



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106057** (13) **C2**  
(51) МПК (2014.01)**C07C 233/64** (2006.01)**A61K 31/16** (2006.01)**A61P 17/06** (2006.01)**A61P 27/00****A61P 29/00****A61P 35/00****A61P 35/02** (2006.01)**A61P 9/00****A61P 9/10** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

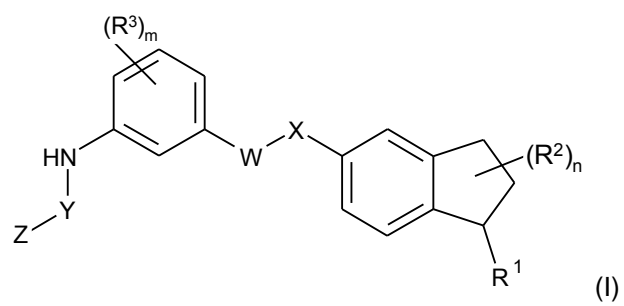
<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2011 07736</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Янг Сюйцін (CN),</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>24.12.2009</b>		<b>Сюе Лун (CN),</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.07.2014</b>		<b>Лоу Цзюань (CN)</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>200810176591.2</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ХАРБІН ГЛОРІЯ ФАРМАСЬЮТИКАЛС КО.,</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>25.12.2008</b>		<b>ЛТД.,</b>
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>CN</b>		No. 29, Beijing Road, Limin Economic & Technological Development Zone, Harbin, Heilongjiang 150025, China (CN)
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>26.09.2011, Бюл.№ 18</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Брагарник Олександр Миколайович,</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.07.2014, Бюл.№ 14</b>		<b>реєстр. №326</b>
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/CN2009/076006, 24.12.2009</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2005/113494 A2; 01.12.2005</b>
			<b>WO 2004/005281 A1; 15.01.2004</b>
			<b>CN 1 944 398 A; 11.04.2007</b>

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СПЛУК ДИГІДРОІНДЕНАМІДУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ДАНІ СПЛУКИ, ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ІНГІБІТОРА ПРОТЕЇНКІАЗИ****(57) Реферат:**

Винахід стосується нового виду дигідроінденових амідних сполук загальної формули I або їх фармацевтично прийнятних солей, які можна застосовувати як інгібітор протеїнкінази.

Винахід пропонує спосіб отримання подібних сполук, фармацевтичних композицій, що містять сполуки, спосіб запобігання або лікування захворювань, пов'язаних з порушенням активності протеїнкіназ, зокрема Abl, Bcr-Abl, c-Kit і PDGFR, використовуючи їх як інгібітор протеїнкінази, а також їх отримання та застосування у виробництві ліків для запобігання або лікування захворювань, пов'язаних з порушенням активності протеїнкіназ, зокрема Abl, Bcr-Abl, c-Kit і PDGFR.

UA 106057 C2



## Область техніки

Даний винахід відноситься до нового типу сполук дигідроінден аміду, або їх фармацевтично прийнятних солей, їх одержання, фармацевтичних композицій, що містять дані сполуки, способів їх застосування для запобігання або лікування захворювань, пов'язаних з ненормальною активністю протеїн кіназ, особливо в разі захворювань, пов'язаних з ненормальною активністю Abl, Bcr-Abl, c-Kit і PDGFR, а також їх застосування для виробництва медикаментів для запобігання або лікування зазначених захворювань.

## Попередній рівень техніки

Протеїнкінази є ферменти, які здійснюють перенесення фосфатної групи від нуклеозид трифосфату на конкретний сериновий, треоніновий або тірозиновий залишок. Форфолування білка призводить до активації шляхів сигнальної трансдукції, що грають вирішальну роль у різних біологічних процесах, включаючи зростання клітин, метаболізм, диференціацію і смерть. Відомо, що порушення сигналів, викликані неправильним або ненормальною активністю протеїнкінази пов'язані з великим числом хвороб, включаючи рак, запалення, аутоімунні захворювання, порушення обміну речовин, інфекції, розлади центральної нервової системи, серцево-судинні захворювання і т.д. Тому, протеїнкінази є привабливим об'єктом при розробці ліків (Коген (Cohen, Nat Rev.Drug Discovery 2002, 1, 309).

Гени abl і bcr є нормальні гени, розташовані на хромосомах 9 і 22, відповідно. Два гібридних гена, утворюються шляхом сегментного обміну між даними двома генами: bcr-abl гена, розташованого на хромосомі 22q-i abl-bcr гена, розташованого на хромосомі 9q+. Білок 210 kD (з210Bcr-Abl) кодується bcr-abl геном хромосоми Philadelphia. Фрагмент Abl білка Bcr-Abl включає Abl тирозинкінази, точно регульовану в прототипі c-Abl, але постійно активується білком злиття Bcr-Abl, що призводить до порушення клітинного росту. Білок Bcr-Abl виявлений у 95 % пацієнтів з хронічною гранулоцитарною лейкемією (ХГЛ) та у 10-25 % пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ). Іматиніб, відомий під торговою назвою Gleevec, є інгібітором тирозинкінази Bcr-Abl і був клінічно схвалений в якості ефективного складу для лікування ХГЛ (Друкер та ін (Druker et al. N. Engl. J. Med. 2006, 355, 2408)). Однак, незважаючи на постійне лікування з використанням іматинібу, у деяких пацієнтів з ХГЛ спостерігаються рецидиви на заключній фазі або на стадії бластної кризи внаслідок несприйнятливості до ліків. Обґрунтуванням несприйнятливості до ліків на молекулярному рівні є виникнення мутантів, стійких до впливу іматинібу в кіназном домені Bcr-Abl білка. Зараз відомо більше 22 мутантів, серед яких найбільш поширеними є M244V, G250E, Q252H, Y253H, E255K, E255V, F 311L, T351I, F317L, F359V, V379I, L387M, H396P, H396R та ін(Нарди та ін (Nardi, et al. Curr. Opin. Nema tol.2004, 11, 35)).

