5 нарушения или патологические состояния, связанные с повреждением нервов и дегенерацией аксонов после повреждения головного мозга или спинного мозга, острую или хроническую злокачественную опухоль, глазные заболевания, вирусные инфекции, заболевания сердца, заболевания легких или заболевания почек и бронхит.

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR)

10 Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR; ErbB-1; HER1 у человека) представляет собой рецептор на поверхности клетки для представителей внеклеточных белковых лигандов семейства эпидермального фактора роста (семейство EGF). Рецептор эпидермального фактора роста является представителем семейства рецепторов erbB, подсемейства четырех родственных рецепторных тирозинкиназ: EGFR (ErbB-1), HER2/15 c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) и Her 4 (ErbB-4). Мутации, затрагивающие экспрессию или активность EGFR могут приводить к злокачественным опухолям.

15 EGFR находится на клеточной поверхности и активируется при связывании со своими специфичными лигандами, включающими эпидермальный фактор роста и трансформирующий фактор роста α (TGF α). После активации этими являемыми 20 факторами роста лигандами EGFR преобразуется из неактивной мономерной формы в активный гомодимер. В дополнение к формированию гомодимеров после связывания лигандов, EGFR может спариваться с другим представителем семейства рецепторов ErbB, таким как ErbB2/Her2/neu, с образованием активированного гетеродимера. У ErbB2 нет известного прямого активирующего лиганда, и он может находиться в 25 активированном состоянии конститтивно или активироваться при гетеродимеризации с другими представителями семейства, такими как EGFR.

30 Димеризация EGFR стимулирует свойственную ему внутриклеточную протеинкиназную активность. В результате происходит аутофосфорилирование нескольких остатков тирозина (Y) в С-концевом домене EGFR. Они включают Y992, Y1045, Y1068, Y1148 и Y1173 в цитоплазматическом домене. Это аутофосфорилирование вызывает нисходящую активацию и передачу сигнала более другими белками, которые ассоциированы с фосфорилированными остатками тирозина вследствие наличия у них связывающих фосфотирозин доменов SH2. Эти расположенные ниже по каскаду сигнальные белки инициируют несколько каскадов передачи сигнала, преимущественно 35 путем MAPK, Akt и JNK, приводящие к синтезу ДНК и пролиферации клеток. Такие белки модулируют фенотипы, такие как клеточная миграция, адгезия и пролиферация. Активация рецептора важна для врожденного иммунного ответа в коже человека. 40 Также киназный домен EGFR может перекрестно фосфорилировать остатки тирозина других рецепторов, с которыми он агрегирован, и его также можно активировать подобным образом.

45 Мутации, которые приводят к сверхэкспрессии или сверхактивности EGFR (известных как положительная регуляция) ассоциированы с рядом злокачественных опухолей, включая рак легких, анальные злокачественные опухоли и мультиформная глиобластома. Эти соматические мутации, затрагивающие EGFR, приводят к его постоянной активности, что вызывает неконтролируемое деление клеток. При глиобластоме часто наблюдают более или менее специфичную мутацию EGFR, называемую EGFRvIII. Мутации, амплификация или нарушение регуляции EGFR или представителей этого семейства вовлечены приблизительно в 30% всех эпителиальных

злокачественных опухолей.

Наиболее частой формой рака легких является немелкоклеточная карцинома легких (NSCLC) и у части этих пациентов рост опухоли легкого вызван активирующими мутациями в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFR). Наиболее частыми

5 активирующими мутациями, насчитывающими 85-90% от всех мутаций EGFR, является делеция в рамке считывания в экзоне 19 (делеция E746-A750) и точечная мутация L858R в экзоне 21. Мутации EGFR происходят у 10-15% пациентов с NSCLC европеоидного происхождения и у 30-35% пациенты с NSCLC восточноазиатского происхождения.

Клинические характеристики, наиболее вероятно ассоциированные с мутациями EGFR 10 являются отсутствие курения и принадлежность к восточноазиатской этнической группе.

Хорошо известно, что наиболее частые активирующие мутации EGFR, L858R и делеция E746-A750, чувствительны к лечению гефитинибом или эрлотинибом, которые ассоциированы с ограничивающим дозу токсичным действием, таким как диарея и сыпь/акне в ответ на ингибирование EGFR дикого типа в кишечнике и коже,

15 соответственно. В конечном итоге достигается приобретенная устойчивость к терапии гефитинибом или эрлотинибом преимущественно вследствие мутации "охранного" остатка T790M, который детектирован почти у половины клинически устойчивых пациентов, что приводит к двойным мутантам, L858R/T790M или делеция E746-A750/T790M.

20 Метастазы в головном мозге являются наиболее частой внутричерепной неоплазией, происходящей у 8-10% пациентов со злокачественными опухолями, и они являются значимой причиной связанными со злокачественными опухолями заболеваемостью и общемировой смертностью.

25 Метастазы в головном мозге развиваются приблизительно у 30% пациентов с немелкоклеточным раком легких (NSCLC). В числе различных вариантов гистологических картин NSCLC, относительная частота метастазов в головном мозге у пациентов с adenокарциномой и крупноклеточной карциномой была намного выше, чем частота метастазов в головном мозге у пациентов с плоскоклеточной карциномой.

30 Соединения, описываемые в настоящем документе, являются ингибиторами киназной активности мутантов EGFR и обладают положительным терапевтическим действием при лечении нарушений, ассоциированных с неадекватной активностью мутантов EGFR, в частности при лечении и профилактике болезненных состояний, опосредуемых мутантами EGFR. Такие болезненные состояния включают NSCLC, рак молочной железы, метастатическую злокачественную опухоль головного мозга и другие солидные 35 злокачественные опухоли.

35 Кроме того, соединения, композиции и способы по настоящему изобретению относятся к способам регуляции, и в частности ингибирования, каскадов передачи сигнала, в которых играет роль мутант(ы) EGFR. Способ в целом включает приведение обусловленного мутантным EGFR рецептора или клетки, экспрессирующей 40 обусловленный мутантным EGFR рецептор, с количеством соединения, описываемого в настоящем документе, или пролекарственного средства соединения, описываемого в настоящем документе, или его приемлемой соли, гидрата, сольваты, N-оксида и/или композиции, эффективных в отношении регуляции или ингибирующих каскад передачи сигнала. Способы используют для регуляции, и в частности ингибирования,

45 расположенных ниже по каскаду процессов или клеточного ответа, вызываемых активацией конкретного обусловленного мутантным EGFR каскада передачи сигнала. Практически способы применяют для регуляции любого каскада передачи сигнала, где неизвестно о роли мутанта EGFR или ее выявят позже. Практически способы применяют

в условиях *in vitro* или в условиях *in vivo* в качестве терапевтического подхода к лечению или профилактики заболеваний, характеризуемых, вызываемых или ассоциированных с активацией обуславливаемого мутантным EGFR каскада передачи сигнала.

Янус-киназа 3 (JAK3)

Янус-киназа 3 (JAK3) представляет собой тирозинкиназу, которая принадлежит семейству Янус-киназ. Другие представители семейства Янус-киназ включают JAK1, JAK2 и TYK2. Они представляют собой цитозольные тирозинкиназы, которые специфически ассоциированы с рецепторами цитокинов. Так как у белков рецепторов цитокинов отсутствует ферментативная активность, то для инициации передачи сигнала 10 после связывания их лигандов (например, цитокинов) им необходимы JAK. Рецепторы цитокинов на основе их различных доменов и активирующих мотивов можно разделить на пять больших подгрупп. JAK3 необходима для передачи сигналов рецепторов типа I, в которых использована общая гамма-цепь (γ с).

В отличие от относительно повсеместной экспрессии JAK1, JAK2 и Tyk2, JAK3 15 преимущественно экспрессирована в линии клеток системы гемопоэза, таких как NK клетки, Т-клетки и В-клетки, и эпителиальных клетках кишечника. JAK3 функционирует при передаче сигнала и взаимодействует с представителями семейства STAT (передача сигнала и активаторы транскрипции). JAK3 вовлечена в передачу сигнала рецепторами, в которых использована общая гамма-цепь (γ с) семейства рецепторов цитокинов типа 20 I (например, IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-15R, и IL-21R). Мутации JAK3 приводят к тяжелому комбинированному иммунодефициту (SCID). У мышей, у которых не экспрессирована JAK3, Т-клетки и В-клетки не способны отвечать на многие цитокины.

Так как JAK3 необходима для развития иммунных клеток, направленное воздействие на JAK3 может являться успешной стратегией для получения нового класса 25 иммunoупрессорных лекарственных средств. Кроме того, в отличие от других JAK, JAK3 преимущественно экспрессирована в клетках системы гемопоэза, таким образом, высокоспецифичный ингибитор JAK3 должен обладать точным действием на иммунные клетки и минимальными плейотропными эффектами. Селективность ингибитора JAK3 также может иметь преимущества над широко используемыми в настоящее время 30 иммunoупрессорными лекарственными средствами, которые обладают множеством мишней и различными побочными эффектами. Ингибитор JAK3 может являться пригодным для лечения аутоиммунных заболеваний, особенно тех, при которых непосредственную роль в патогенезе заболевания играет конкретный рецептор цитокинов. Например, известно, что передача сигнала через receptor IL-15 важна при 35 развитии ревматоидного артрита, а рецепторы IL-4 и IL-9 играют роль в развитии аллергического ответа.

Экстраподальная, лимфома "естественные киллеры (NK)/T-клетки" (NKCL) назального типа представляет собой агрессивное злокачественно новообразование с неблагоприятным прогнозом, при котором, как правило, конститутивно 40 активированным и онкогенным является передатчик сигнала и активатор транскрипции 3 (STAT3). Продемонстрировано, что активация STAT3 преимущественно является результатом конститутивного фосфорилирования Янус-киназы 3 (JAK3) по тирозину 980, что наблюдали в трех из четырех протестированных линиях клеток NKCL и в 20 из 23 образцах опухолей NKCL. В одной из линий клеток и в 4 из 19 образцов первичной 45 опухоли NKCL, конститутивная активация JAK3 была связана с приобретенной мутацией (A573V или V722I) в псевдокиназном домене JAK3. Кроме того, показано, что конститутивная активация пути JAK3/STAT3 играет большую роль в росте и жизнеспособности клеток NKCL и в инвазивном фенотипе. Фактически, при

направленном воздействии на JAK3 химическими ингибиторами или малыми интерферирующими РНК показано замедление роста клеток NKCL *in vitro*. В модели ксенотрансплантат NKCL человек у мыши ингибитор JAK3 значимо замедлял рост опухоли. Таким образом, конститутивная активация JAK3, которая может являться 5 результатом активирующих мутаций JAK3, является частой характеристикой NKCL так, что это может являться терапевтической мишенью.

Соединения, описываемые в настоящем документе, представляют собой ингибиторы киназной активности JAK3 и обладают положительным терапевтическим действием при лечении нарушений, ассоциированных с неадекватной активностью JAK3, в 10 частности при лечении и профилактике болезненных состояний, опосредуемых JAK3. Такие болезненные состояния включают ревматоидный артрит, псориаз и отторжение трансплантата органа, лимфому и некоторые солидные злокачественные опухоли.

Фармацевтические композиции, составы и введение

Для терапевтического применения соединений, предоставляемых по настоящему

15 документу, включая соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, N-оксиды, пролекарственные средства или изомеры, такие соединения вводят в терапевтически эффективных количества отдельно или как часть фармацевтической композиции. Таким образом, по настоящему документу предоставлены фармацевтические композиции, которые содержат по меньшей мере одно из соединений, 20 предоставляемых по настоящему документу, включая по меньшей мере одно из соединений формулы (I), их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей, вспомогательных веществ или эксципиентов. Кроме того, такие соединения и композиции вводят отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными 25 терапевтическими средствами. Способы введения таких соединений и композиций в качестве неограничивающих примеров включают внутривенное введение, ингаляцию, пероральное введение, ректальное введение, парентеральное введение, интравитреальное введение, подкожное введение, внутримышечное введение, интраназальное введение, кожное введение, местное введение, глазное введение, буккальное введение, трахеальное 30 введение, бронхиальное введение, сублингвальное введение или оптическое введение. Соединения, предоставляемые по настоящему документу, вводят в форме известных фармацевтических составов, включая таблетки, капсулы или эликсиры для перорального введения, суппозитории для ректального введения, стерильные растворы или супспензии для парентерального или внутримышечного введения, лосьоны, гели, мази или кремы 35 для местного введения и т.п.

Терапевтически эффективное количество в числе прочего варьирует в зависимости от показанного для лечения заболевания, тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, активности вводимого соединения, способа введения и желаемого лечения. Необходимая доза также варьирует в 40 зависимости от способа введения, конкретного патологического состояния, подлежащего лечению, и желаемого действия.

Формы фармацевтически приемлемых солей включают фармацевтически приемлемые кислотные/анионные или основные/катионные соли. Фармацевтически приемлемые кислотные/анионные соли включают ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, 45 кислую соль винной кислоты, бромид, этилендиаминтетраацетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, дигидрохлорид, этилендиаминтетраацетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фумарат, глицерат, глюконат, глутаминат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат,

лактат, лактобионат, малат, малеат, малонат, соль миндальной кислоты, мезилат, метилсульфат, соль муциновой кислоты, напсилат, нитрат, памоат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, гидросульфат, танинат, тартрат, теоклат, тозилат, и триэтиодид. Фармацевтически

5 приемлемые основные/катионные соли включают соли натрия, калия, кальция, магния, диэтаноламина, N-метил-D-глюкамина, L-лизина, L-аргинина, аммония, этаноламина, пиперазина и триэтаноламина.

Фармацевтически приемлемую кислотную соль формируют посредством реакции формы свободного основания соединения формулы (I) с подходящей неорганической

10 или органической кислотой, включая в качестве неограничивающих примеров бромистоводородную, соляную, серную, азотную, фосфорную, янтарную, малеиновую, муравьиную, уксусную, пропионовую, фумаровую, лимонную, винную, молочную, бензойную, салициловую, глутаминовую, аспарагиновую, п-толуолсульфоновую, бензолсульфоновую, метансульфоновую, этансульфоновую, нафталинсульфоновую,

15 такую как 2-нафталинсульфоновая, или гексановую кислоту. Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты соединения формулы (I) может содержать или представлять собой, например, гидробромид, гидрохлорид, сульфат, нитрат, фосфат, сукцинат, малеат, формиат, ацетат, пропионат, фумарат, цитрат, тартрат, лактат, бензоат, салицилат, глутаминат, аспартат, п-толуолсульфонат, бензолсульфонат,

20 метансульфонат, этансульфонат, нафталинсульфонат (например, 2-нафталинсульфонат) или гексаноат.

Формы свободной кислоты или свободного основания соединений по изобретению можно получать из соответствующих форм соли присоединения основания или соли присоединения кислоты, соответственно. Например, соединение по изобретению в

25 форме соли присоединения кислоты можно преобразовывать в соответствующую форму свободного основания посредством обработки подходящим основанием (например, раствором гидроксида аммония, гидроксида натрия и т.п.). Соединение по изобретению в форме соли присоединения основания можно преобразовывать в соответствующую свободную кислоту посредством обработки подходящей кислотой

30 (например, соляной кислотой и т.д.).

Пролекарственные производные соединений по изобретению можно получать способами, известными специалистам в данной области (например, более подробно см. Saulnier et al, Bioorg. Med. Chem. Letters, 1994, 4, 1985; полные руководства из которых включены в настоящий документ в качестве ссылки).