c-Kit (CD117, рецептор фактора стовбурових клітин), який кодується c-kit протоонкогеном, є рецептор фактора росту з тирозинкіназної активністю. Він може активуватися при зв'язуванні з фактором стовбурових клітин (SCF). Мутації в c-kit призводять до постійної активації функції c-Kit тирозинкінази, яка далі призводить до активності тирозинкінази незалежно від лігандів, аутофосфорілюванню c-Kit і порушення клітинної проліферації. Сверхекспресія і мутації c-Kit виявлені в більшості гастроінтестинальних стромальних пухлин (ГИСО). Гастроінтестинальні стромальні пухлини є серією мезенхімальних пухлин, які можуть виникати з попередників клітин тканин шлунково-кишкового тракту. Головним чином, вони виникають у населення середнього та старшого віку. Приблизно 70 % пухлин виникають у шлунку, 20-30 % пухлин - у тонкому кишечнику і менше 10 % - в стравоході, ободової і прямої кишці. Добре відомо, що гастроінтестинальні стромальні пухлини є стійкими до впливів класичної хіміотерапії, проте відносно ефективним є інгібування c-Kit за допомогою іматинібу, оскільки передбачається, що c-Kit грають вирішальну роль в патогенезі даних хвороб (Джоенсу та ін Joensuu et al. N. Engl. J. Med. 2001, 344, 1052). C-Kit сверхекспресіюються і мутують і при інших різних видах раку, включаючи мастоцит, нейробластів, Герміна, меланому, багатоклітинний рак легень, рак грудей, оофорит і гостру лейкемію мієлоїдну (див.Едлін та ін. Edlin g et al. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2007, 39, 1995; Lennartsson et al. Curr. Cancer Drug Targets, 2006, 6, 65).

Крім участі у розвитку ракових захворювань, SCF/c-Kit також пов'язані з аутоімунними або запальними захворюваннями. SCF експресуються різними структурними та запальними клітинами дихальних шляхів. Велика кількість шляхів активується шляхом комбінації SCF і c-Kit, включаючи шляхи, які використовують фосфоінозитиду-3-кіназу (PI3), фосфоліпазу C (PLC)-гама, Src протеїн, Янус-кіназу (JAK)/переносники сигналу і активатори транскрипції (STAT), а також мітоген-активована протеїнкіназа (MAP). Супресія SCF/c-Kit шляху може істотно знизити рівень гістаміну, зменшити пенетрацію тучних клітин і еозинофілів, знизити вивільнення інтерлейкіну (IL)-4 і підвищену біологічну активність дихальних шляхів. Тому SCF/c-Kit є потенційним об'єктом впливу, контролюючим гладкі клітини і еозинофіли, а також

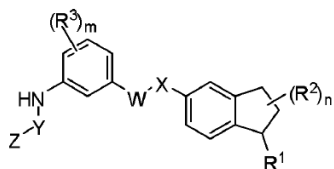
контролюючим активацію аутоімунних, запальних захворювань, включаючи дерматити, ревматоїдний артрит, алергічний риніт, астму, анкілозуючий спондиліт, псоріаз і хвороба Крона (див.Ребер та ін.Reber et al. Eur. J. Pharmacol. 2006, 533, 327; Paniagua et al. Nat. Clin. Prac. Rheum. 2007, 3, 190).

Рецептори фактору росту тромбоцитів (PDGFR), такі як PDGFR- $\alpha$  і PDGFR- $\beta$ , є трансмембранним тирозинкіназними рецепторами, ліганди яких утворені двома ланцюгами (PDGF-A), або двома ланцюгами В (PDGF-B), або гетеродімер одного ланцюга А і одного ланцюга В (PDGF-AB). Рецептори фактору росту тромбоцитів зазнають димеризації при зв'язуванні лігандів, з наступною активацією тирозинкінази і передачею сигналу по низхідній. Вивчення на тваринах *in vivo*-на PDGFs і PDGFRs показали, що PDGFR- $\alpha$  сигналізація грає роль в розвитку гастрюляції, мозкових і серцевих гангліонарних пластин, гонад, легких, кишкового тракту, шкіри, центральної нервової системи та кісток. Також відома роль сигналізуванню PDGFR- $\beta$  в ангиогенезі і ранньому гемопоєзі. Сигналізація рецепторів фактору росту тромбоцитів також пов'язана з іншими різними захворюваннями. Аутокрінна активація шляхів сигналізації факторів зростання пов'язана з деякими видами гліоматоза дрібних кровоносних судин, мієлопроліферативні синдромами, пухлинами, множинної мієломи, а також саркомою, включаючи вибухаючої дерматофібросаркому. Паракринної сигналізуванню факторів росту зазвичай виявляється при епітеліальних раку. Він ініціює інгалацію матриці, і може брати участь в епітеліально-мезенхімальних переході і тому мати вплив на розвиток пухлин, ангиогенеза, інвазію і метастаз. Фактори зростання тромбоцитів зумовлюють органічні паталогические зміни судинних захворювань, таких як артероматоз, стеноз артерії, легенева гіпертензія, хвороби сітківки, а також гепатофібрози, включаючи легеневий інтестинального фіброз, цироз печінки, склеродермію, гломерулосклероз та фіброз міокарда (див. Андрае та ін (Andrae et al. Gene Dev. 2008, 22, 1276)). Тому, сверекспресія PDGFR може допомогти запобігти і лікувати вищезгадані захворювання. Крім того, сверекспресія PDGFR може також допомогти в лікуванні різних аутоімунних і запальних хвороб, включаючи діабет, зокрема діабет типу I, ревматоїдний артрит, псоріаз, хвороба Крона та ін(Паніагуа та ін.(Paniagua et al. Nat. Clin. Prac. Rheum. 2007, 3, 190; Louvet et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2008, 105, 18895)).

Винахід також належить до нового типу похідних дигідроінденаміду, які можуть пригнічувати активність протеїнкінази, особливо однієї або декількох кіназ, описаних вище. Дані сполуки, тому, будуть корисними при запобіганні або лікуванні захворювань, пов'язаних з порушенням або розладом активності протеїнкінази, особливо в разі захворювань, пов'язаних з порушенням активності Abl, Bcr-Abl, c-Kit і PDGFR протеїнкінази.

Короткий опис винаходу

Винахід являє собою сполуки Формули I:



Формула I

або їх фармацевтично прийнятні солі, або проліки, де:

$R^1$  є насиченою циклічною аміногрупою, яка може необов'язково бути заміщена 1, 2, 3 або 4

$R^{1a}$  є Н, галоген, ціаногрупу,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$ -гідроксіалкіл,  $C_{1-6}$ -галоалкіл,  $C_{1-6}$ -ціаноалкіл,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $NR^b R^c$ ,  $NR^b C(O) R^d$ ,  $NR^b S(O)_2 R^d$ ,  $C(O) NR^b R^c$ ,  $C(O) R^d$ ,  $C(O) OR^a$ ,  $S(O)_2 R^d$ ,  $C_{2-6}$  алкенів,  $C_{2-6}$  Алкіної, арил, гетероаріл, циклоалкіл, або гетероциклоалкіл, де вказаний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкенів,  $C_{2-6}$  Алкіної, арил, гетероаріл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені 1, 2 або 3 групами незалежно вибраними з ціаногрупи, галогену,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $NR^b R^c$ ,  $NR^b (CO) R^d$ ,  $NR^b S(O)_2 R^d$ ,  $C(O) NR^b R^c$ ,  $S(O)_2 NR^b R^c$ ,  $C(O) R^d$ ,  $C(O) OR^a$ ,  $S(O)_2 R^d$ ,  $C_{1-6}$  галоалкіла,  $C_{1-6}$  гідроксіалкіл,  $C_{1-6}$  ціаноалкілу, аріла, гетероарілу, циклоалкілу і гетероциклоалкілу. Інакше, дві групи  $R^{1a}$  разом з приєднаними до них атомами можуть утворювати циклоалкіл або гетероциклоалкіл 3, 4, 5, 6 або 7-членного кільця, і можуть необов'язково бути заміщені 1, 2 або 3 групами, обраними незалежно з ціаногрупи, галогену,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $NR^b R^c$ ,  $NR^b (CO) R^d$ ,  $NR^b S(O)_2 R^d$ ,  $C(O) NR^b R^c$ ,  $S(O)_2 NR^b R^c$ ,  $C(O) R^d$ ,  $C(O) OR^a$ ,  $S(O)_2 R^d$ ,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{1-6}$  гідроксіалкіл,  $C_{1-6}$  ціаноалкілу,  $C_{2-6}$  алкенів,  $C_{2-6}$  алкіну, арілу, гетероарілу, циклоалкілу і гетероциклоалкілу;

$R^2$  є Н, галоген, ціаногрупу,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $NR^b R^c$ ,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  гідроксіалкіл,  $C_{1-6}$  галоалкіл,  $C_{1-6}$  ціаноалкіл,  $C_{2-6}$  алкенів,  $C_{2-6}$  алкінів; Інакше, дві  $R^2$  групи разом з приєднаними до них атомами можуть утворювати циклоалкіл і гетероциклоалкіл, що представляє собою 3, 4, 5, 6

або 7-членні кільце, і можуть бути необов'язково заміщені 1, 2 або 3 групами, обраними незалежно з ціаногрупи, галогену,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $NR^bR^c$ ,  $NR^b(CO)R^d$ ,  $NR^bS(O)_2R^d$ ,  $C(O)NR^bR^c$ ,  $S(O)_2NR^bR^c$ ,  $C(O)R^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $S(O)_2R^d$ ,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $C_{1-6}$  гідроксіалкіл,  $C_{1-6}$  ціаноалкілу,  $C_{2-6}$  алкенів і  $C_{2-6}$  алкінів;

5  $R^3$  є H, галогеном, ціаногрупою,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $NR^bR^c$ ,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  гідроксіалкілом,  $C_{1-6}$  галогеналкіли,  $C_{1-6}$  ціаноалкілом,  $C_{2-6}$  алкенілом,  $C_{2-6}$  алкінілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом. Інакше, дві  $R^3$  групи разом з приєднаними до них атомами можуть утворювати циклоалкіл і гетероциклоалкіл 3, 4, 5, 6 або 7-членні кільце, і можуть бути необов'язково заміщені 1, 2 або 3 групами, обраними незалежно з ціаногрупи, галогену,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $NR^bR^c$ ,  $C_{1-6}$  алкіла,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $C_{1-6}$  гідроксіалкіл,  $C_{1-6}$  ціаноалкілу,  $C_{2-6}$  алкенів і  $C_{2-6}$  алкінів;

$WX$  є амідним зв'язком;

$Y$  є гетероарілом, який може бути необов'язково заміщений на 1, 2 або 3  $R^4$ ;

$Z$  є гетероциклоалкілом або гетероарілом, який може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3  $R^5$ ;

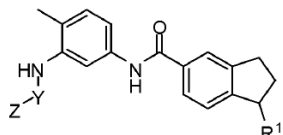
15  $R^4$  і  $R^5$  незалежно один від одного обирають з галогену, ціаногрупи,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $NR^bR^c$ ,  $C_{1-6}$  алкіла,  $C_{1-6}$  гідроксіалкіл,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $C_{1-6}$  ціаноалкілу,  $C_{2-6}$  алкенів,  $C_{2-6}$  алкіної,  $NR^b(CO)R^d$ ,  $C(O)NR^bR^c$ ,  $NR^bS(O)_2R^d$ ,  $S(O)_2NR^bR^c$ ,  $C(O)R^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $S(O)_2R^d$ , циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу. Альтернативно, дві  $R^4$  або дві  $R^5$  групи, разом з приєднаними до них атомами можуть утворювати циклоалкіл або гетероциклоалкіл, що представляє собою 5, 6 або 7-членне кільце, і можуть необов'язково бути заміщені 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з галогену, ціаногрупи,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $NR^bR^c$ ,  $C_{1-6}$  алкіла,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $C_{1-6}$  гідроксіалкіл,  $C_{1-6}$  ціаноалкілу,  $C_{2-6}$  алкенів і  $C_{2-6}$  алкінів;

20  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  і  $R^d$  незалежно один від одного обирають з H,  $C_{1-6}$  алкіла,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $C_{1-6}$  гідроксіалкіл,  $C_{1-6}$  ціаноалкілу,  $C_{2-6}$  алкенів,  $C_{2-6}$  алкіної, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу; Альтернативно,  $R^b$  і  $R^c$  групи разом з приєднаними до них атомами азоту можуть утворювати гетероциклоалкіл, що представляє собою 4, 5, 6 або 7-членне кільце, і можуть бути необов'язково заміщені 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з галогену, ціаногрупи,  $C_{1-6}$  алкіла,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $C_{1-6}$  гідроксіалкіл,  $C_{1-6}$  ціаноалкілу,  $C_{2-6}$  алкенів,  $C_{2-6}$  алкінів, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу;

$n$  є цілим числом від нуля до чотирьох;

$m$  є цілим числом від нуля до двох.