35 Защищенные производные соединений по изобретению можно получать способами, известными специалистам в данной области. Подробное описание способов, применимых для добавления защитных групп и их удаления можно найти в T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999, полные руководства из которых включены в настоящий документ в качестве ссылки. Соединения по изобретению можно получать в виде отдельных стереоизомеров посредством реакции

40 рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим средством с формированием пары диастереоизомерных соединений, разделяя диастереомеры и восстанавливая оптически чистые энантиомеры. Разделение энантиомеров можно проводить с использованием ковалентных диастереоизомерных производных соединений

45 по изобретению или с использованием диссоциируемых комплексов (например, кристаллических диастереоизомерных солей). Диастереомеры обладают различными физическими свойствами (например, температурой плавления, температурой кипения, растворимостью, реакционноспособностью и т.д.), и их можно легко разделять,

пользуясь этими различиями. Диастереомеры можно разделять посредством хроматографии или способами разделения/разрешения в зависимости от различий в растворимости. Затем любыми практическими способами, которые не приводят к рацемизации, восстанавливают оптически чистый энантиомер вместе с разделяющим

5 средством. Более подробное описание способов, применимых для разделения стереоизомеров соединений из их рацемической смеси можно найти в Jean Jacques, Andre Collet and Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981, полные руководства из которых включены в настоящий документ в качестве ссылки.

10 Подходящие фармацевтически приемлемые носители, разбавители, вспомогательные вещества или эксципиенты для применения в фармацевтических композициях по изобретению включают таблетки (покрытые таблетки), получаемые, например, из коллидона или шеллака, гуммиарабика, талька, диоксида титана или сахара, капсулы (желатиновые), растворы (водные растворы или водные растворы этанола), сиропы,

15 содержащие активные вещества, эмульсии или ингалируемые порошки (из различных сахаридов, таких как лактоза или глюкоза, солей и смесей этих эксципиентов друг с другом) и аэрозоли (содержащие или не содержащие пропеллент ингалируемые растворы).

Эксципиенты, которые можно использовать, включают, например, воду,

20 фармацевтически приемлемые органические растворители, такие как насыщенные углеводороды (например, нефтяные фракции), растительные масла (например, арахисовое или кунжутное масло), моно- или полифункциональные спирты (например, этанол или глицерин), такие носители, как природные минеральные порошки (например, каолин, глины, тальк, мел), синтетические минеральные порошки (например,

25 высокодиспергированные кремниевая кислота и силикаты), сахара (например, сахароза, лактоза и глюкоза), эмульгаторы (например, лигнин, отработавший сульфитный щелок, метилцеллюлоза, крахмал и поливинилпирролидон) и смазочные средства (например, стеарат магния, тальк, стеариновая кислота и лаурилсульфат натрия).

Соединения формулы (I) можно получать рядом способов, некоторые из которых известны в данной области. Например, для получения соединений по настоящему изобретению можно использовать способы, описываемые в публикации PCT WO2011/060295 (включенной в настоящий документ в качестве ссылки), с подходящими модификациями. Иллюстративные способы получения соединения по изобретению описаны в настоящем документе, включая примеры.

35 В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I) получают посредством: (a) необязательного преобразования соединения по изобретению в фармацевтически приемлемую соль; (b) необязательного преобразования формы соли соединения по изобретению в не являющуюся солью форму; (c) необязательного преобразования неокисленной формы соединения по изобретению в фармацевтически приемлемый N-оксид; (d) необязательного разделения индивидуальных изомеров соединения по изобретению из смеси изомеров; (e) необязательного преобразования недериватизированного соединения по изобретению в фармацевтически приемлемое пролекарственное производное; и (f) необязательного преобразования пролекарственного производного соединения по изобретению в его

40 недериватизированную форму.

45

Руководства из всех патентов, опубликованных заявок и ссылок, цитируемые в настоящем документе полностью включены в качестве ссылки.

ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано приводимыми ниже примерами, которые иллюстрируют получение соединений формулы (I) по изобретению. Примеры приведены только в иллюстративных целях и не предназначены для какого-либо ограничения изобретения, и их не следует рассматривать как ограничивающие изобретение. Специалистам в данной области понятно, что можно производить вариации и модификации без изменения объема изобретения.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и масс-спектрометрии (MS), полученные для соединений, описанных в примеры ниже, и соединений, описываемых в настоящем документе, согласовывались со спектрами соединений с формулами по настоящему документу.

Способ жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (LC-MS):

1. Образцы запускают на системе Agilent Technologies 6120 MSD с колонкой Zorbax Eclipse XDB-C18 (3,5 мкм) с обращенной фазой (4,6×50 мм) при комнатной температуре со скоростью потока 1,5 мл/минуту.

2. В подвижной фазе используют растворитель А (вода/0,1% муравьиная кислота) и растворитель В (ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота): от 95%/5% до 0%/100% (A/B) в течение 5 минут.

3. Масс-спектры (масса/заряд) записывали с использованием ионизации распылением в электрическом поле (ESI).

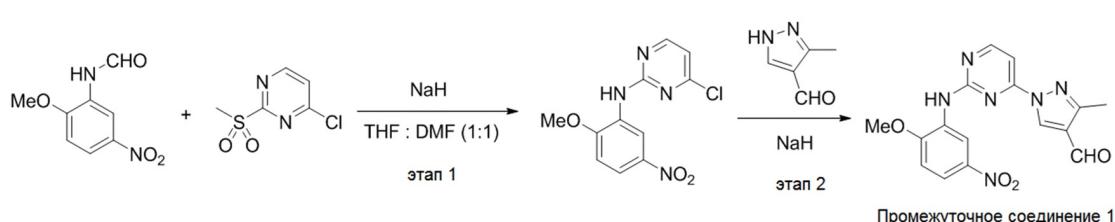
4. Данные ионизации округляли до ближайшего целого.

Спектры протонного ЯМР:

Если не указано иначе, все спектры ^1H ЯМР получали на Varian серий Mercury 300 МГц или Bruker 500 МГц. Все наблюдаемые протоны регистрировали в виде слабопольный сдвиг в миллионных долях (м.д.) из тетраметилсилана с использованием общепринятых сокращения для обозначения основных пиков: например, с (синглет), д (дублет), т (триплет), к (квартет), м (мультиплет) и ушир., (уширенный).

Промежуточное соединение 1: 1-(2-(2-метокси-5-нитрофениламино)пириимидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Способ А



Этап 1:

К раствору N-(2-метокси-5-нитрофенил)формамида (0,30 г, 1,53 ммоль) в 4 мл смеси THF и DMF (1:1) добавляли 122,4 мг NaN (60%, 3,06 ммоль) при 0°C. N-формамид получали из 2-метокси-5-нитроанилина с муравьиной кислотой известным способом, описанным в международной заявке PCT 2006102642. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут и снова охлаждали до 0°C. К полученной смеси добавляли раствор 4-хлор-2-(метилсульфонил)пиrimидина (0,35 г, 1,84 ммоль) в 2 мл смеси THF и DMF (1:1). 2-(метилсульфонил)пиrimидин синтезировали с использованием mCPBA или оксона®, соответственно, известными способами, описанными в международной заявке PCT 2007117465 и международной заявке PCT 2007023105. Смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C. К получаемому твердому веществу добавляли холодную воду и 3 мл 1Н водного NaOH. Смесь

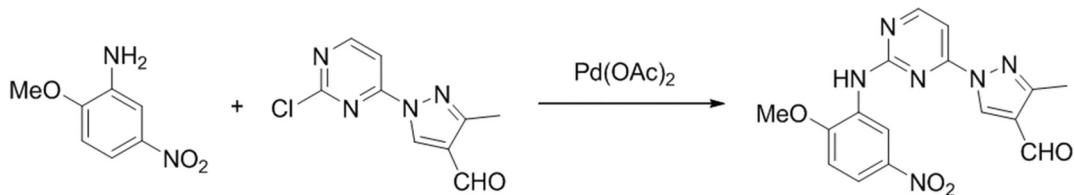
перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Полученные твердые вещества собирали посредством фильтрации, промывали водой, а затем сушили при пониженном давлении с получением 4-хлор-N-(2-метокси-5-нитрофенил)пиrimидин-2-амина в виде желтого твердого вещества (0,40 г, 88%); масса/заряд при MS (ESI)281

⁵ [M+H]⁺.

Этап 2:

К раствору 3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (59,0 мг, 0,53 ммоль) в 2 мл DMF добавляли 28,6 мг NaH (60%, 0,72 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем охлаждали до 0°C. К полученной смеси добавляли раствор указанного выше промежуточного соединения (0,10 г, 0,36 ммоль) в DMF (1 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 30 минут и гасили MeOH. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли холодную воду и твердый осадок фильтровали с получением требуемого промежуточного соединения 1 в виде желтого твердого вещества (0,11 г, 87%); масса/заряд при MS (ESI)355,2 [M+H]⁺.

Способ В



Промежуточное соединение 1

К смеси 2-метокси-5-нитроанилина (88,6 мг, 0,53 ммоль), Pd(OAc)₂ (6,5 ммоль, 0,029 ммоль), (±)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталина (BINAP, 36,5 мг, 0,059 ммоль), K₂CO₃ (161,8 мг, 1,17 ммоль) в 10 мл 1,4-диоксана (дегазированного перед применением в течение 20 минут) добавляли 1-(2-хлорпиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (130 мг, 0,59 ммоль). 1-(2-хлорпиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид получали известным способом, как описано в WO 2013/109882 A1.

Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли холодную воду и осажденное твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали DCM (5 мл) и сушили с получением требуемого промежуточного соединения 1 в виде желтого твердого вещества (0,13 г, 65%); масса/заряд при MS (ESI)355,4 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 2: 3-метил-1-(2-(3-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 2 получали с использованием N-(3-нитрофенил)формамида, как описано в способе А; масса/заряд при MS (ESI)325,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 3: 3-метил-1-(2-(3-метил-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 3 получали с использованием N-(3-метил-5-нитрофенил)формамида, как описано в способе А; масса/заряд при MS (ESI)339,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 4: 3-изопропил-1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)-5-метилпиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 4 получали с использованием N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамида и 3-изопропил-1Н-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе А; масса/заряд при MS (ESI)482. [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 5: 1-(2-(2-метокси-5-нитрофениламино)-5-метилпиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 5 получали с использованием 2-метокси-5-нитроанилина и 1-(2-хлор-5-метилпиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)369,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 6: N-(2-метокси-5-нитрофенил)-4-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-амин

Промежуточное соединение 6 получали с использованием 3-метил-1Н-пиразола, как описано в способе А; масса/заряд при MS (ESI)327,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 7: 3-метил-1-(5-метил-2-(3-метил-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 7 получали с использованием 3-метил-5-нитроанилина и 1-(2-хлор-5-метилпиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)353,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 8: 1-(2-(2-метокси-5-нитрофениламино)-5-метилпиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 8 получали с использованием 2-метокси-5-нитроанилина и 1-(2-хлор-5-метилпиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)355,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 9: 1-(2-(4-фтор-3-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 9 получали с использованием 4-фтор-3-нитроанилина и 1-(2-хлорпиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)343,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 10: 3-метил-1-(2-(4-морфолино-3-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

К раствору промежуточного соединения 9 (200 мг, 0,59 ммоль), DIPEA (0,20 мл, 1,17 ммоль) в DMAA (10 мл) добавляли морфолин (0,076 мл, 0,88 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и смесь экстрагировали DCM. Неочищенную смесь очищали посредством хроматографии на колонке (от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением требуемого промежуточного соединения в виде красного твердого вещества (220,2 мг, 92%); масса/заряд при MS (ESI)410,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 11: 1-(2-(4-(4-ацетилпiperазин-1-ил)-3-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 11 получали с использованием 1-(пiperазин-1-ил)этанона, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI) 451,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 12: 1-(2-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 12 получали с использованием 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина и 1-(2-хлорпиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)373,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 13: 1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 13 получали с использованием промежуточного

соединения 12, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)440,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 14: 1-(2-(4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

5 Промежуточное соединение 14 получали с использованием промежуточного соединения 12, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)455,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 15: 1-(2-(2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

10 Промежуточное соединение 15 получали с использованием промежуточного соединения 12, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)453,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 16: 1-(2-(2-метокси-5-нитро-4-(пиперидин-1-ил)фениламино)пиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

15 Промежуточное соединение 16 получали с использованием промежуточного соединения 12, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)438,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 17: 1-(2-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофениламино)-5-метилпиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

20 Промежуточное соединение 17 получали с использованием 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина и 1-(2-хлор-5-метилпиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)373,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 18: 1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)-5-метилпиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

25 Промежуточное соединение 18 получали с использованием промежуточного соединения 17, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)440,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 19: 1-(2-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофениламино)-5-метилпиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

30 Промежуточное соединение 19 получали с использованием 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина и 1-(2-хлор-5-метилпиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)387,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 20: 1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)-5-метилпиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

35 Промежуточное соединение 20 получали с использованием промежуточного соединения 19, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)454,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 21: 1-(2-(2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофениламино)-5-метилпиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

40 Промежуточное соединение 21 получали с использованием промежуточного соединения 19, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)467,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 22: 1-(2-(2-метокси-5-нитро-4-(пиперидин-1-ил)фениламино)-5-метилпиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

45 Промежуточное соединение 22 получали с использованием промежуточного

соединения 19, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)452,2 [M+H]⁺.

5 Промежуточное соединение 23: 1-(2-(4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофениламино)-5-метилпиримидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 23 получали с использованием промежуточного соединения 19, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)469,2 [M+H]⁺.

10 Промежуточное соединение 24: 1-(2-(2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофениламино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 24 получали с использованием промежуточного соединения 17, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)453,2 [M+H]⁺.

15 Промежуточное соединение 25: 1-(2-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофениламино)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 25 получали с использованием 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина и 1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)359,1 [M+H]⁺.

20 Промежуточное соединение 26: 1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 26 получали с использованием промежуточного соединения 25, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)426,1 [M+H]⁺.

25 Промежуточное соединение 27: 1-(2-(4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофениламино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 27 получали с использованием промежуточного соединения 17, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)481,2 [M+H]⁺.

30 Промежуточное соединение 28: 1-(2-(4-(диметиламино)-2-метокси-5-нитрофениламино)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 28 получали с использованием промежуточного соединения 25, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)384,1 [M+H]⁺.

35 Промежуточное соединение 29: 1-(2-(2-метокси-5-нитро-4-(1,4-оксазепан-4-ил)фениламино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 29 получали с использованием промежуточного соединения 17, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)454,2 [M+H]⁺.

40 Промежуточное соединение 30: 1-(2-(2-метокси-4-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)-5-нитрофениламино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 30 получали с использованием промежуточного соединения 17, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)467,2 [M+H]⁺.

45 Промежуточное соединение 31: 1-(2-(4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофениламино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 31 получали с использованием промежуточного соединения 17, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)455,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 32: 1-(2-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофениламино)-5-метилпиримидин-4-ил)-4-метил-1Н-пиррол-3-карбальдегид

Промежуточное соединение 32 получали с использованием 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина и 1-(2-хлор-5-метилпиrimидин-4-ил)-4-метил-1Н-пиррол-3-карбальдегида, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)386,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 33: 1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)-5-метилпиримидин-4-ил)-4-метил-1Н-пиррол-3-карбальдегид

Промежуточное соединение 33 получали с использованием промежуточного соединения 32, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)455,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 34: 1-(5-хлор-2-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофениламино)пиридин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 34 получали с использованием 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина и 1-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)407,1 $[M+H]^+$.