Серед багатьох сполук Формули I, а також їх солей або проліків кращими є сполуки по даному винаходу Формули II:



35 Формула II

або їх фармацевтично прийнятні солі або проліки, де:

$R^1$  являє собою насичену циклічну аміногрупу, яку можна вибрати з піпірідініла, піперазин, піролідін, азетідініла і морфоліну, кожна з яких необов'язково може бути заміщена 1, 2, 3, або 4  $R^{1a}$ ;

40  $R^{1a}$  є H, галоген, ціаногрупу,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  гідроксіалкіл,  $C_{1-6}$  галогеналкіл,  $C_{1-6}$  ціаноалкіл,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $NR^bR^c$ ,  $NR^bC(O)R^d$ ,  $NR^bS(O)_2R^d$ ,  $C(O)NR^bR^c$ ,  $C(O)R^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $S(O)_2R^d$ ,  $C_{2-6}$  алкенів,  $C_{2-6}$  алкінів, арил, гетероаріл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл, де зазначені  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкенів,  $C_{2-6}$  алкіної, арил, гетероаріл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені 1, 2 або 3 групами, вибраними незалежно один від одного з ціаногрупи, галогену,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $NR^bR^c$ ,  $NR^b(CO)R^d$ ,  $NR^bS(O)_2R^d$ ,  $C(O)NR^bR^c$ ,  $S(O)_2NR^bR^c$ ,  $C(O)R^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $S(O)_2R^d$ ,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $C_{1-6}$  гідроксіалкіл,  $C_{1-6}$  ціаноалкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу і гетероциклоалкілу; Інакше, дві  $R^{1a}$  групи разом з приєднаними до них атомами можуть утворювати циклоалкіл або гетероциклоалкіл 3, 4, 5, 6 або 7-членного кільця, а також можуть бути необов'язково заміщені 1, 2 або 3 групами, вибраними незалежно один від одного з ціаногрупи, галогену,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $NR^bR^c$ ,  $NR^b(CO)R^d$ ,  $NR^bS(O)_2R^d$ ,  $C(O)NR^bR^c$ ,  $S(O)_2NR^bR^c$ ,  $C(O)R^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $S(O)_2R^d$ ,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $C_{1-6}$  гідроксіалкіл,  $C_{1-6}$  ціаноалкілу,  $C_{2-6}$  алкенів,  $C_{2-6}$  алкіної, арилу, гетероарилу, циклоалкілу і гетероциклоалкілу;

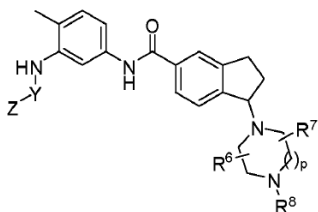
55  $Y$  обирають з Піріді, піріміділа, пірідазініла, піразин, триазинов, триазолу, ізотіазоліла, імідазолу, оксазол, ізоксазол, триазолу або піразолу, а також може бути необов'язково заміщений 1, 2, або 3  $R^4$ ;

Z вибирають з Піріді, піриміділа, пірідазініла, піразин, триазинов, тiazоліл, ізотіазоліла, імідазолу, оксазол, ізоксазол, триазолу, піразолу, азотистого оксазол, пірідінола, пірол-піриміділа, піразол-піридил, піразол-піриміділа, хіноліну, ізохіноліну, хіназоліла, піперазиніл або морфоліну, а також можуть бути необов'язково заміщені 1, 2 або 3 R<sup>5</sup>;

R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> вибирають незалежно один від одного з галогену, ціаногрупи, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C<sub>1-6</sub> алкіла, C<sub>1-6</sub> гідроксіалкіл, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, C<sub>1-6</sub> ціаноалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенів, C<sub>2-6</sub> Алкіної, NR<sup>b</sup>(CO)R<sup>d</sup>, C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>b</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C(O)R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, аріла і гетероарілу. Інакше, дві R<sup>4</sup> або R<sup>5</sup> групи разом з приєднаними до них атомами можуть утворювати циклоалкіл або гетероциклоалкіл, що представляє собою 5, 6 або 7-членні кільце, а також можуть бути необов'язково заміщені 1, 2 або 3 групами, обраними незалежно з галогену, ціаногрупи, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C<sub>1-6</sub> алкіла, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, C<sub>1-6</sub> гідроксіалкіл, C<sub>1-6</sub> ціаноалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенів і C<sub>2-6</sub> алкінів;

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> незалежно один від одного обирають з H, C<sub>1-6</sub> алкіла, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, C<sub>1-6</sub> гідроксіалкіл, C<sub>1-6</sub> ціаноалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенів, C<sub>2-6</sub> Алкіної, аріла, гетероарілу, циклоалкілу і гетероциклоалкілу. Альтернативно, R<sup>b</sup> і R<sup>c</sup> разом з приєднаними до них атомами азоту можуть утворювати 4, 5, 6 або 7-членне кільце, і можуть бути необов'язково заміщені 1, 2 або 3 групами, обраними незалежно з галогену, ціаногрупи, C<sub>1-6</sub> алкіла, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, C<sub>1-6</sub> гідроксіалкіл, C<sub>1-6</sub> ціаноалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенів, C<sub>2-6</sub> Алкіної, аріла, гетероарілу, циклоалкілу і гетероциклоалкілу;

Серед численних сполук Формули I, а також їх солей і проліків найбільш переважними сполуки за даним винаходом є сполуки Формули IIa:



Формула IIa

або їх фармацевтично прийнятні солі або проліки, де:

R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> незалежно один від одного обирають з H, галогену, ціаногрупи, C<sub>1-6</sub> алкіла, C<sub>1-6</sub> гідроксіалкіл, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, C<sub>1-6</sub> ціаноалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенів, C<sub>2-6</sub> Алкіної. Інакше, R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> разом з приєднаними до них атомами утворюють карбоцикл або гетероцикли, що представляє собою 5, 6 або 7-членного кільця, і можуть бути необов'язково заміщені 1, 2 або 3 групами, обраними незалежно один від одного з галогену, ціаногрупи, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C<sub>1-6</sub> алкіла, C<sub>1-6</sub> гідроксіалкіл, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, C<sub>1-6</sub> ціаноалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенів і C<sub>2-6</sub> алкінів;

R<sup>8</sup> є H, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> гідроксіалкіл, C<sub>2-6</sub> галогеналкіл, C<sub>1-6</sub> галогеналкіл, C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C(O)R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, C<sub>3-6</sub> алкенів, C<sub>3-6</sub> алкіної, арил, гетероаріл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл. Причому зазначені C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>3-6</sub> алкенів, C<sub>3-6</sub> алкіної, арил, гетероаріл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені 1, 2 або 3 групами, обраними незалежно один від одного з галогену, ціаногрупи, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup> і NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;

Y обирають з Піріді, піриміділа, пірідазініла, піразин, триазинов, триазолу, ізотіазоліла, імідазолу, оксазол, ізоксазол, триазолу або піразолу, а також він може бути необов'язково заміщений 1, 2, або 3 R<sup>4</sup>;

Z вибирають з Піріді, піриміділа, пірідазініла, піразин, триазинов, тiazоліл, ізотіазоліла, імідазолу, оксазол, ізоксазол, триазолу, піразолу, азотистого оксазол, піріндола, пірол-піриміділа, піразол-піридил, піразол-піриміділа, хіноліну, ізохіноліну, хіназоліла, піперазиніл або морфоліну, а також може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R<sup>5</sup>;

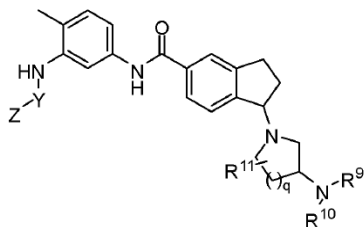
R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> вибирають незалежно один від одного з галогену, ціаногрупи, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C<sub>1-6</sub> алкіла, C<sub>1-6</sub> гідроксіалкіл, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, C<sub>1-6</sub> ціаноалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенів, C<sub>2-6</sub> алкіної, NR<sup>b</sup>(CO)R<sup>d</sup>, C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>b</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C(O)R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, аріла і гетероарілу. Інакше, дві R<sup>4</sup> або R<sup>5</sup> групи разом з приєднаними до них атомами можуть утворювати циклоалкіл і гетероциклоалкіл, що представляє собою 5, 6 або 7-членне кільце, а також можуть бути необов'язково заміщені 1, 2 або 3 групами, обраними незалежно з галогену, ціаногрупи, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C<sub>1-6</sub> алкіла, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, C<sub>1-6</sub> гідроксіалкіл, C<sub>1-6</sub> ціаноалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенів і C<sub>2-6</sub> алкінів;

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> незалежно один від одного обирають з H, C<sub>1-6</sub> алкіла, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, C<sub>1-6</sub> гідроксіалкіл, C<sub>1-6</sub> ціаноалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенів, C<sub>2-6</sub> Алкіної, аріла, гетероарілу, циклоалкілу і гетероциклоалкілу. Інакше, R<sup>b</sup> і R<sup>c</sup> разом з приєднаними до них атомами азоту можуть утворювати гетероциклоалкіл, що представляє собою 4, 5, 6 або 7-членні кільце, і можуть бути

необов'язково заміщені 1, 2 або 3 групами, обраними незалежно з галогену, ціаногрупи, C<sub>1-6</sub> алкіла, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, C<sub>1-6</sub> гідроксіалкіл, C<sub>1-6</sub> ціаноалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенів, C<sub>2-6</sub> алкіної, аріла, гетероарілу, циклоалкілу і гетероциклоалкілу;

р являє собою ціле число від нуля до двох.

- 5 Серед безлічі сполук Формули I, а також їх солей і проліків, іншими найбільш переважними сполуки по даному винаходу є речовини формули:



Формула IIb

або їх фармацевтично прийнятні солі або проліки, де:

- 10 R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> незалежно один від одного обирають з H, C<sub>1-6</sub> алкіла, C<sub>2-6</sub> гідроксіалкіл, C<sub>2-6</sub> галогеналкілу, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, C(O)NR<sup>b</sup> R<sup>c</sup>, C(O)R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub> R<sup>d</sup>, C<sub>3-6</sub> алкенів, C<sub>3-6</sub> алкіної, аріла, гетероарілу, циклоалкілу і гетероциклоалкілу. Причому зазначений C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>3-6</sub> алкенів, C<sub>3-6</sub> алкіної, арил, гетероаріл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл незалежно один від одного можуть бути заміщені 1, 2 або 3 групами незалежно вибраними з галогену, ціаногрупи, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup> і NR<sup>b</sup> R<sup>c</sup>. Інакше, R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> разом з приєднаними до них атомами можуть утворювати циклоалкіл або гетероциклоалкіл, що представляє собою 5, 6 або 7-членні кільце, і можуть бути

необов'язково заміщені 1, 2 або 3 групами, обраними незалежно з галогену, ціаногрупи, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NR<sup>b</sup> R<sup>c</sup>, C<sub>1-6</sub> алкіла, C<sub>1-6</sub> гідроксіалкіл, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, C<sub>1-6</sub> ціаноалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенів, C<sub>2-6</sub> Алкіної, аріла, гетероарілу, циклоалкілу і гетероциклоалкілу;