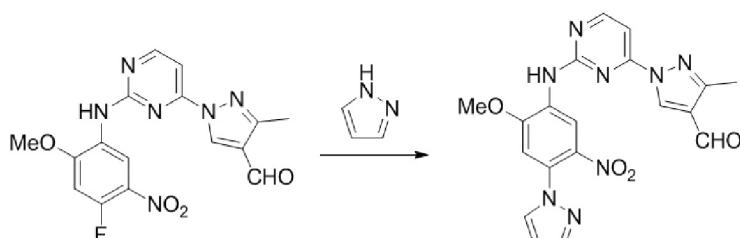
Промежуточное соединение 35: 1-(5-хлор-2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 35 получали с использованием промежуточного соединения 34, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)474,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 36: 1-(2-(2-метокси-5-нитро-4-(1Н-пиразол-1-ил)фениламино)пиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

К раствору промежуточного соединения 12 (350 мг, 0,94 ммоль), пиразола (96,0 мг, 1,41 ммоль) в DMAA (10 мл) добавляли карбонат цезия (612,5 мг, 1,88 ммоль).

Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и смесь экстрагировали DCM. Неочищенную смесь очищали посредством хроматографии на колонке (от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения 36 в виде красного твердого вещества (315,9 мг, 80%); масса/заряд при MS (ESI)421,1 [M+H]⁺.



Промежуточное соединение 12

Промежуточное соединение 36

Промежуточное соединение 37: 1-(5-хлор-2-(2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 37 получали с использованием промежуточного соединения 34, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)487,2 [M+H]⁺.

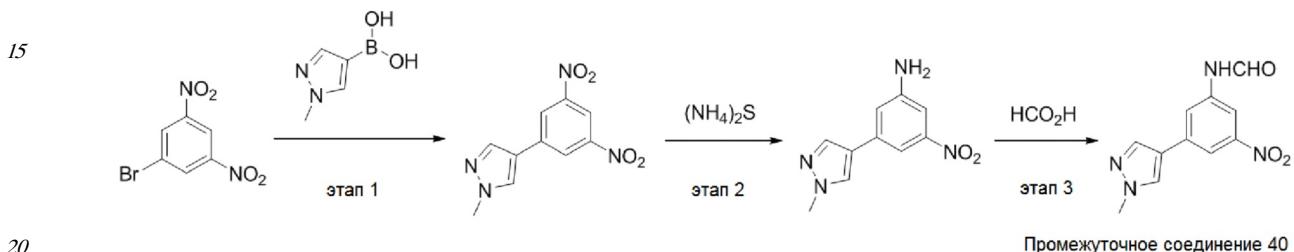
Промежуточное соединение 38: 3-циклогексил-1-(2-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофениламино)пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 38 получали с использованием 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина и 1-(2-хлорпирамидин-4-ил)-3-циклогексил-1Н-пиразол-4-карбальдегида,
5 как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)399,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 39: 3-циклогексил-1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 39 получали с использованием промежуточного соединения 38, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд
10 при MS (ESI)466,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 40: N-(3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-нитрофенил)формамид



Этап 1:

К раствору 5-бром-1,3-динитробензола (0,25 г, 1,01 ммоль) в 10 мл диметоксистана добавляли 1-метил-1Н-пиразол-4-бороновую кислоту (0,14 г, 1,11 ммоль), [1,1'-бис (дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпallадий(II) (41 мг, 0,05 ммоль) и 1М Na₂CO₃ (2,5

25 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором NaHCO₃, насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, а затем очищали посредством хроматографии на колонке (0-50% этилацетат в гексане) 30 с получением 0,16 г указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества; масса/заряд при MS (ESI)249,1 [M+H]⁺.

Этап 2:

К смеси указанного выше динитросоединения (0,16 г, 0,65 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли сульфид аммония (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 35 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением воды. Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали этанолом и водой, затем сушили с получением 0,13 г аминосоединения; масса/заряд при MS (ESI) 219,1 [M+H]⁺.

Этап 3:

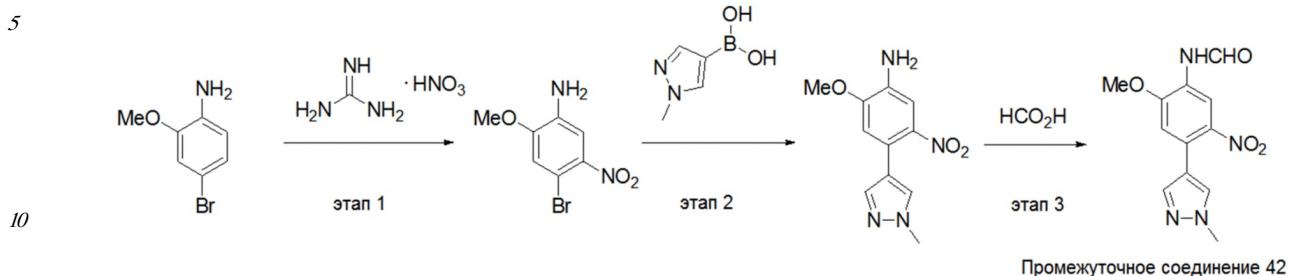
40 К раствору аминосоединения (60 мг, 0,27 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли муравьиную кислоту (0,2 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток разбавляли водой. Осажденное твердое вещество (40 мг) фильтровали и использовали 45 непосредственно на следующем этапе; масса/заряд при MS (ESI)247,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 41: 3-метил-1-(2-(3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-нитрофениламино)пирамидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 41 получали с использованием промежуточного

соединения 40, как описано в способе А; масса/заряд при MS (ESI)405,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 42: N-(2-метокси-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-нитрофенил)формамид



Этап 1:

Нитрат гуанидина (1,22 г, 10,00 ммоль) порционно добавляли к охлаждаемой смеси 4-бром-2-метоксианилина (2,02 г, 10,00 ммоль) в 85% серной кислоте (15,68 мл, 250,00 ммоль). Полученную синюю смесь перемешивали в течение 45 минут при 0°C и медленно выливали в хорошо перемешиваемую смесь 1Н NaOH (40 мл) и льда (120 г). Водный слой экстрагировали этилацетатом, а органический слой концентрировали при пониженном давлении. Проводили очищение посредством хроматографии на колонке (0-40% этилацетат в гексане) с получением 1,20 г 4-бром-2-метокси-5-нитробензенамина; масса/заряд при MS (ESI)247,0 [M+H]⁺.

Этап 2:

К раствору 4-бром-2-метокси-5-нитроанилина (0,25 г, 1,01 ммоль) в 10 мл 1,4-диоксана добавляли 1-метил-1Н-пиразол-4-бороновую кислоту (0,14 г, 1,11 ммоль), [1,1'-бис (дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (41 мг, 0,05 ммоль) и 1М Na₂CO₃ (2,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором NaHCO₃, насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, а затем очищали посредством хроматографии на колонке (0-50% этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения; масса/заряд при MS (ESI)259,1 [M+H]⁺.

Этап 3:

К раствору 4-пиразолоаминосоединения (0,16 г, 0,65 ммоль) в ацетонитриле (16 мл) добавляли муравьиную кислоту (0,7 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток разбавляли водой. Осажденное твердое вещество (0,14 г) фильтровали и использовали непосредственно на следующем этапе; масса/заряд при MS (ESI)277,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 43: 1-(2-(2-метокси-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-нитрофениламино)пиридин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 43 получали с использованием промежуточного соединения 42, как описано в способе А; масса/заряд при MS (ESI)435,2 [M+H]⁺.

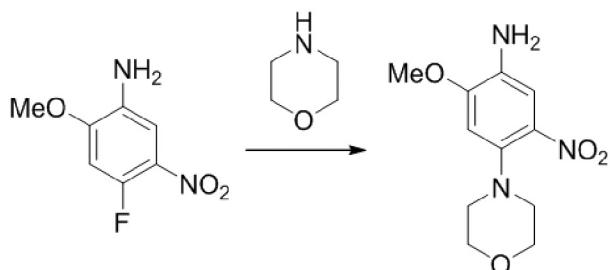
Промежуточное соединение 44: N-(2-метокси-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5-нитрофенил)формамид

Промежуточное соединение 44 получали с использованием 1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-илбороновой кислоты, как описано для получения промежуточного соединения 42; масса/заряд при MS (ESI)292,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 45: 1-(2-(2-метокси-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 45 получали с использованием промежуточного соединения 44, как описано в способе А; масса/заряд при MS (ESI)450,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 46: 2-метокси-4-морфолино-5-нитроанилин



Промежуточное соединение 46

Промежуточное соединение 46 получали с использованием 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)254,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 47: 1-(5-фтор-2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-4-метил-1Н-пиrrол-3-карбальдегид

Промежуточное соединение 47 получали с использованием 1-(2-хлор-5-фторпиrimидин-4-ил)-4-метил-1Н-пиrrол-3-карбальдегида и промежуточного соединения 46, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)457,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 48: 1-(5-фтор-2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 48 получали с использованием 1-(2-хлор-5-фторпиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида и промежуточного соединения 46, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)458,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 49: 1-(2-(4-фтор-2-изопропокси-5-нитрофениламино)-5-метилпиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 49 получали с использованием 4-фтор-2-изопропокси-5-нитроанилина и 1-(2-хлор-5-метилпиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)401,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 50: 1-(2-(2-изопропокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)-5-метилпиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 50 получали с использованием промежуточного соединения 49, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)468,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 51: 1-(2-(2-метокси-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5-нитрофениламино)-5-метилпиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 51 получали с использованием промежуточного соединения 44, как описано в способе А; масса/заряд при MS (ESI)450,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 52: 5-метокси-2-нитробифенил-4-амин

Промежуточное соединение 52 получали с использованием бензолбороновой кислоты и 4-бром-2-метокси-5-нитроанилина, как описано для получения промежуточного соединения 42; масса/заряд при MS (ESI)245,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 53: 1-(2-(5-метокси-2-нитробифенил-4-иламино)пиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 53 получали с использованием промежуточного соединения 52, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)431,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 54: (1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанол

Промежуточное соединение 54 получали с использованием промежуточного соединения 46 и (1-(2-хлорпиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанола, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)442,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 55: 3-трет-бутил-1-(2-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофениламино)-5-метилпиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 55 получали с использованием 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина и 3-трет-бутил-1Н-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)429,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 56: 2',5-диметокси-2-нитробифенил-4-амин

Промежуточное соединение 56 получали с использованием 2-метоксифенилбороновой кислоты и 4-бром-2-метокси-5-нитроанилина, как описано для промежуточного соединения 42; масса/заряд при MS (ESI)275,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 57: 1-(2-(2',5-диметокси-2-нитробифенил-4-иламино)пиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 57 получали с использованием промежуточного соединения 56, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)461,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 58: 4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-метокси-5-нитроанилин

Промежуточное соединение 58 получали с использованием 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина и 4,4-дифторпиперидина, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)288,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 59: 1-(2-(4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 59 получали с использованием промежуточного соединения 58, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)474,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 60: 1-(2-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3,5-диметил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 60 получали с использованием 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина и 1-(2-хлорпиrimидин-4-ил)-3,5-диметил-1Н-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)387,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 61: 1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3,5-диметил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 61 получали с использованием промежуточного соединения 60, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)454,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 62: 1-(2-(4-(диметиламино)-2-метокси-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 62 получали с использованием промежуточного соединения 12, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд

при MS (ESI)398,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 63: 1-(2-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 63 получали с использованием 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина и 1-(2-хлорпиrimидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе B; масса/заряд при MS (ESI)435,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 64: 1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 64 получали с использованием промежуточного соединения 63, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)502,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 65: 1-(5-хлор-2-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 65 получали с использованием 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина и 1-(2,5-дихлорпиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе B; масса/заряд при MS (ESI)393,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 66: 1-(5-хлор-2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 66 получали с использованием промежуточного соединения 65, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)460,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 67: 1-(2-(4-(4-(2-фторэтил)пiperазин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 67 получали с использованием промежуточного соединения 12 и гидрохлорида 1-(2-фторэтил)пiperазина, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)485,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 68: 1-(2-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-п-толил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 68 получали с использованием 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина и 1-(2-хлорпиrimидин-4-ил)-3-п-толил-1Н-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе B; масса/заряд при MS (ESI)449,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 69: 1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-п-толил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 69 получали с использованием промежуточного соединения 68, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)516,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 70: 1-(2-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 70 получали с использованием 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина и 1-(2-хлорпиrimидин-4-ил)-3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе B; масса/заряд при MS (ESI)453,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 71: 3-(4-фторфенил)-1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 71 получали с использованием промежуточного соединения 70, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд

при MS (ESI)520,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 72: 3-трет-бутил-1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 72 получали с использованием промежуточного соединения 55, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)496,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 73: 1-(2-(4-(диметиламино)-2-метокси-5-нитрофениламино)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 73 получали с использованием промежуточного соединения 63, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)460,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 74: 1-(2-(4-(азетидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофениламино)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 74 получали с использованием промежуточного соединения 63, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)472,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 75: 2-хлор-4-(3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин

Промежуточное соединение 75 получали с использованием 2,4-дихлорпиримидина и 4 3-фенил-1Н-пиразола, как описано в WO 2013/109882; масса/заряд при MS (ESI)257,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 76: 2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитроанилин

Промежуточное соединение 76 получали с использованием 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)267,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 77: N-(2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил)-4-(3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-амин

Промежуточное соединение 77 получали с использованием промежуточного соединения 75 и промежуточного соединения 76, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)487,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 78: 3-трет-бутил-1-(2-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофениламино)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 78 получали с использованием 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина и 3-трет-бутил-1Н-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)415,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 79: 3-трет-бутил-1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 79 получали с использованием промежуточного соединения 78, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)482,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 80: 1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)пиримидин-4-ил)-3-(тиофен-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 80 получали с использованием N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамида и 3-(тиофен-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе А; масса/заряд при MS (ESI)508,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 81: 3-(2,5-диметилфенил)-1-(2-(4-фтор-2-метокси-5-

нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 81 получали с использованием 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина и 1-(2-хлорпиrimидин-4-ил)-3-(2,5-диметилфенил)-1H-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе B; масса/заряд при MS (ESI)447,2 [M+H]⁺.

5 Промежуточное соединение 82: 3-(2,5-диметилфенил)-1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 82 получали с использованием промежуточного соединения 81, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд 10 при MS (ESI)530,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 83: (1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-ил)метанол

К раствору промежуточного соединения 64 (0,2 г, 0,40 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 4,0 мл DIBAL (1M раствор в толуоле) при 0°C. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли ледяную воду. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученную смесь экстрагировали DCM, сушили над Na₂SO₄. Требуемое промежуточное соединение очищали посредством хроматографии на колонке (0-20% MeOH в DCM) с получением 0,16 г в виде желтого твердого вещества; масса/заряд при MS (ESI)474,2 [M+H]⁺.

20 Промежуточное соединение 84: 3-изопропил-1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 84 получали с использованием N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамида и 3-изопропил-1H-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе A; масса/заряд при MS (ESI)468,2 [M+H]⁺.

25 Промежуточное соединение 85: 1-(2-(2-метокси-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 85 получали с использованием промежуточного соединения 63, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд 30 при MS (ESI)504,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 86: 1-(2-(2-метокси-4-(метил(оксетан-3-ил)амино)-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 86 получали с использованием промежуточного соединения 63, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд 35 при MS (ESI)502,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 87: 1-(2-(2-метокси-5-нитро-4-(пирролидин-1-ил)фениламино)пиrimидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 87 получали с использованием промежуточного соединения 63, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд 40 при MS (ESI)486,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 88: 3-трет-бутил-1-(2-(2-метокси-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 88 получали с использованием промежуточного соединения 78, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд 45 при MS (ESI)484,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 89: 3-трет-бутил-1-(2-(2-метокси-4-(метил(оксетан-3-ил)амино)-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 89 получали с использованием промежуточного соединения 78, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)482,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 90: 3-трет-бутил-1-(2-(2-метокси-5-нитро-4-(пирролидин-1-ил)фениламино)пиrimидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 90 получали с использованием промежуточного соединения 78, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)466,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 91: 3-циклогексил-1-(2-(2-метокси-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 91 получали с использованием промежуточного соединения 38, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)468,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 92: 3-циклогексил-1-(2-(2-метокси-4-(метил(оксетан-3-ил)амино)-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 92 получали с использованием промежуточного соединения 38, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)466,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 93: 3-циклогексил-1-(2-(2-метокси-5-нитро-4-(пирролидин-1-ил)фениламино)пиrimидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 93 получали с использованием промежуточного соединения 38, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)450,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 94: 3-изопропил-1-(2-(2-метокси-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 94 получали с использованием N-(2-метокси-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-5-нитрофенил)формамида и 3-изопропил-1H-пиразол-4-

карбальдегида, как описано в способе А; масса/заряд при MS (ESI)470,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 95: 3-изопропил-1-(2-(2-метокси-4-(метил(оксетан-3-ил)амино)-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 95 получали с использованием N-(2-метокси-4-(метил(оксетан-3-ил)амино)-5-нитрофенил)формамида и 3-изопропил-1H-пиразол-4-

карбальдегида, как описано в способе А; масса/заряд при MS (ESI)468,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 96: 3-изопропил-1-(2-(2-метокси-5-нитро-4-(пирролидин-1-ил)фениламино)пиrimидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 96 получали с использованием N-(2-метокси-5-нитро-4-(пирролидин-1-ил)фенил)формамида и 3-изопропил-1H-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе А; масса/заряд при MS (ESI)452,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 97: 1-(2-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофениламино)-5-метилпиrimидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 97 получали с использованием 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина и 1-(2-хлор-5-метилпиrimидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)449,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 98: 1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)-5-метилпиrimидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 98 получали с использованием промежуточного соединения 97, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)516,2 [M+H]⁺.

5 Промежуточное соединение 99: 3-циклогексил-1-(2-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофениламино)-5-метилпиrimидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 99 получали с использованием 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина и 1-(2-хлор-5-метилпиrimидин-4-ил)-3-циклогексил-1H-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе B; масса/заряд при MS (ESI)413,1 [M+H]⁺.

10 Промежуточное соединение 100: 3-циклогексил-1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)-5-метилпиrimидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 100 получали с использованием промежуточного соединения 99, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)480,2 [M+H]⁺.

15 Промежуточное соединение 101: 3-трет-бутил-1-(2-(4-(этил(2-метоксиэтил)амино)-2-метокси-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 101 получали с использованием промежуточного соединения 78, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)498,2 [M+H]⁺.

20 Промежуточное соединение 102: 3-(фуран-3-ил)-1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 102 получали с использованием N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамида и 3-(фуран-3-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе A; масса/заряд при MS (ESI)492,2 [M+H]⁺.

25 Промежуточное соединение 103: 1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 103 получали с использованием N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамида и 4-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбальдегида, как описано в способе A; масса/заряд при MS (ESI)503,2 [M+H]⁺.

30 Промежуточное соединение 104: 1-(2-(4-(4-ацетилпiperазин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-циклогексил-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 104 получали с использованием промежуточного соединения 38, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)507,2 [M+H]⁺.

35 Промежуточное соединение 105: 1-(5-фтор-2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-4-(фуран-3-ил)-1H-пиррол-3-карбальдегид

Промежуточное соединение 105 получали с использованием N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамида и 4-(фуран-3-ил)-1H-пиррол-3-карбальдегида, как описано в способе A; масса/заряд при MS (ESI)509,2 [M+H]⁺.

40 Промежуточное соединение 106: 3-циклогексил-1-(2-(2-метокси-4-(метил(оксетан-3-ил)амино)-5-нитрофениламино)-5-метилпиrimидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 106 получали с использованием промежуточного соединения 99, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)480,2 [M+H]⁺.

45 Промежуточное соединение 107: 1-(2-(4-(4-ацетилпiperазин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофениламино)пиrimидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 107 получали с использованием промежуточного соединения 63, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)543,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 108: 1-(2-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофениламино)пиридин-4-ил)-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 108 получали с использованием N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамида и 3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегида, как описано в способе А; масса/заряд при MS (ESI)503,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 109: 1-(2-(4-(азетидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофениламино)пиридин-4-ил)-3-циклогексил-1H-пиразол-4-карбальдегид

Промежуточное соединение 109 получали с использованием промежуточного соединения 38, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)436,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 110: 1-(2-(4-(азетидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофениламино)-5-фторпиридин-4-ил)-4-метил-1H-пирапрол-3-карбальдегид

Промежуточное соединение 110 получали с использованием 1-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-4-метил-1H-пирапрол-3-карбальдегида и 4-(азетидин-1-ил)-2-метокси-5-нитробензенамина, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)427,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 111: 1-(2-(4-(диметиламино)-2-метокси-5-нитрофениламино)-5-фторпиридин-4-ил)-4-метил-1H-пирапрол-3-карбальдегид

Промежуточное соединение 111 получали с использованием 1-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-4-метил-1H-пирапрол-3-карбальдегида и 5-метокси-N¹,N¹-диметил-2-нитробензол-1,4-диамина, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)415,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 112: 1-(5-фтор-2-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофениламино)пиридин-4-ил)-4-(трифторметил)-1H-пирапрол-3-карбальдегид

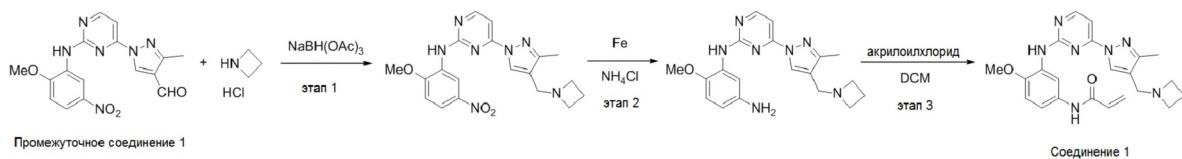
Промежуточное соединение 112 получали с использованием 1-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-4-(трифторметил)-1H-пирапрол-3-карбальдегида и 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина, как описано в способе В; масса/заряд при MS (ESI)444,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 113: 1-(2-(4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофениламино)-5-фторпиридин-4-ил)-4-(трифторметил)-1H-пирапрол-3-карбальдегид

Промежуточное соединение 113 получали с использованием промежуточного соединения 112, как описано для получения промежуточного соединения 10; масса/заряд при MS (ESI)523,2 [M+H]⁺.

Пример 1

Соединение 1: N-(3-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид



Этап 1:

К раствору промежуточного соединения 1 (35,0 мг, 0,10 ммоль), дизопропилэтиламина (DIPEA, 50 мкл, 0,30 ммоль) в диметилацетамиде (DMAA, 2 мл)

добавляли 18,5 мг гидрохлорида азетидина (0,20 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 20 минут в смесь добавляли 62,8 мг триацетоксиборогидрида натрия ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, 0,30 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и смесь очищали посредством хроматографии на колонке (0 до 10% MeOH в DCM) с получением 4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-N-(2-метокси-5-нитрофенил)пиrimидин-2-амина в виде красного твердого вещества (32,0 мг, 82%); масса/заряд при MS (ESI)396,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 2:

К раствору указанного выше нитросоединения (56,0 мг, 0,14 ммоль), в 3 мл смеси этанола и воды (5:1) добавляли 78,2 мг железа (1,42 ммоль) и хлорид аммония (38,0 мг, 0,71 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 2 часов. Добавляли 2M раствор амиака в MeOH (2 мл) и полученную смесь фильтровали через целин. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток экстрагировали DCM, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . Неочищенное масло очищали посредством хроматографии на колонке (от 0 до 20% MeOH в DCM с 0,1% NH_3) с получением N-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-ил)-6-метоксибензол-1,3-диамина в виде почти белого твердого вещества (38,0 мг, 69%); масса/заряд при MS (ESI)366,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 3:

К раствору указанного выше анилина (36,0 мг, 0,10 ммоль) и DIPEA (18,8 мкл, 0,11 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли раствор акрилоилхлорида (8,01 мкл, 0,10 ммоль) в DCM (0,2 мл) при -20°C. Смесь перемешивали в течение 1 часов и гасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 . Смесь экстрагировали DCM и сушили над безводным Na_2SO_4 . Неочищенную смесь очищали посредством хроматографии на колонке (от 0 до 10% MeOH в DCM с 0,1% NH_3) с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества. (26,9 мг, 65%); масса/заряд при MS (ESI)420,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 2

Соединение 2: N-(3-(4-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 1 и гидрохлорида азетидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)436,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 3

Соединение 3: N-(3-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 2 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)390,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 4

Соединение 4: N-(3-(4-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 2 и гидрохлорида азетидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд

при MS (ESI)406,2 $[M+H]^+$.

Пример 5

Соединение 5: N-(3-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-5-метилфенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 3 и гидрохлорида азетидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)420,2 $[M+H]^+$.

Пример 6

Соединение 6: N-(5-(4-((диметиламино)метил)-3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 71 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)573,3 $[M+H]^+$.

Пример 7

Соединение 7: N-(5-(4-(3-трет-бутил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 72 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)549,3 $[M+H]^+$.

Пример 8

Соединение 8: N-(3-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 5 и гидрохлорида азетидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)450,2 $[M+H]^+$.

Пример 9

Соединение 9: N-(4-метокси-3-(4-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 6, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)351,2 $[M+H]^+$.

Пример 10

Соединение 10: N-(3-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-5-метилфенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 7 и гидрохлорида азетидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)434,2 $[M+H]^+$.

Пример 11

Соединение 11: N-(3-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 8 и гидрохлорида азетидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)436,2 $[M+H]^+$.

Пример 12

Соединение 12: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного

соединения 10 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)475,3 [M+H]⁺.

Пример 13

Соединение 13: N-(2-(4-ацетилпiperазин-1-ил)-5-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)фенил)акриламиd

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 11 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)516,3 [M+H]⁺.

Пример 14

Соединение 14: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламиd

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 13 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)505,3 [M+H]⁺.

Пример 15

Соединение 15: N-(5-(4-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламиd

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 13 и гидрохлорида азетидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)521,3 [M+H]⁺.

Пример 16

Соединение 16: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метоксифенил)акриламиd

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 14 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)520,3 [M+H]⁺.

Пример 17

Соединение 17: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-(4-метилпiperазин-1-ил)фенил)акриламиd

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 15 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)518,3 [M+H]⁺.

Пример 18

Соединение 18: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-(пиперидин-1-ил)фенил)акриламиd

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 16 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)503,3 [M+H]⁺.

Пример 19

Соединение 19: N-(5-(4-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламиd

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 18 и гидрохлорида азетидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)521,3 [M+H]⁺.

Пример 20

Соединение 20: N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил)метил)-1H-

пиразол-1-ил)-5-метилпirimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 18 и гидрохлорида (3R,4S)-пирролидин-3,4-диола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)551,3 [M+H]⁺.

Пример 21

Соединение 21: N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-метоксипирролидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-5-метилпirimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 18 и гидрохлорида (3S,4R)-4-метоксипирролидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)565,3 [M+H]⁺.

Пример 22

Соединение 22: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-1H-пиразол-1-ил)-5-метилпirimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 18 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)493,3 [M+H]⁺.

Пример 23

Соединение 23: N-(4-метокси-5-(5-метил-4-(4-((метил(1-метилазетидин-3-ил)амино)метил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 18 и гидрохлорида N,1-диметилазетидин-3-амина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)548,3 [M+H]⁺.

Пример 24

Соединение 24: N-(5-(4-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-метилпиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 20 и гидрохлорида азетидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)535,3 [M+H]⁺.

Пример 25

Соединение 25: N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-метилпиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 20 и гидрохлорида (3R,4S)-пирролидин-3,4-диола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)565,3 [M+H]⁺.

Пример 26

Соединение 26: N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-метоксипирролидин-1-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-метилпиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 20 и гидрохлорида (3S,4R)-4-метоксипирролидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)579,3 [M+H]⁺.

Пример 27

Соединение 27: (R)-N-(5-(4-(4-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-метилпиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 20 и гидрохлорида (R)-пирролидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)549,3 [M+H]⁺.

Пример 28

Соединение 28: (S)-N-(5-(4-(4-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-метилпиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 20 и гидрохлорида (S)-пирролидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)549,3 [M+H]⁺.

Пример 29

Соединение 29: N-(5-(4-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-метилпиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-(4-метилпiperазин-1-ил)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 21 и гидрохлорида азетидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)548,3 [M+H]⁺.

Пример 30

Соединение 30: N-(5-(4-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-метилпиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-(пиперидин-1-ил)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 22 и гидрохлорида азетидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)533,3 [M+H]⁺.

Пример 31

Соединение 31: N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-5-(4-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-метилпиримидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 23 и гидрохлорида азетидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)550,3 [M+H]⁺.

Пример 32

Соединение 32: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-1H-пиразол-1-ил)-5-метилпиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 18 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)505,3 [M+H]⁺.

Пример 33

Соединение 33: N-(4-метокси-5-(5-метил-4-(4-(морфолинометил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-2-(4-метилпiperазин-1-ил)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 24 и морфолина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)548,3 [M+H]⁺.

Пример 34

Соединение 34: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-1H-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 26 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при

MS (ESI)491,2 [M+H]⁺.

Пример 35

Соединение 35: (S)-N-(5-(4-(4-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 26 и (S)-N,N-диметилпирролидин-3-амина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)548,3 [M+H]⁺.

Пример 36

Соединение 36: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-(4-метилпiperазин-1-ил)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 24 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)518,3 [M+H]⁺.

Пример 37

Соединение 37: N-(2-(4-ацетилпiperазин-1-ил)-5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 27 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при

MS (ESI)546,3 [M+H]⁺.

Пример 38

Соединение 38: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-2-(диметиламино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 28 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)449,2 [M+H]⁺.

Пример 39

Соединение 39: (R)-N-(5-(4-(4-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 26 и (R)-N,N-диметилпирролидин-3-амина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)548,3 [M+H]⁺.

Пример 40

Соединение 40: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-(1,4-оксазепан-4-ил)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 29 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)519,3 [M+H]⁺.

Пример 41

Соединение 41: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 30 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при

MS (ESI)532,3 [M+H]⁺.

Пример 42

Соединение 42: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 31 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)520,3 [M+H]⁺.

Пример 43

Соединение 43: N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-5-(4-(4-((3S,4R)-3-гидрокси-4-метоксипирролидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-1-ил)-5-метилпиримидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 31 и гидрохлорида (3S,4R)-4-метоксипирролидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)580,3 [M+H]⁺.

Пример 44

Соединение 44: N-(4-метокси-5-(4-(4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 13 и 3-метоксигидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)535,3 [M+H]⁺.

Пример 45

Соединение 45: N-(5-(4-(4-((3S,4R)-3-гидрокси-4-метоксипирролидин-1-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 13 и гидрохлорида (3S,4R)-4-метоксипирролидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)565,3 [M+H]⁺.