- 20 R<sup>11</sup> представляє собою H, галоген, ціаногрупу, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NR<sup>b</sup> R<sup>c</sup>, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>1-6</sub> гідроксіалкіл, C<sub>1-6</sub> галогеналкіл, C<sub>1-6</sub> ціаноалкіл, C<sub>2-6</sub> алкенів, C<sub>2-6</sub> алкінів;  
Y обирають з Піриді, піриміділа, піридазініла, піразин, триазинов, тiazоліл, ізотіазоліла, імідазолу, оксазол, ізоксазол, триазолу або піразолу, а також він може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R<sup>4</sup>;

- 25 Z вибирають з Піриді, піриміділа, піридазініла, піразин, триазинов, тiazоліл, ізотіазоліла, імідазолу, оксазол, ізоксазол, триазолу, піразолу, азотистого оксазол, піридінола, пірол-піриміділа, піразол-піридил, піразол-піриміділа, хіноліну, ізохіноліну, хіназоліла, піперазиніл або морфоліну, а також він може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R<sup>5</sup>;

- 30 R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> вибирають незалежно один від одного з галогену, ціаногрупи, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NR<sup>b</sup> R<sup>c</sup>, C<sub>1-6</sub> алкіла, C<sub>1-6</sub> гідроксіалкіл, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, C<sub>1-6</sub> ціаноалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенів, C<sub>2-6</sub> Алкіної, NR<sup>b</sup>(CO)R<sup>d</sup>, C(O)NR<sup>b</sup> R<sup>c</sup>.

- 35 NR<sup>b</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub> NR<sup>b</sup> R<sup>c</sup>, C(O)R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, аріла і гетероарілу. Інакше, дві R<sup>4</sup> або R<sup>5</sup> групи разом з приєднаними до них атомами можуть утворювати циклоалкіл або гетероциклоалкіл, що представляє собою 5, 6 або 7-членні кільце, а також можуть бути необов'язково заміщені 1, 2 або 3 групами, обраними незалежно з галогену, ціаногрупи, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NR<sup>b</sup> R<sup>c</sup>, C<sub>1-6</sub> алкіла, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, C<sub>1-6</sub> гідроксіалкіл, C<sub>1-6</sub> ціаноалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенів і C<sub>2-6</sub> алкінів;

- 40 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> незалежно один від одного обирають з H, C<sub>1-6</sub> алкіла, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, C<sub>1-6</sub> гідроксіалкіл, C<sub>1-6</sub> ціаноалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенів, C<sub>2-6</sub> Алкіної, аріла, гетероарілу, циклоалкілу і гетероциклоалкілу. Інакше, R<sup>b</sup> і R<sup>c</sup> разом з приєднаними до них атомами азоту можуть утворювати гетероциклоалкіл, що представляє собою 4, 5, 6 або 7-членні кільце, і можуть бути необов'язково заміщені 1, 2 або 3 групами, обраними незалежно з галогену, ціаногрупи, C<sub>1-6</sub> алкіла, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, C<sub>1-6</sub> гідроксіалкіл, C<sub>1-6</sub> ціаноалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенів, C<sub>2-6</sub> Алкіної, аріла, гетероарілу, циклоалкілу і гетероциклоалкілу;

- 45 q є ціле число від нуля до трьох.

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб регулювання активності протеїнкінази, причому зазначений спосіб включає вплив на згадану протеїнкіназу зазначених вище сполук або фармацевтично прийнятних солей або їх проліків.

- 50 Переважно, згадані протеїнкінази вибирають з Abl, Bcr-Abl, c-Kit і PDGFR. Також, зазначені протеїн кінази включають мутантні кінази, вибрані з мутантних Abl-кінази, Bcr-Abl кінази, c-Kit кінази і PDGFR кінази.

Іншим об'єктом винаходу є використання згаданих вище сполук або їх фармацевтично прийнятних ліків для виробництва медикаментів для лікування захворювань або розладів, пов'язаних з активністю протеїнкінази або ненормальною проліферацією клітин.

Ще одним об'єктом винаходу є спосіб лікування захворювань або розладів пацієнтів, пов'язаних з активністю кінази, що включає введення ефективних доз вищезгаданих сполук або їх фармацевтично прийнятних солей або проліків пацієнтам.

Детальний опис винаходу

5 Нижче будуть описані ілюстративні приклади. Однак, дані втілення є виключно демонстраційними і не обмежують обсяг цього винаходу.

Слід застосовувати такі використовуються в цьому описі визначення, якщо не вказано інше.

"Галоген" включає фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) і йод (I).

"Алкіл" відноситься до лінійних або розгалужених насичених вуглеводневих групам.

10 Приклади алкіл включають 3-20 алкіл, переважно C<sub>1-6</sub> алкіл, такі як метил (Me), етил (Et), пропил (такі як н-пропил і ізопропіл), бутіл (такі як н-бутіл, ізобутіл і тре-бутіл), аміл (такі як н-аміл, ізоаміл і неоаміл), н-гексил і т.д. У кожній заміщеній алкіл-або алкіл-заміщеній групі, згаданий вище, "алкіл" має таке ж значення, як описано вище.

"Гідроксіалкіл" відноситься до алкіл, заміщенням гідроксильною.

15 "Галогеналкіл" відноситься до алкіл, заміщенням одним або кількома галогенами, таким як CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CCl<sub>3</sub> і т.д.

"Ціаноалкіл" або "ціанозаміщений алкіл" відноситься до алкіл, заміщенням ціано-групою.

"Алкен" відноситься до алкіл, що містить одну або декілька подвійних зв'язків вуглець-вуглець, таким як вініл, пропеніл, 1,3-бутадієніл, цис-бутен, транс-бутен і т.д.

20 "Алкіної" відноситься до алкіл, що містить одну або кілька потрійних зв'язків вуглець-вуглець, таким як ацетиленом, пропініл і т.д.