Пример 46

Соединение 46: N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 13 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)493,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР: δ (DMSO-d₆), 2,13 м.д. (6H, с), 2,26 м.д. (3H, с), 2,83~2,86 м.д. (4H, т), 3,80~3,81 м.д. (4H, т), 3,90 м.д. (3H, с), 5,80 м.д. (1H, д), 6,34~6,39 м.д. (1H, д), 6,67~6,76 м.д. (1H, к), 6,94 (1H, с), 7,17 м.д. (1H, д), 8,09 м.д. (1H, с), 8,45 м.д. (1H, д), 8,91 м.д. (1H, с), 9,01 м.д. (1H, с), 9,12 м.д. (1H, с)

Пример 47

Соединение 47: N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 15 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)506,3 [M+H]⁺.

Пример 48

Соединение 48: N-(5-(4-(3-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-4-метил-1H-пиррол-1-ил)-5-метилпиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 33 и гидрохлорида азетидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)534,3 [M+H]⁺.

Пример 49

Соединение 49: N-(5-(5-хлор-4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 35 и гидрохлорида азетидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)555,2 [M+H]⁺.

Пример 50

Соединение 50: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5-хлорпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 35 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)539,2 [M+H]⁺.

Пример 51

Соединение 51: N-(5-(5-хлор-4-((3S,4R)-3-гидрокси-4-метоксипирролидин-1-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 35 и гидрохлорида (3S,4R)-4-метоксипирролидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)599,2 [M+H]⁺.

Пример 52

Соединение 52: N-(5-(5-хлор-4-((диметиламино)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 35 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)527,2 [M+H]⁺.

Пример 53

Соединение 53: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-(1Н-пиразол-1-ил)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 36 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)539,2 [M+H]⁺.

Пример 54

Соединение 54: N-(5-(5-хлор-4-((3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 37 и гидрохлорида (3R,4S)-пирролидин-3,4-диола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)598,3 [M+H]⁺.

Пример 55

Соединение 55: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-циклогексил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 39 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)531,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР: δ (DMSO-d₆), 0,90~0,95 м.д. (4Н, м), 1,92~2,03 м.д. (3Н, м), 2,84~2,85 м.д. (4Н, м), 3,14 м.д. (4Н, т), 3,53 м.д. (2Н, с), 3,80~3,82 м.д. (4Н, м), 3,89 м.д. (3Н, с), 5,82 м.д. (1Н,

д), 6,39~6,44 (1Н, д), 6,69~6,78 м.д. (1Н, к), 6,93 м.д. (1Н, с), 7,09 м.д. (1Н, д), 8,09 м.д. (1Н, с), 8,43 м.д. (1Н, д), 8,85 м.д. (1Н, с), 8,98 м.д. (1Н, с), 9,14 м.д. (1Н, с)

Пример 56

Соединение 56: N-(5-(4-(3-циклогексил-4-((3S,4R)-3-гидрокси-4-метоксипирролидин-1-ил)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 39 и гидрохлорида (3S,4R)-4-метоксипирролидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)591,3 [M+H]⁺.

Пример 57

Соединение 57: N-(3-(4-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 41 и гидрохлорида азетидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)486,2 [M+H]⁺.

Пример 58

Соединение 58: N-(5-(4-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 43 и гидрохлорида азетидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)516,2 [M+H]⁺.

Пример 59

Соединение 59: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 45 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)515,3 [M+H]⁺.

Пример 60

Соединение 60: N-(5-(4-(3-(азетидин-1-илметил)-4-метил-1Н-пиррол-1-ил)-5-фторпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 47 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)522,3 [M+H]⁺.

Пример 61

Соединение 61: N-(5-(5-фтор-4-(4-((3S,4R)-3-гидрокси-4-метоксипирролидин-1-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 48 и гидрохлорида (3S,4R)-4-метоксипирролидин-3-ола, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)583,3 [M+H]⁺.

Пример 62

Соединение 62: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5-фторпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 48 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)523,3 [M+H]⁺.

Пример 63

Соединение 63: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-1H-пиразол-1-ил)-5-метилпиримидин-2-иламино)-4-изопропокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного

5 соединения 50 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)533,3 [M+H]⁺.

Пример 64

Соединение 64: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-1H-пиразол-1-ил)-5-метилпиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)акриламид

10 Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 51 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)515,3 [M+H]⁺.

Пример 65

15 Соединение 65: N-(4-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-5-метоксибифенил-2-ил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 53 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)496,2 [M+H]⁺.

20 Пример 66

Соединение 66: N-(5-(4-(4-(гидроксиметил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 54, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)466,2 [M+H]⁺.

25 Пример 67

Соединение 67: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-трет-бутил-1H-пиразол-1-ил)-5-метилпиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

30 Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 72 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)561,3 [M+H]⁺.

Пример 68

Соединение 68: N-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-2',5-диметоксибифенил-2-ил)акриламид

35 Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 57 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)526,3 [M+H]⁺.

Пример 69

40 Соединение 69: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 59 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)539,3 [M+H]⁺.

45 Пример 70

Соединение 70: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 61 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при

MS (ESI)519,3 [M+H]⁺.

Пример 71

Соединение 71: N-(2-(диметиламино)-5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 62 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)451,3 [M+H]⁺.

Пример 72

Соединение 72: N-(5-(4-(4-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 13 и 3-фторгидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)523,3 [M+H]⁺.

Пример 73

Соединение 73: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 64 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)555,3 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР: δ (DMSO-d₆), 2,21 м.д. (6Н, с), 2,85~2,86 м.д. (4Н, т), 3,46 м.д. (2Н, с), 3,81~3,83 м.д. (4Н, т), 3,91 м.д. (3Н, с), 5,82~6,43 м.д. (2Н, дд), 6,72~6,76 м.д. (1Н, дд), 6,96 м.д. (1Н, с), 7,34~7,35 (1Н, д), 7,41~7,43 м.д. (1Н, т), 7,47~7,50 м.д. (2Н, т), 8,04~8,05 м.д. (2Н, д), 8,18 м.д. (1Н, с), 8,53~8,54 м.д. (1Н, д), 9,07 м.д. (1Н, с), 9,15 м.д. (2Н, с)

Пример 74

Соединение 74: N-(5-(4-(3-циклогексил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 39 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)519,3 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,92-0,95 (м, 4Н), 2,00-2,06 (м, 1Н), 2,19 (ушир. с, 4Н), 3,18 (ушир. с, 4Н), 3,44 (с, 2Н), 3,82 (д, J=4,5 Гц, 4Н), 3,91 (с, 3Н), 5,80 (дд, J=1,5 Гц, 10 Гц, 1Н), 6,37 (дд, J=2,0 Гц, 17 Гц, 1Н), 6,45-6,68 (м, 1Н), 6,96 (с, 1Н), 7,13 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 8,44 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 8,86 (с, 1Н), 9,05 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1Н)

Пример 75

Соединение 75: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 20 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)507,3 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР: δ (DMSO-d₆), 2,12 м.д. (6Н, с), 2,26 м.д. (3Н, с), 2,82~2,84 м.д. (4Н, т), 3,79~3,81 м.д. (4Н, т), 3,90 м.д. (3Н, с), 5,79 м.д. (1Н, д), 6,31~6,36 м.д. (1Н, д), 6,66~6,75 м.д. (1Н, к), 6,93 (1Н, с), 7,96 м.д. (1Н, д), 8,37 м.д. (1Н, с), 8,83 м.д. (1Н, д), 8,89 м.д. (1Н, с), 9,11 м.д. (1Н, с)

Пример 76

Соединение 76: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5-

метилпиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 20 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)519,3 [M+H]⁺.

⁵ Пример 77

Соединение 77: N-(5-(5-хлор-4-(4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 66 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)513,2 [M+H]⁺.

¹⁰ Пример 78

Соединение 78: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 64 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)567,3 [M+H]⁺.

²⁰ ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 2,01-1,96 (м, 2H), 2,89-2,87 (м, 4H), 3,18 (с, 2H), 3,21-3,18 (м, 4H), 3,85-3,83 (м, 4H), 3,93 (с, 3H), 5,85 (д, J=10 Гц, 1H), 6,46 (д, J=17 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=17,0, 10,0 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,45-7,42 (м, 1H), 7,51 (т, J=8,0 Гц, 2H), 8,01 (д, J=8,5 Гц, 2H), 8,12 (с, 1H), 8,53 (д, J=5,0 Гц, 1H), 9,07 (с, 1H), 9,08 (ушир. с, 1H).

Пример 79

²⁵ Соединение 79: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-2-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 67 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)538,3 [M+H]⁺.

³⁰ Пример 80

Соединение 80: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-п-толил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 69 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)569,3 [M+H]⁺.

Пример 81

Соединение 81: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 71 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)585,3 [M+H]⁺.

Пример 82

Соединение 82: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-п-толил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 69 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)581,3 [M+H]⁺.

⁵ ¹Н ЯМР: δ (DMSO-d₆), 1,08~1,23 м.д. (4Н, м), 1,96 м.д. (2Н, т), 2,37 м.д. (4Н, с), 2,85~2,86 м.д. (5Н, м), 3,18 м.д. (4Н, т), 3,57 м.д. (3Н, с), 3,81~3,83 м.д. (5Н, м), 3,91 м.д. (3Н, с), 5,86 м.д. (1Н, д), 6,45~6,50 м.д. (1Н, д), 6,72~6,81 м.д. (1Н, к), 6,96 (1Н, с), 7,28~7,32 м.д. (3Н, м), 7,90 м.д. (2Н, д), 8,19 м.д. (1Н, с), 8,52 м.д. (1Н, д), 9,07 м.д. (2Н, д), 9,17 м.д. (1Н, с)

Пример 83

Соединение 83: N-(2-(диметиламино)-5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 73 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)513,3 [M+H]⁺.

¹⁵ ¹Н ЯМР: δ (DMSO-d₆), 2,21 м.д. (6Н, с), 2,66 м.д. (6Н, с), 3,46 м.д. (2Н, с), 3,91 м.д. (3Н, с), 5,77~5,81 м.д. (1Н, дд), 6,37~6,43 м.д. (1Н, д), 6,75~6,84 м.д. (1Н, к), 6,91 (1Н, с), 7,33 м.д. (1Н, д), 7,40~7,51 м.д. (3Н, м), 8,04 м.д. (2Н, д), 8,16 м.д. (1Н, с), 8,52 м.д. (1Н, д), 8,98 м.д. (1Н, ушир.), 9,11 м.д. (1Н, с), 9,28 м.д. (1Н, с)

Пример 84

Соединение 84: N-(2-(азетидин-1-ил)-5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 74 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)525,3 [M+H]⁺.

Пример 85

Соединение 85: N-(4-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(4-(3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 77, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)511,3 [M+H]⁺.

Пример 86

Соединение 86: N-(5-(4-(3-трет-бутил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 79 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)535,3 [M+H]⁺.

³⁵ ¹Н ЯМР: δ (DMSO-d₆), 1,39 м.д. (9Н, с), 2,15 м.д. (6Н, с), 2,83~2,85 м.д. (4Н, т), 3,40 м.д. (2Н, с), 3,81 м.д. (4Н, т), 3,90 м.д. (3Н, с), 5,86 м.д. (1Н, д), 6,35~6,41 м.д. (1Н, д), 6,68~6,77 м.д. (1Н, к), 6,94 (1Н, с), 7,18 м.д. (1Н, д), 8,09 м.д. (1Н, с), 8,46 м.д. (1Н, д), 8,88 м.д. (1Н, с), 9,01 м.д. (1Н, с), 9,12 м.д. (1Н, с)

Пример 87

Соединение 87: N-(2-(азетидин-1-ил)-5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 74 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)537,3 [M+H]⁺.

⁴⁵ ¹Н ЯМР: δ (DMSO-d₆), 1,05~1,30 м.д. (4Н, м), 1,97 м.д. (2Н, т), 2,20~2,27 м.д. (3Н, м), 3,15 м.д. (4Н, т), 3,57 м.д. (2Н, с), 3,83~3,86 м.д. (10Н, м), 5,77 м.д. (1Н, д), 6,24 м.д. (1Н, с), 6,33~6,38 (1Н, д), 6,51~6,60 м.д. (1Н, к), 7,22 м.д. (1Н, д), 7,42~7,52 м.д. (3Н, м), 7,93~8,00

м.д. (3Н, м), 8,18 м.д. (1Н, с), 8,46 м.д. (1Н, д), 8,73 м.д. (1Н, с), 9,32 м.д. (1Н, с)

Пример 88

Соединение 88: N-(5-(4-((диметиламино)метил)-3-(тиофен-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

5 Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 80 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)561,2 [M+H]⁺.

10 ¹Н ЯМР: δ (DMSO-d₆), 2,22 м.д. (6Н, с), 2,84 м.д. (4Н, т), 3,51 м.д. (2Н, с), 3,81 м.д. (4Н, т), 3,91 м.д. (3Н, с), 5,82~5,86 м.д. (1Н, дд), 6,39~6,45 м.д. (1Н, д), 6,70~6,79 м.д. (1Н, к), 6,96 (1Н, с), 7,19 м.д. (1Н, т), 7,27 м.д. (1Н, д), 7,62 м.д. (1Н, д), 7,78 м.д. (1Н, д), 8,18 м.д. (1Н, с), 8,53 м.д. (1Н, д), 9,06 м.д. (1Н, с), 9,15 м.д. (2Н, с)

Пример 89

15 Соединение 89: N-(5-(4-((диметиламино)метил)-3-(2,5-диметилфенил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 82 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)583,3 [M+H]⁺.

20 Пример 90

25 Соединение 90: N-(4-метокси-2-морфолино-5-(4-(3-фенил-4-(пирролидин-1-илметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 64 и пирролидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)581,3 [M+H]⁺.

30 Пример 91

35 Соединение 91: N-(5-(4-(4-(гидроксиметил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 83, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)528,2 [M+H]⁺.

40 Пример 92

45 Соединение 92: N-(5-(4-(4-((этил(метил)амино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 64 и N-этилметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI) 569,3 [M+H]⁺.

50 Пример 93

55 Соединение 93: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-изопропил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Пример 93

60 Соединение 93: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-изопропил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 84 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)521,3 $[M+H]^+$.

Пример 94

Соединение 94: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 85 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)557,3 $[M+H]^+$.

Пример 95

Соединение 95: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 85 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)569,3 $[M+H]^+$.

Пример 96

Соединение 96: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-(метил(оксетан-3-ил)амино)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 86 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)555,3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР: δ (DMSO-d₆), 2,22 м.д. (6H, с), 3,47 м.д. (2H, с), 3,87 м.д. (3H, с), 4,42~4,49 м.д. (3H, м), 4,61~4,65 м.д. (2H, т), 5,83 м.д. (1H, д), 6,40~6,46 м.д. (1H, дд), 6,73 м.д. (1H, с), 6,78~6,87 м.д. (1H, к), 7,35 м.д. (1H, д), 7,40~7,52 м.д. (3H, м), 8,05 м.д. (2H, д), 8,18 м.д. (1H, с), 8,54 м.д. (1H, д), 9,12 м.д. (2H, д), 9,30 м.д. (1H, с)

Пример 97

Соединение 97: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-(метил(оксетан-3-ил)амино)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 86 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)567,3 $[M+H]^+$.

Пример 98

Соединение 98: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-(пирролидин-1-ил)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 87 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)539,3 $[M+H]^+$.

Пример 99

Соединение 99: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-(пирролидин-1-ил)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 87 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)551,3 $[M+H]^+$.

Пример 100

Соединение 100: N-(5-(4-(3-трет-бутил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)

пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 88 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)537,3 [M+H]⁺.

⁵ Пример 101

Соединение 101: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-трет-бутил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 88 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при ¹⁰ MS (ESI)549,3 [M+H]⁺.

Пример 102

Соединение 102: N-(5-(4-(3-трет-бутил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-(метил(оксетан-3-ил)амино)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения ¹⁵ 89 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)535,3 [M+H]⁺.

Пример 103

Соединение 103: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-трет-бутил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-(метил(оксетан-3-ил)амино)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 89 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при ²⁰ MS (ESI)547,3 [M+H]⁺.

Пример 104

Соединение 104: N-(5-(4-(3-трет-бутил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-(пирролидин-1-ил)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 90 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при ²⁵ MS (ESI)519,3 [M+H]⁺.

Пример 105

Соединение 105: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-трет-бутил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-(пирролидин-1-ил)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 90 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при ³⁰ MS (ESI)531,3 [M+H]⁺.

Пример 106

Соединение 106: N-(5-(4-(3-циклогексил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения ³⁵ 91 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)521,3 [M+H]⁺.

Пример 107

Соединение 107: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-циклогексил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 91 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при ⁴⁰ MS (ESI)533,3 [M+H]⁺.

Пример 108

Соединение 108: N-(5-(4-(3-циклогексил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пирамидин-2-иламино)-4-метокси-2-(метил(оксетан-3-ил)амино)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного

5 соединения 92 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)519,3 [M+H]⁺.

Пример 109

Соединение 109: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-циклогексил-1Н-пиразол-1-ил)пирамидин-2-иламино)-4-метокси-2-(метил(оксетан-3-ил)амино)фенил)акриламид

10 Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 92 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)531,3 [M+H]⁺.

Пример 110

Соединение 110: N-(5-(4-(3-циклогексил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пирамидин-2-иламино)-4-метокси-2-(пирролидин-1-ил)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 93 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)503,3 [M+H]⁺.

Пример 111

Соединение 111: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-циклогексил-1Н-пиразол-1-ил)пирамидин-2-иламино)-4-метокси-2-(пирролидин-1-ил)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 93 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)515,3 [M+H]⁺.

Пример 112

Соединение 112: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-изопропил-1Н-пиразол-1-ил)пирамидин-2-иламино)-4-метокси-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)фенил)акриламид

30 Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 94 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)523,3 [M+H]⁺.

Пример 113

Соединение 113: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-изопропил-1Н-пиразол-1-ил)пирамидин-2-иламино)-4-метокси-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)фенил)акриламид

35 Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 94 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)535,3 [M+H]⁺.

Пример 114

40 Соединение 114: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-изопропил-1Н-пиразол-1-ил)пирамидин-2-иламино)-4-метокси-2-(метил(оксетан-3-ил)амино)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 95 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)521,3 [M+H]⁺.

Пример 115

45 Соединение 115: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-изопропил-1Н-пиразол-1-ил)пирамидин-2-иламино)-4-метокси-2-(метил(оксетан-3-ил)амино)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного

соединения 95 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)533,3 [M+H]⁺.

Пример 116

Соединение 116: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-изопропил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-(пирролидин-1-ил)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 96 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)505,3 [M+H]⁺.

Пример 117

Соединение 117: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-изопропил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-(пирролидин-1-ил)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 96 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)517,3 [M+H]⁺.

Пример 118

Соединение 118: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-(тиофен-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 80 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)573,2 [M+H]⁺.

Пример 119

Соединение 119: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-изопропил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 84 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)533,3 [M+H]⁺.

Пример 120

Соединение 120: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 98 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)569,3 [M+H]⁺.

Пример 121

Соединение 121: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 98 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)581,3 [M+H]⁺.

Пример 122

Соединение 122: N-(5-(4-(3-циклогропил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 100 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)533,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,89-0,96 (м, 4H), 2,05-2,09 (м, 1H), 2,30 (ущир. с,

4H), 2,46 (c, 3H), 2,85-2,87 (m, 4H), 3,18 (ушир. с, 4H), 3,82 (т, J=4,5 Гц, 4H), 3,90 (c, 3H), 5,79 (дд, J=1,5, 10,0 Гц, 1H), 6,33 (дд, J=1,5, 17 Гц, 1H), 6,64-6,69 (м, 1H), 6,95 (c, 1H), 7,88 (c, 1H), 8,35 (c, 1H), 8,85 (c, 1H), 8,90 (c, 1H), 9,03 (c, 1H).

Пример 123

Соединение 123: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-циклогексил-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 100 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)545,3 [M+H]⁺.

Пример 124

Соединение 124: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-изопропил-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 4 и диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)535,3 [M+H]⁺.

Пример 125

Соединение 125: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-изопропил-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 4 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)547,3 [M+H]⁺.

Пример 126

Соединение 126: N-(5-(4-(3-трет-бутил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-2-(этил(2-метоксиэтил)амино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 101 и гидрохлорида диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)551,3 [M+H]⁺.

Пример 127

Соединение 127: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-(фуран-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 102 и гидрохлорида диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)545,3 [M+H]⁺.

Пример 128

Соединение 128: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-(пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 103 и гидрохлорида диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)556,3 [M+H]⁺.

Пример 129

Соединение 129: N-(2-(4-ацетилпiperазин-1-ил)-5-(4-(3-циклогексил-4-(диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 104 и гидрохлорида диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)560,3 [M+H]⁺.

Пример 130

Соединение 130: N-(5-(4-(3-(азетидин-1-илметил)-4-(фуран-3-ил)-1H-пиррол-1-ил)-5-фторпиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного

5 соединения 105 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)574,3 [M+H]⁺.

Пример 131

Соединение 131: N-(5-(4-(3-((диметиламино)метил)-4-(фуран-3-ил)-1H-пиррол-1-ил)-5-фторпиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

10 Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 105 и гидрохлорида диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)562,3 [M+H]⁺.

Пример 132

15 Соединение 132: N-(5-(4-(3-циклогексил-4-((диметиламино)метил)-1H-пиразол-1-ил)-5-метилпиридин-2-иламино)-4-метокси-2-(метил(оксетан-3-ил)амино)фенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 106 и гидрохлорида диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд 20 при MS (ESI)533,3 [M+H]⁺.

25 ¹H ЯМР: δ (DMSO-d₆), 0,88~0,93 м.д. (5H, м), 2,05~2,06 м.д. (2H, м), 2,15 м.д. (6H, с), 2,44 м.д. (6H, с), 3,43 м.д. (2H, с), 3,84 м.д. (3H, т), 4,37~4,46(3H, м), 4,59~4,63(2H, м), 5,80 м.д. (1H, д), 6,33~6,39 м.д. (1H, дд), 6,68 м.д. (1H, с), 6,69~6,83 м.д. (1H, к), 7,94 м.д. (1H, с), 8,34 м.д. (1H, с), 8,79 м.д. (1H, с), 8,94 м.д. (1H, с), 9,25 м.д. (1H, с)

Пример 134

Соединение 134: N-(2-(4-ацетилпiperазин-1-ил)-5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 107 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при 30 MS (ESI)608,3 [M+H]⁺.

Пример 135

Соединение 135: N-(2-(4-ацетилпiperазин-1-ил)-5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид

35 Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 107 и гидрохлорида диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)596,3 [M+H]⁺.

Пример 136

Соединение 136: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

45 Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 108 и гидрохлорида диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)556,3 [M+H]⁺.

Пример 137

Соединение 137: N-(2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-5-(4-(3-циклопропил-4-((этил(метил)амино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 104 и N-метилэтанамина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)574,3 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР: δ (DMSO-d₆), 0,91~0,95 м.д. (5Н, м), 1,04 м.д. (3Н, т), 2,05 м.д. (6Н, с), 2,17 м.д. (3Н, с), 2,80~2,84 м.д. (5Н, м), 3,55~3,57 м.д. (2Н, м), 3,66 м.д. (4Н, т), 3,88 м.д. (3Н, с), 5,80 м.д. (1Н, д), 6,33~6,39 м.д. (1Н, дд), 6,69~6,78 м.д. (1Н, к), 6,94 (1Н, с), 7,11 м.д. (1Н, д), 8,09 м.д. (1Н, с), 8,44 м.д. (1Н, д), 8,91 м.д. (1Н, с), 9,05 м.д. (1Н, с), 9,14 м.д. (1Н, с)

Пример 138

Соединение 138: N-(2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-циклопропил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 106 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)572,3 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР: δ (DMSO-d₆), 0,81~0,95 м.д. (5Н, м), 1,93 м.д. (3Н, т), 2,06 м.д. (3Н, с), 2,80~2,84 м.д. (5Н, м), 3,11 м.д. (4Н, т), 3,51 м.д. (3Н, с), 3,61~3,72 м.д. (6Н, м), 3,82~3,92 м.д. (5Н, м), 5,84 м.д. (1Н, д), 6,41~6,46 м.д. (1Н, д), 6,72~6,81 м.д. (1Н, к), 6,94 (1Н, с), 7,10 м.д. (1Н, д), 8,09 м.д. (1Н, с), 8,43 м.д. (1Н, д), 8,86 м.д. (1Н, с), 9,05 м.д. (1Н, с), 9,16 м.д. (1Н, с)

Пример 139

Соединение 139: N-(2-(азетидин-1-ил)-5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-циклопропил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 109 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)501,3 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР: δ (DMSO-d₆), 0,88~0,93 м.д. (5Н, м), 1,92~1,99 м.д. (3Н, м), 2,21 м.д. (3Н, т), 3,11 м.д. (4Н, т), 3,48 м.д. (2Н, с), 3,80~3,88 м.д. (9Н, м), 5,73 м.д. (1Н, д), 6,22 м.д. (1Н, с), 6,29~6,34 м.д. (1Н, д), 6,49~6,52 м.д. (1Н, к), 6,99 (1Н, д), 7,90 м.д. (1Н, с), 8,06 м.д. (1Н, с), 8,36 м.д. (1Н, д), 8,48 м.д. (1Н, с), 9,29 м.д. (1Н, с)

Пример 140

Соединение 140: N-(5-(4-(3-циклопропил-4-((этил(метил)амино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 39 и N-этилметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI) 533,3 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР: δ (DMSO-d₆), 0,91~0,94 м.д. (4Н, м), 1,03 м.д. (3Н, т), 2,07~2,14 м.д. (4Н, м), 2,83~2,85 м.д. (4Н, т), 3,50 м.д. (2Н, с), 3,79~3,81 м.д. (4Н, т), 3,89 м.д. (3Н, с), 5,76~5,82 м.д. (1Н, дд), 6,32~6,38 м.д. (1Н, дд), 6,67~6,76 м.д. (1Н, к), 6,93 (1Н, с), 7,11 м.д. (1Н, д), 8,08 м.д. (1Н, с), 8,43 м.д. (1Н, д), 8,88 м.д. (1Н, с), 8,99 м.д. (1Н, с), 9,12 м.д. (1Н, с)

Пример 141

Соединение 141: N-(2-(азетидин-1-ил)-5-(4-(3-(азетидин-1-илметил)-4-метил-1Н-пиррол-1-ил)-5-фторпиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного

соединения 110 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)492,2 [M+H]⁺.

Пример 142

Соединение 142: N-(5-(4-(3-(азетидин-1-илметил)-4-метил-1Н-пиррол-1-ил)-5-фторпиrimидин-2-иламино)-2-(диметиламино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 111 и гидрохлорида азетидина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)480,4 [M+H]⁺.

Пример 143

Соединение 143: N-(2-(диметиламино)-5-(4-(3-((диметиламино)метил)-4-метил-1Н-пиррол-1-ил)-5-фторпиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 111 и гидрохлорида диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)468,2 [M+H]⁺.

Пример 144

Соединение 144: N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-5-(4-(3-((диметиламино)метил)-4-(трифторметил)-1Н-пиррол-1-ил)-5-фторпиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 113 и гидрохлорида диметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)578,3 [M+H]⁺.

Пример 145

Соединение 145: N-(5-(4-(4-((этил(метил)амино)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием промежуточного соединения 13 и N-этилметиламина, как описано в примере 1; масса/заряд при MS (ESI)507,4 [M+H]⁺.

Сравнительный пример 1

Соединение 146: 4-(3-((диметиламино)метил)-4-метил-1Н-пиррол-1-ил)-N-(3,5-диметилфенил)пиrimидин-2-амин

Соединение 146 получали, как описано в US 8626132 B2; масса/заряд при MS (ESI)356,4 [M+H]⁺.

Сравнительный пример 2

Соединение 147: 1-((1-(2-(3,5-диметилфениламино)пиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)азетидин-3-ол

Соединение 147 получали, как описано в US 8626132 B2; масса/заряд при MS (ESI)365,3 [M+H]⁺.

Сравнительный пример 3

Соединение 148: (R)-1-((1-(2-(3,5-диметил-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фениламино)пиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пирролидин-3-ол

Соединение 148 получали, как описано в US 8626132 B2; масса/заряд при MS (ESI)492,5 [M+H]⁺.

Сравнительный пример 4

Соединение 149: 1-((1-(2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфениламино)пиrimидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)азетидин-3-ол

Соединение 149 получали, как описано в US 8626132 B2; масса/заряд при MS (ESI)

425,4 $[M+H]^+$.

Сравнительный пример 5

Соединение 150: 1-((4-метил-1-(2-(2-метилбифенил-4-иламино)пиrimидин-4-ил)-1H-пиррол-3-ил)метил)азетидин-3-ол

⁵ Соединение 150 получали, как описано в US 8626132 B2; масса/заряд при MS (ESI) 426,3 $[M+H]^+$.

Сравнительный пример 6

Соединение 151: 1-((3-циклопропил-1-(2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфениламино)пиrimидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)азетидин-3-ол

¹⁰ Соединение 151 получали, как описано в US 8626132 B2; масса/заряд при MS (ESI) 451,5 $[M+H]^+$.

Сравнительный пример 7

Соединение 152: 4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)пиrimидин-2-амин

¹⁵ Соединение 152 получали с использованием промежуточного соединения 64, как описано для получения из примера 1; масса/заряд при MS (ESI) 531,2 $[M+H]^+$.

Сравнительный пример 8

Соединение 153: N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-2-иламино-6-метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамин

Соединение 153 получали с использованием соединения 152, как описано для получения из примера 1; масса/заряд при MS (ESI) 501,4 $[M+H]^+$.

Сравнительный пример 9

Соединение 154: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)бут-3-енамид

Соединение 154 получали с использованием соединения 153, как описано для получения из примера 1; масса/заряд при MS (ESI) 569,3 $[M+H]^+$.

Сравнительный пример 10

²⁵ Соединение 155: (E)-N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)пент-2-енамид

Соединение 155 получали с использованием соединения 153, как описано для получения из примера 1; масса/заряд при MS (ESI) 583,3 $[M+H]^+$.

Сравнительный пример 11

Соединение 156: (Z)-N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)hex-3-енамид

Соединение 157 получали с использованием соединения 153, как описано для получения из примера 1; масса/заряд при MS (ESI) 597,3 $[M+H]^+$.

Сравнительный пример 12

Соединение 157: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)пропионамид

Соединение 157 получали с использованием соединения 153, как описано для получения из примера 1; масса/заряд при MS (ESI) 557,7 $[M+H]^+$.

⁴⁰ Сравнительный пример 13

Соединение 158: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)пропионамид

Соединение 158 получали с использованием соединения 153, как описано для

получения из примера 1; масса/заряд при MS (ESI)569,7 [M+H]⁺.