"Циклоалкіл" відноситься до неароматичних вуглецевого кільця, включаючи циклоалкіл, циклоалкеніл і циклоалкініл. Циклоалкіл може містити мноцільчеськую або поліциклічну цикли (таку як 2, 3 або 4 сконденсованих кільця), включаючи спіроцикли. Циклоалкіл може містити 3-20 атомів вуглецю, а також як і 0, 1, 2 або 3 подвійних зв'язку та/або 0, 1 або 2 потрійних зв'язку. Циклоалкіл також може включати одне кільце або кілька конденсованих ароматичних кілець (тобто із загальною зв'язком), наприклад пентан, пента, гексан і подібні заміщені похідними бензолу. Циклоалкіл, що містить одну або кілька конденсованих ароматичних кілець, може бути приєднаний до інших груп через групу, що входить до складу ароматичного кільця або групу, що не входить в ароматичне кільце. Приклади циклоалкілов включають циклопропіл, циклобутіл, циклопентіл, циклогексил, циклогептіл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексадієніл, циклогептатрієніл, циклогексил, циклогептіл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексадієніл, циклогептатрієніл, адамантил і т.д.

35 "Гетероциклоалкіл" відноситься до неароматичних кільця, де один або кілька атомів кільця є гетероатомами, такими як N, O або S. Гетероциклоалкіл може включати моноцільчеських або поліциклічну цикли (наприклад, містить 2, 3 або 4 конденсованих кільця), включаючи спіроцикли. Перевага приклади гетероциклоалкілов включають, але не обмежуються, азирідін, азетідін, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, піролідін, оксазолідін, тіазолідін, імідазолідін, ізоксазолідін, ізотіазолідін, піразолідін, морфолін, тіоморфолін, піперазин, піперидин і т.д. Гетероциклоалкіл може також включати одне гетероцикліческое кільце або кілька конденсованих ароматичних кілець (тобто із загальною зв'язком), наприклад, 2, 3-дігідробензофуран, 1,3-бензодіоксолан, бензо-1,4-діоксан, метілфталамід і нафтаамід. Гетероциклоалкіл, що містить одну або кілька конденсованих ароматичних кілець може бути приєднаний до інших груп через угруповання, що входить в ароматичне або неароматичних кільце.

45 "Ароматичне кільце" належить до моноцільчеських або поліциклічними (такому як 2, 3 або 4 конденсованих кільця) ароматичного вуглеводню, такому як бензол, нафталін, антрацен, Фенантрин і т.д.

50 "Гетеро-ароматичне кільце" належить до ароматичних гетероциклів, які мають щонайменше один або кілька гетероатомів в кільці, таких як S, O або N. Гетероароматичних кільце може містити моноцільчеських або поліциклічну цикли (наприклад, містить 2, 3 або 4 конденсованих кільця). Будь атом азоту в гетероароматичних кільці може бути окислений з утворенням оксиду азоту. Перевага гетероароматичних кільця включають, але не обмежуються ними: піридин, піримідин, піразин, пірадізін, триазинов, фуран, тіофуран, імідазол, триазол, тетразол, тіазол, ізотіазол, 1,2,4-тіадіазол, пірол, піразол, оксазол, ізоксазол, оксадіазол, бензофуран, бензотіофен, бензотіазол, індол, індазол, хінолін, ізохінолін, Пірін, карбазол, бензімідазол, піріндол, пірол-піримідин, піразол-піридин, піразол-піримідин і т.д.

60 "Необов'язково" означає, що випадок або ситуація, що описуються далі можуть мати місце або можуть не мати місця. Згадане визначення включає приклади випадків чи ситуацій, що описуються в даному документі, коли вони відбуваються або не відбуваються.



"Ефективна терапевтична доза" відноситься до введення ефективного кількості з'єднань формули ссавцю в разі необхідності такого лікування. Ефективна терапевтична доза може бути змінена, залежно від специфічної активності медикаменту, а також віку, фізіологічного стану, наявності інших захворювань і харчового статусу пацієнта. Крім того, визначення застосовуваної ефективної терапевтичної дози залежить від іншої можливої терапії, одержуваної пацієнтом в даний проміжок часу.

"Лікування" означає будь-яку терапію для лікування захворювань ссавців, включаючи:

(i) запобігання захворювання, тобто запобігання виникненню клінічних симптомів захворювання;

(ii) придушення захворювання, тобто запобігання розвитку клінічних симптомів захворювання та/або

(iii) полегшення захворювання, тобто досягнення усунення клінічних симптомів.

У багатьох випадках, сполуки по даному винаходу можуть знаходитися у вигляді кислоти і/або основної солі внаслідок наявності аміно та/або карбоксильної групи або подібної.

"Сполуки" в цьому документі ставиться до всіх стереоізомерів, геометричних ізомерів, динамічним ізомери та ізотопів.

Сполуки згідно даного винаходу може бути асиметричною, наприклад, що містить один або кілька стереоізомерів. Якщо не вказано інше, включаються всі стереоізомери, такі як Енантіомери і діастереомери. Сполуки, що містять асиметричні заміщений атом вуглецю, можна виділити в оптично активної чистої або рацемической формі. Оптично активну форму можна виділити з рацемічної суміші, або синтезувати, використовуючи хіральні матеріали або хіральні реагенти.

Сполуки згідно даного винаходу також включають динамічні ізомери. Динамічні ізомери отримують шляхом обміну між одинарної і прилеглої подвійним зв'язком, що супроводжується міграцією протона.

Сполуки згідно даного винаходу також включає кінцеве сполука або його проміжне, що включає атоми ізотопів. Атоми ізотопів володіють таким же атомним номером, але розрізняються масовим числом. Наприклад, ізотопи водню включають дейтерій і тритій.

Сполуки згідно даного винаходу також включають фармацевтичні прийнятні солі, одержувані шляхом конвертації основної групи вихідного сполука в форму солі. Фармацевтично прийнятні солі включають, але не обмежуються ними: неорганічні або органічні кислі солі основних груп, таких як ціанамід. Фармацевтично прийнятні солі згідно з цим документом можна синтезувати з початкової сполуки, тобто основна група вихідного сполука взаємодіє з 1-4 еквівалентами кислоти в системах розчинників. Відповідні солі перераховані в Remington's Pharmaceutical Science, 17<sup>th</sup> ed, Mark Publishing Company, Easton, Pa, 1985, p.1418 and Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

Фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти можна отримати з неорганічних або органічних солей. Солі, одержувані додаванням кислоти можна отримати з неорганічних солей, включаючи соляну кислоту, бромоводородную кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту і т.д. Солі приєднання кислоти можна отримати з органічних кислот, включаючи оцтову кислоту, пропионову кислоту, гліколеву кислоту, пировиноградную кислоту, щавлеву кислоту, яблучну кислоту, малонової кислоти, янтарну кислоту, малеїнову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, коричну кислоту, мигдалеву кислоту, метансульфонову кислоту, етілсульфонову кислоту, толуол-п-сульфонова кислоту, саліцилову кислоту і т.д.