Сравнительный пример 14

Соединение 159: N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пирамидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)-2-фторакриламид

Соединение 159 получали с использованием соединения 153, как описано для получения из примера 1; масса/заряд при MS (ESI)585,6 [M+H]⁺.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ

1. Анализы ингибиования киназ

Соединения по настоящему изобретению анализировали для определения их способности к ингибиции панели киназ, которая содержит Syk, KDR, JAK3 и мутанты EGFR.

Способ: Ингибиование ферментативной активности киназ Syk, KDR, JAK3 и мутантов EGFR

Вначале соединения по изобретению разбавляли до 10 мМ в 100% DMSO для хранения и помещали в раствор киназного буфера с получением концентрации соединение в диапазоне от 1 мкМ до 10 мкМ. Серийные разведения соединений по изобретению распределяли в 96-луночный планшет (Greiner BiosciencesTM) по 6 мкл каждого. В качестве контрольных соединений использовали обратимый ингибитор эрлотиниб и необратимый ингибитор афатиниб первого поколения. Очищенные полноразмерные SYK, KDR человека и укороченную JAK3, мутанты EGFR, такие как делеция E746-A750, L858R, L858R/T790M и делеция E746-A750/T790M человека (Carna BiosciencesTM), разбавляли в киназном буфере и добавляли в растворы соединения и предварительно инкубировали в течение 30 минут (мутанты EGFR в течение 2 часов) при комнатной температуре. Затем в лунки, содержащие растворы соединений и ферментов, добавляли АТФ (TeknovaTM) с приблизительной концентрацией АТФ (1 мМ для мутантов EGFR) и растворы субстратов (пептид UlightTM-TK для SYK, UlightTM-Jak1 для KDR и JAK3 и UlightTM-ПолиGT для мутантов EGFR (PerkinElmerTM)) (12 мкл каждого) и инкубировали в течение 1 часа. После инкубации для остановки фосфорилирования в реакционную смесь добавляли останавливающий раствор, получаемый из ЭДТА, воды и буфера для детекции Lance (PerkinElmerTM) (12 мкл в каждую лунку). После добавления останавливающего раствора и 5 минут перемешивания в реакционную смесь добавляли раствор для детекции, содержащий меченное европием антитело, воду и буфер для детекции Lance (12 мкл в каждую лунку) и снова инкубировали в течение 50 минут. Фосфорилирование субстрата являлось функцией испускания при 665 нм измеряемого после добавления раствора для детекции и 50 минут инкубации.

Активность соединения определяли как IC₅₀<20 нМ, IC₅₀ от 21 до 200 нМ, IC₅₀ от 201 до 1000 нМ и IC₅₀>1000 нМ. Значение IC₅₀ определяли посредством GraphPad Prism 5.

40 Результаты

Соединения формулы (I) демонстрировали приемлемые фармакологические свойства. Как используют в настоящем документе, концентрация при половине максимального ингибиования (IC₅₀) означает 50% ингибиование данной киназной активности (например, 0% ингибиции в контроле, не обработанном ингибитором) соединением формулы (I). Соединения формулы (I) демонстрируют различные уровни ингибиции каждой конкретной протеинкиназы на панели. Как представлено в таблицах 1-5 определенные соединения демонстрировали сильное ингибиование всех тестируемых мутантов EGFR и хорошую селективность в отношении других киназ, KDR и SYK.

Например, показано, что соединение 73 формулы (I), а именно, N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид, эффективно ингибитирует киназную активность JAK3 и всех четырех мутантов EGFR при концентрации АТФ 1 мМ ($IC_{50}<20$ нМ), но плохо ингибитирует киназную активность Syk и KDR при приблизительной концентрации АТФ Km (см. таблицы 1-5).

Контрольное соединение эрлотиниб демонстрирует умеренное ингибирование мутанта EGFR делеция E746-A750 и мутанта EGFR L858R (IC_{50} 20-200 нМ), но отсутствующее или слабое ингибирование мутантов EGFR, SYK, KDR и JAK3 ($IC_{50}>1000$ нМ).

Необратимый ингибитор афатиниб демонстрировал сильное ингибирование всех мутантов EGFR и JAK3 ($IC_{50}<20$ нМ), но отсутствующее или слабое ингибирование SYK и KDR ($IC_{50}>1000$ нМ). Таким образом, в отношении активности относительно всех тестируемых мутантов EGFR определенные соединения формулы (I) демонстрировали высокую активность и селективность в отношении киназ подобно соединению 73, а некоторые являлись сходными с необратимым ингибитором афатинибом. Однако в отличие от афатиниба, ингибирующего мутанты EGFR и EGFR дикого типа, определенные соединения формулы (I), включая соединение 73, не демонстрировали или демонстрировали слабое ингибирование EGFR дикого типа (см. таблицу 1, таблицу 20 и фигуру 1), что позволяет предполагать, что они селективны относительно EGFR дикого типа. Кроме того, сильное и селективное ингибирование (<20 нМ) JAK3 определенными соединениями формулы (I) означает, что они могут являться терапевтически значимыми для лечения опосредуемых JAK3 заболеваний, таких как ревматоидный артрит, иммунные заболевания, лейкоз, лимфома и метастатические злокачественные опухоли.

Таблица 1. Киназная активность мутанта EGFR (T790M) под действием иллюстративных соединений формулы (I).

Биохимическая активность: < 20 нМ, 20-200 нМ, 201-1000 нМ и >1000 нМ

№ соединения	Мутант EGFR	№ соединения	Мутант EGFR	№ соединения	Мутант EGFR
	T790M		T790M		T790M
Афатиниб	<20	56	<20	108	<20
Эрлотиниб	20-200	58	20-200	109	<20
6	20-200	59	<20	111	20-200
7	<20	60	20-200	112	<20
9	20-200	61	<20	113	<20
11	<20	62	<20	114	<20
14	<20	63	20-200	115	<20
15	<20	64	<20	116	<20
16	20-200	65	201-1000	117	<20
17	<20	66	20-200	118	<20
18	<20	67	20-200	119	<20
19	<20	71	<20	120	<20
20	<20	72	20-200	121	<20
21	<20	73	<20	122	<20
22	<20	74	<20	123	<20
23	201-1000	75	<20	124	<20
24	<20	76	<20	125	<20
25	<20	77	<20	126	20-200
26	<20	78	<20	127	<20
27	<20	79	<20	128	<20
28	<20	80	<20	129	<20

29	<20	81	201-1000	130	<20
30	<20	83	<20	131	<20
31	<20	84	<20	132	<20
32	<20	85	<20	134	<20
33	<20	86	20-200	135	<20
34	<20	87	<20	136	<20
36	<20	88	<20	137	<20
37	<20	89	20-200	138	<20
38	<20	91	201-1000	139	<20
40	<20	92	<20	140	<20
41	<20	93	<20	141	<20
42	<20	94	<20	143	<20
43	<20	95	<20	144	<20
44	201-1000	96	20-200	145	20-200
45	20-200	97	20-200	146	>1000
46	<20	98	20-200	147	>1000
47	<20	99	20-200	148	>1000
48	<20	100	20-200	149	>1000
49	<20	101	<20	150	>1000
50	<20	102	<20	151	>1000
51	<20	103	<20	152	>1000
52	<20	104	<20	153	>1000
53	20-200	105	20-200	157	>1000
54	<20	106	<20	158	>1000
55	<20	107	<20	159	>1000

Таблица 2. Киназная активность мутантов EGFR под действием иллюстративных соединений формулы (I).

Биохимическая активность: < 20 нМ, 20-200 нМ, 201-1000 нМ и >1000 нМ

№ соединения	Мутанты EGFR			
	Del19 (E746-A750)	L858R	L858R/T790M	Del19/T790M
Афатиниб	<20	<20	<20	<20
Эрлотиниб	20-200	20-200	>1000	>1000
6	20-200	20-200	<20	<20
7	<20	<20	<20	<20
14	<20	<20	<20	<20
15	<20	<20	<20	<20
17	<20	<20	<20	<20
19	<20	<20	<20	<20
21	<20	20-200	<20	<20
22	<20	20-200	<20	<20
23	201-1000		201-1000	201-1000
25	<20	<20	<20	<20
26	<20	<20	<20	<20
28	<20	<20	<20	<20
29	<20	<20	<20	<20
30	<20	<20	<20	<20
31	<20	<20	<20	<20
32	<20	<20	<20	<20
33	20-200	20-200	20-200	<20
34	<20	20-200	<20	<20
35	201-1000	201-1000	201-1000	20-200
36	<20	<20	<20	<20
37	<20	<20	<20	<20
38	<20	<20	<20	20-200
39	201-1000	201-1000	201-1000	20-200

RU 2727 700 C2

40	<20	20-200	<20	<20
41	<20	<20	<20	<20
42	<20	20-200	<20	<20
43	<20	<20	<20	<20
44	20-200	20-200	20-200	20-200
45	<20	20-200	<20	<20
46	<20	<20	<20	<20
47	<20	<20	<20	<20
48	<20	20-200	<20	<20
49	<20	<20	<20	<20
50	<20	20-200	<20	<20
51	20-200	20-200	<20	<20
52	<20	<20	<20	<20
53		20-200	20-200	
54	<20	20-200	<20	<20
55	<20	<20	<20	<20
56	<20	<20	<20	<20
59	<20	<20	<20	<20
60	<20	20-200	<20	<20
61	20-200	20-200	20-200	
62	<20	<20	<20	<20
63	20-200	201-1000	20-200	
64	<20	20-200	<20	<20
65	<20	20-200	<20	<20
66	<20	20-200	<20	
67	<20	<20	<20	<20
68	20-200	201-1000	20-200	20-200
69	<20	20-200	20-200	<20
70	20-200	20-200	20-200	20-200
71	<20	<20	<20	<20
73	<20	<20	<20	<20
74	<20	<20	<20	<20
75	<20	<20	<20	<20
76	<20	<20	<20	<20
77	<20	<20	<20	<20
78	<20	<20	<20	<20
79	<20	<20	<20	<20
80	<20	<20	<20	<20
81	20-200	20-200	20-200	20-200
82	<20	20-200	<20	<20
83	<20	<20	<20	<20
84	<20	<20	<20	<20
85	<20	20-200	20-200	<20
86	<20	<20	<20	<20
87	<20	<20	<20	<20
88	<20	<20	<20	<20
89	20-200	20-200	<20	<20
90	<20	20-200	<20	<20
91	<20	20-200	20-200	<20
92	<20	<20	<20	<20
93	<20	<20	<20	<20
94	<20	<20	<20	<20
95	<20	<20	<20	<20
96	<20	<20	<20	<20
97	20-200	<20	<20	<20
98	<20	20-200	20-200	
99	<20	20-200	20-200	

100	<20	<20	<20	<20	
101	<20	<20	<20		
102	<20	<20	<20		
103	<20	<20	<20		
106	<20	<20	<20	<20	
5	107	<20	<20	<20	
108	<20	<20	<20	<20	
109	<20	<20	<20	<20	
112	<20	<20	<20	<20	
113	<20	<20	<20	<20	
10	114	<20	<20	<20	
115	<20	<20	<20	<20	
118	<20	<20	<20	<20	
119	<20	<20	<20	<20	
120	<20	<20	<20	<20	
121	<20	<20	<20	<20	
15	122	<20	<20	<20	
123	<20	<20	<20	<20	
124	<20	<20	<20	<20	
125	<20	<20	<20	<20	
126	<20	<20	<20	<20	
20	127	<20	<20	<20	
128	<20	<20	<20	<20	
129	<20	<20	<20	<20	
130	<20	<20	<20	<20	
131	<20	<20	<20	<20	
25	132	<20	<20	<20	
134	<20	<20	<20	<20	
135	<20	<20	<20	<20	
136	<20	<20	<20	<20	
137	<20	<20	<20	<20	
138	<20	<20	<20	<20	
139	<20	<20	<20	<20	
30	140	<20	<20	<20	
141	<20	<20	<20	<20	
142	<20	<20	<20	<20	
145	<20	<20	<20	<20	
146	>1000	>1000	201-1000	201-1000	
35	147	>1000	>1000	201-1000	>1000
148	>1000	>1000	201-1000	201-1000	
149	>1000	>1000	201-1000	>1000	
150	>1000	>1000	201-1000	>1000	
151	>1000	20-200	20-200	201-1000	
152	>1000	>1000	>1000	>1000	
153	>1000	>1000	>1000	>1000	
40	156	>1000	>1000	201-1000	20-200
157	>1000	>1000	>1000	>1000	
158	>1000	>1000	>1000	>1000	
159	>1000	>1000	20-200	20-200	

Таблица 3. Киназная активность JAK3 под действием иллюстративных соединений формулы (I).

45 Биохимическая активность: < 20 нМ, 20-200 нМ, 201-1000 нМ и >1000 нМ

№ соединения	JAK3	№ соединения	JAK3	№ соединения	JAK3
Афатиниб	>1000	40	<20	71	<20
Эрлотиниб	201-1000	42	<20	73	<20

14	<20	46	<20	74	<20
17	<20	47	<20	75	<20
19	<20	48	<20	76	<20
25	<20	49	<20	78	20-200
26	<20	50	<20	79	<20
29	<20	54	<20	122	<20
32	<20	55	<20	123	<20
34	20-200	62	<20	124	<20
36	<20	65	20-200		

5 Таблица 4. Киназная активность SYK под действием иллюстративных соединений
10 формулы (I).

Биохимическая активность: < 20 нМ, 20-200 нМ, 201-1000 нМ и >1000 нМ

№ соединения	Syk	№ соединения	Syk	№ соединения	Syk
Афатиниб	>1000	51	>1000	102	>1000
Эрлотиниб	>1000	52	201-1000	104	>1000
6	>1000	53	>1000	105	>1000
7	>1000	54	>1000	106	20-200
9	>1000	55	>1000	107	20-200
11	20-200	56	>1000	108	20-200
14	201-1000	58	201-1000	109	>1000
15	201-1000	59	>1000	111	>1000
16	>1000	60	>1000	114	201-1000
17	201-1000	61	>1000	115	>1000
18	>1000	62	>1000	116	>1000
19	20-200	63	>1000	117	>1000
20	201-1000	64	>1000	118	20-200
21	201-1000	65	>1000	119	201-1000
22	20-200	66	>1000	120	20-200
23	>1000	67	>1000	122	20-200
24	201-1000	68	>1000	123	201-1000
25	201-1000	69	>1000	124	20-200
26	201-1000	71	201-1000	127	201-1000
27	>1000	73	201-1000	129	201-1000
28	201-1000	74	20-200	130	201-1000
29	20-200	75	20-200	131	201-1000
30	20-200	76	201-1000	134	201-1000
31	20-200	77	201-1000	135	>1000
32	201-1000	78	>1000	138	>1000
33	>1000	79	201-1000	139	>1000
34	201-1000	80	>1000	140	>1000
35	>1000	81	>1000	141	201-1000
36	>1000	82	>1000	142	201-1000
37	201-1000	83	>1000	143	201-1000
38	>1000	84	>1000	146	20-200
39	>1000	86	>1000	147	20-200
40	>1000	87	>1000	148	201-1000
41	201-1000	88	201-1000	149	>1000
42	>1000	90	>1000	150	>1000
43	>1000	92	>1000	151	201-1000
44	>1000	93	>1000	152	>1000
45	>1000	94	>1000	153	>1000
46	201-1000	95	>1000	156	>1000
47	201-1000	96	>1000	157	>1000
48	201-1000	97	>1000	158	>1000
49	201-1000	100	>1000	159	>1000

50	>1000	101	>1000		
----	-------	-----	-------	--	--

Таблица 5. Киназная активность KDR под действием иллюстративных соединений формулы (I).

Биохимическая активность: < 20 нМ, 20-200 нМ, 201-1000 нМ и >1000 нМ

5

№ соединения	KDR	№ соединения	KDR	№ соединения	KDR
Афатиниб	>1000	40	>1000	71	>1000
Эрлотиниб	201-1000	42	>1000	73	>1000
14	>1000	46	>1000	74	>1000
17	201-1000	47	>1000	75	>1000
19	201-1000	48	>1000	76	>1000
25	>1000	49	>1000	78	>1000
26	>1000	50	>1000	79	>1000
29	>1000	54	>1000	82	>1000
32	>1000	55	>1000	122	>1000
34	>1000	62	>1000	123	>1000
36	>1000	65	>1000	124	>1000

2. Анализ жизнеспособности клеток

Для иллюстрации эффективности по изобретению на клеточном уровне соединения по изобретению тестировали на их действие на линии клеток NSCLC. В увеличенную пролиферацию линий NSCLC вовлечено нарушение регуляции и, в частности, сверхактивация мутантов EGFR. Среди этих линий клеток, жизнеспособность клеток NSCLC PC9 зависит от активации мутанта EGFR делеция E746-A750, тогда как жизнеспособность клеток H1975 зависит от активации мутанта EGFR L858R/T790M. И жизнеспособность клеток H2073 зависит от EGFR дикого типа.

Таким образом, жизнеспособность PC9 под действием соединений формулы (I) представляет клеточную активность тестируемого соединения в отношении мутанта EGFR делеция E746-A750, а жизнеспособность H1975 под действием соединений формулы (I) представляет клеточную активность тестируемого соединения в отношении мутанта EGFR L858R/T790M. И жизнеспособность H2073 под действием соединений формулы (I) представляет клеточную активность тестируемого соединения в отношении EGFR дикого типа в линии NSCLC.

Способ

Соединения по изобретению и контрольные соединения тестировали в отношении H2073, PC9 и H1975, полученных из American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA). Эти линии клеток поддерживали на среде Roswell Park Memorial Institute (RPMI) (GIBCOTM), содержащей 10% эмбриональную телячью сыворотку (FBS; GIBCOTM) и 0,05 мМ 2-меркаптоэтанол. Клетки высевали при 3×10^3 клеток/100 мкл/лунку в 96-луночный планшет для культивирования, а затем добавляли серийно разбавленное соединение. В качестве контрольных ингибиторов использовали обратимый ингибитор Эрлотиниб и необратимый ингибитор афатиниб первого поколения. Через период инкубации 72 часа при 37°C, клетки подвергали анализу ATPLite (Promega) для определения цитотоксических эффектов соединений.

Активность соединения определяли как IC₅₀<20 нМ, IC₅₀ от 21 до 200 нМ, IC₅₀ от 201 до 1000 нМ и IC₅₀>1000 нМ. Значение IC₅₀ определяли посредством GraphPad Prism 5.

Результаты

Как используют в настоящем документе, концентрация при половине максимального ингибирования (IC₅₀) означает 50% ингибирование соединениями формулой (I)

жизнеспособности данных конкретных клеток.

В таблице 6 приведена жизнеспособность клеток, экспрессирующих мутанты EGFR, по сравнению с клетками, экспрессирующими EGFR дикого типа, и для каждого тестируемого соединения приведено отношение селективности для клеток,

5 экспрессирующих EGFR дикого типа, и клеток, экспрессирующих мутанты. Соединения формулы (I) демонстрировали диапазон сильного ингибиования ($IC_{50} < 20$ нМ) клеток PC9, а кроме того клеток H1975, где эрлотиниб не продемонстрировал никакого сильного ингибиования. Например, соединение 73 формулы (I), а именно, N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид, продемонстрировало сильное ингибиование клеток PC9 и H1975, но не H2073, тогда как афатиниб продемонстрировал сильное ингибиование H2073, PC9 и H1975. В отличие от афатиниба, определенные соединения по настоящему изобретению на клеточном уровне продемонстрировали высокую селективность в 10 отношении EGFR дикого типа (например, соединение 73, представленное в таблице 6, с более чем в 200 раз более высокой селективностью в отношении клеточной активности).

15 Таблица 6. Антипролиферативная активность выбранных соединений формулы (I) в отношении H2073, PC9 и H1975.

Клеточная активность: < 20 нМ, 20-200 нМ, 201-1000 нМ и >1000 нМ

Сравнение по кратности (селективность): < 20 раз, 20-100 раз, 101-200 раз и >200 раз

20

№ соединения	EGFR дикого типа	Мутанты EGFR			Селективность относительно дикого типа	
		Дикий тип по сравнению с мутантом			H2073/PC9 (кратность)	H2073/H1975 (кратность)
		H2073 (нМ)	PC9 (нМ)	H1975 (нМ)		
	Афатиниб	20-200	<20	20-200	<20	<20
	Эрлотиниб	>1000	20-200	>1000	20-100	<20
25	14	>1000	<20	20-200	>200	20-100
	19	>1000	<20	20-200	100-200	20-100
	25	>1000	<20	<20	>200	101-200
	26	>1000	20-200	20-200	20-100	101-200
	29	>1000	20-200	20-200	<20	<20
30	32	>1000	201-1000	20-200	20-100	20-100
	36	>1000	20-200	20-200	20-100	20-100
	42	>1000	201-1000	20-200	20-100	>200
	46	>1000	<20	20-200	>200	101-200
	48	>1000	201-1000	201-1000	<20	<20
	50	>1000	20-200	20-200	101-200	>200
35	54	>1000	20-200	201-1000	20-100	<20
	55	>1000	<20	20-200	>200	101-200
	62	>1000	20-200	20-200	>200	>200
	71	>1000	<20	<20	>200	>200
	73	>1000	<20	<20	>200	>200
40	74	>1000	<20	<20	>200	>200
	75	>1000	20-200	20-200	101-200	101-200
	76	>1000	20-200	20-200	101-200	101-200
	78	>1000	<20	<20	>200	>200
	79	>1000	20-200	20-200	101-200	101-200
	82	>1000	20-200	20-200	101-200	101-200
45	84	20-200	<20	<20	<20	<20
	86	201-1000	<20	<20	20-200	20-200
	92	>1000	<20	<20	>200	>200
	93	201-1000	<20	<20	20-200	20-200
	100	>1000	20-200	20-200	101-200	101-200
	106	>1000	20-200	20-200	101-200	101-200

118	201-1000	<20	<20	20-200	20-200
122	>1000	<20	<20	>200	>200
123	>1000	<20	<20	>200	>200
124	>1000	<20	<20	>200	>200
146	>1000	>1000	>1000	<20	<20
147	>1000	>1000	>1000	<20	<20
148	>1000	>1000	>1000	<20	<20
149	>1000	>1000	>1000	<20	<20
151	>1000	>1000	>1000	<20	<20
154	>1000	20-200	201-1000	<20	<20
155	>1000	201-1000	201-1000	<20	<20
156	>1000	>1000	>1000	<20	<20
157	>1000	>1000	>1000	<20	<20
158	>1000	20-200	201-1000	<20	<20
159	>1000	>1000	>1000	<20	<20

3. Анализ вестерн-блот

Соединения по изобретению и контрольные соединения тестировали на их действие на линии клеток NSCLC для определения молекулярной активности в отношении уровня фосфорилирования EGFR дикого типа и мутантов EGFR и для иллюстрации селективности по сравнению с p-EGFR дикого типа. Уровень ингибиции фосфорилирования мутантов EGFR в линиях NSCLC PC9 и H1975 следует иллюстрировать для понимания того, коррелирует ли он с киназной активностью фермента и клеточной активностью соединения. На основе этих результатов селективность соединения в отношении мутантов EGFR по сравнению с EGFR дикого типа можно рассматривать на физиологически значимом молекулярном уровне.

Способ

Линии NSCLC H1299, PC9 и H1975 обрабатывали указанными концентрациями соединений в течение 4 часов. В качестве контрольных ингибиторов использовали обратимый ингибитор эрлотиниб и необратимый ингибитор афатиниб первого поколения. Для эксперимента активации EGFR дикого типа линии клеток H1299 обрабатывали одновременно с добавлением 3 нМ лиганда EGF. Клетки лизировали в буфере RIPA (25 mM Tris•HCl pH 7,6, 150 mM NaCl, 1% NP-40, 1% дезоксихолат натрия, 0,1% SDS), содержащем смесь ингибиторов протеаз и фосфатаз (Thermo scientific). Эквивалентные количества белка разделяли посредством системы NuPAGE 4-12% Bis-Tris Gel (Invitrogen™), а затем переносили на поливинилидендифторидные мембранны. На мембранны наносили зонд, представляющие собой антитело к EGFR фосфо-Y1067 (Cell Signaling Technology™), а затем проводили десорбцию буфером Restore Western Blot Stripping Buffer (Thermo Scientific™). На мембранны снова наносили зонды, представляющие собой антитело к EGFR или антитело к актину (Cell Signaling Technology™) для контроля загрузки. Получали изображения мембран посредством усиленной хемилюминесценции.

Для расчета уровня ингибиции фосфорилирования p-EGFR дикого типа, p-EGFR делеция E746-A750 и p-EGFR L858R/T790M интенсивность каждой полосы, обработанной указанной концентрацией ингибитора измеряли посредством денситометра с преобразованием в числовые значения, и числовое значение каждой интенсивности сравнивали с числовым значением каждого из контролей актина при указанной концентрации. Уровень IC₅₀ определяли посредством GraphPad Prism 5.

Результаты

Как используют в настоящем документе, концентрация при половине максимального ингибиции (IC₅₀) означает 50% ингибиции соединениями формулы (I) каждого

белка EGFR на каждом конкретном уровне фосфорилирования по Y1068 (например, p-EGFR дикого типа, p-EGFR делеция E746-A750 и p-EGFR L858R/T790M).

В таблице 7 приведены уровни ингибиования фосфорилирования мутанта EGFR по сравнению с EGFR дикого типа и предоставлено отношение селективности для дикого типа и мутанта для каждого тестируемого соединения. Выбранные соединения формулы (I), такие как соединение 26 и 73, демонстрировали сильное ингибиование p-EGFR делеция E746-A750 и p-EGFR L858R/T790M, но не p-EGFR дикого типа (представлено на фигуре 1 и в таблице 7), тогда как афатиниб демонстрировал сильное ингибиование p-EGFR дикого типа, p-EGFR делеция E746-A750 и p-EGFR L858R/T790M. Хотя афатиниб продемонстрировал селективность в отношении p-EGFR делеция 19/p-EGFR дикого типа в размере 28,7 раз и селективность в отношении p-EGFR L858R, T790M/p-EGFR дикого типа в размере 9,6 раз, соединение 26 продемонстрировало селективность в размере 572,4 раз и в 1440,3 раз, соответственно. Таким образом, определенные соединения по изобретению продемонстрировали лучшую селективность в отношении EGFR дикого типа на уровне молекулярной активности, чем афатиниб.

Таблица 7. Активность иллюстративных соединений формулы (I) в отношении уровня фосфорилирования EGFR дикого типа и мутантов EGFR.

Молекулярная активность: < 20 нМ, 20-200 нМ, 201-1000 нМ и >1000 нМ

Сравнение по кратности (селективность): < 20 раз, 20-100 раз, 101-200 раз и >200 раз

№ соединения	H1299	PC9	H1975	Селективность относительно дикого типа	
	p-EGFR дикого типа	p-EGFR делеция 19 (E746-A750)	p-EGFR L858R, T790M	p-EGFR дикого типа по сравнению с p-EGFR делеция 19	p-EGFR дикого типа по сравнению p-EGFR L858R, T790M
Эрлотиниб	>1000	<20	>1000	20-100	н.о.
Афатиниб	20-200	<20	<20	20-100	<20
14	>1000	<20	<20	>200	20-100
26	>1000	<20	<20	>200	>200
46	20-200	<20	<20	20-100	20-100
73	201-1000	<20	<20	20-100	20-100
74	201-1000	<20	<20	101-200	20-100
78	>1000	<20	<20	>200	101-200
122	201-1000	<20	<20	20-100	20-100

(57) Формула изобретения

1. Соединение, выбранное из:

N-(2-(диметиламино)-5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метоксифенил)акриламида,

N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида,

N-(5-(4-(3-цикlopропил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида,

N-(5-(4-(4-(азетидин-1-илметил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида,

N-(5-(4-(4-((этил(метил)амино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида,

N-(5-(4-(3-цикlopропил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-

2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида или

N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-изопропил-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиrimидин-

2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида
или их фармацевтически приемлемой соли.

2. Соединение, которое представляет собой N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиrimидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид
или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Способ лечения злокачественной опухоли, связанной с активностью мутантных форм EGFR, выбранных из E746-A750, L858R или T790M или двойных мутированных форм L858R/T790M или E746-A750/T790M, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемой соли.

4. Способ по п. 3, где злокачественную опухоль выбирают из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легких, метастатической злокачественной опухоли головного мозга и рака молочной железы.

5. Способ по п. 4, где злокачественная опухоль представляет собой немелкоклеточный

рак легких.

6. Способ селективного по сравнению с EGFR дикого типа ингибиования по меньшей мере одного мутанта EGFR, выбранного из мутантов, представляющих собой делецию E746-A750, L858R или T790M, в биологическом образце, включающий приведение биологического образца в контакт с соединением по п. 1 или 2.

20 7. Способ по п. 6, где мутант представляет собой двойной мутант, выбранный из делеции E746-A750/T790M или L858R/T790M.

8. Применение соединения по п. 1 или 2 для получения лекарственного средства для селективного по сравнению с EGFR дикого типа ингибиования по меньшей мере одного мутанта EGFR, выбранного из мутантов, представляющих собой делецию E746-A750,

25 L858R или T790M.

9. Фармацевтическая композиция для селективного по сравнению с EGFR дикого типа ингибиования по меньшей мере одного мутанта EGFR, выбранного из мутантов, представляющих собой делецию E746-A750, L858R или T790M, содержащая в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения по п. 1

30 или 2 вместе с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом.

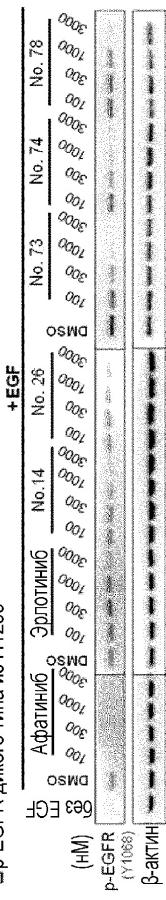
35

40

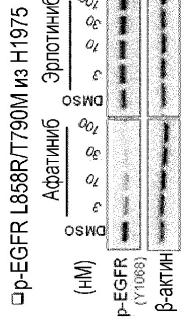
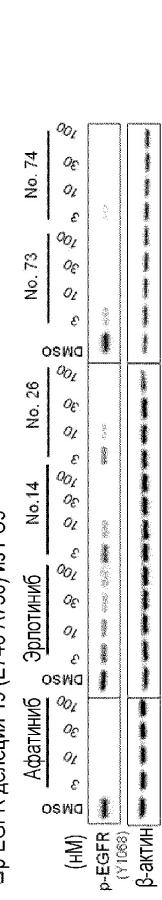
45

Молекулярная эффективность в отношении мутантов EGFR на уровне клеток NSCLC

□ p-EGFR дикого типа из H1299



□ p-EGFR делеция 19 (E746-A750) из PC9



ФИГ. 1