Використовуваний у цьому винаході термін "фармацевтично прийнятні носії" включає будь-які і всі розчинники, дисперсні середовища, покриття, антибактеріальні або протигрибкові агенти, ізотонічні агенти або кошти, що уповільнюють абсорбцію, і подібні. Такі середовища і агенти, які використовуються в фармацевтично активних сполуках добре відомі з рівня техніки. Їх використання в терапевтичних композиціях є передбачуваним, за винятком випадків, коли які-небудь звичайні середовища або агенти є несумісними з активними речовинами. Також в композиції можна включати додаткові активні інгредієнти.

Композиції, що описуються в даному документі переважно готують у вигляді одиної лікарської форми. Термін "одиної лікарська форма" відноситься до фізично окремої одиниці одноразової дози, яка підходить для введення людині або іншій ссавцю. З метою досягнення потрібного ефективного лікування, виходячи з розташування, кожна одиниця містить заздалегідь визначену кількість активних речовин, а також відповідні підходящі фармацевтичні ексципієнти (такі як таблетки, капсули, ампули). Сполуки Формули I є ефективними в широкому діапазоні доз, і звичайно вводяться в ефективному кількості. Переважно, щодо перорального введення, кожна одиниця дози може містити від 10 мг до 2 г сполука Формули I, більш

переважно від 10 до 700 мг; в той час як по відношенню до парентерального введення кожна одиниця дози може містити від 10 мг до 700 мг; більш переважно від 50 мг до 200 мг. Однак, слід підкреслити, що дійсне вводиться кількість з'єднань Формули I визначається лікарем, виходячи з певних умов, включаючи різновид вибіркової хвороби, обраний спосіб введення, конкретне сполука і його відносну активність, а також вік, масу тіла, відгук і тяжкість симптомів захворювання у пацієнта, і т.п.

Для одержання твердих композицій, таких як таблетки, основні активні компоненти змішують з фармацевтичним ексципієнтами (або носіями) з утворенням твердої попередньої композиції, де міститься гомогенна суміш сполук згідно даного винаходу. Коли дану попередню композицію називають гомогенною сумішшю, мають на увазі, що активні компоненти рівномірно розподілені по всій композиції, що дозволяє легко розділити композицію на одиничні лікарські форми з однаковою ефективністю, такі як таблетки, пігулки або капсули.

Таблетки або пігулки згідно даного винаходу можуть бути покритими або сформовані в інші зразки, з метою одержання лікарської форми, що володіє перевагою продовження ефективності, або забезпечення захисту таблетки або пігулки від кислотного середовища шлунка. Наприклад, пігулка або таблетка може включати компоненти внутрішньої і зовнішньої дози, де остання існує у вигляді покриття зверху. Зазначені два типи компонентів можуть відділятися ентросолубільною шаром, що запобігає розпаду в шлунку і дозволяє внутрішньому компоненту цілком проникнути в дванадцятипалу кишку або уповільнено вивільнятися. Як ентросолубільного шару або покриття можна використовувати різноманітні матеріали, зазначені матеріали містять полімерні кислоти, а також суміші полімерних кислот і наступних матеріалів, таких як шелак, гексадеканол і ацетатцеллюлозе.

Композиції, що використовуються для інгаляцій і інсуфляції включають фармацевтичні прийнятні водні або органічні розчинники, або розчини і суспензії суміші, а також порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити відповідні фармацевтичні ексципієнти, згадані вище. Переважно, дані композиції вводяться перорально або назально з метою досягнення часткового або системного впливу. Дані композиції в бажаних фармацевтичних прийнятних розчинниках можна розпорошувати за допомогою інертних газів: розпорошується розчин можна помістити безпосередньо в пристрій для розпилення, або, пристрій розпилення можна під'єднати до дихальної масці або в імпульсний агрегат для створення позитивного тиску. Композиції розчинів, суспензій або порошоків можна вводити за допомогою пристрою відповідним чином доставки лікарських форм, переважно пероральним або назальним.

У цьому винаході сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі також включають форми сольватів або гідратів. Загалом, форми сольватів або гідратів рівноцінні формам не-сольватів і не-гідратів, і входять в обсяг цього винаходу. Деякі сполуки згідно даного винаходу можуть ймовірно існувати у вигляді полікристалів або бути аморфними. Якщо коротко, всі фізичні форми можна використовувати рівноцінно, і всі вони входять в обсяг цього винаходу.

Даний винахід також включає проліки сполук. Проліки є фармацевтичне речовина, отримана з вихідного ліки, і при попаданні в організм за допомогою метаболізму переходить в початковий ліки. Проліки можна отримати шляхом введення однієї або кількох функціональних груп у вихідне ліки, які вивільняться при розпаді заміщуючих груп in-vivo. Одержання і використання проліків можна знайти в документі Т. Хіручі і В. Стелла (Т. Higuchi and V. Stella), "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the ACS Symposium Series, and Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Даний винахід також пропонує фармацевтичні композиції, що містять сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі, або проліки, і, щонайменше, один тип фармацевтично прийнятного носія. Фармацевтичні композиції за цим винаходом можна вводити перорально, ін'єкцією, спреєм у вигляді інгаляцій, підшкірно, ректально, назально, вагінально, в черевну порожнину, у вигляді впровадження, або за допомогою трансдермального пластиру і т.д.

З іншого боку, даний винахід також пропонує спосіб регулювання активності протеїнкінази за допомогою сполука Формули I. Термін "регулювання кінетичної активності" в цьому описі означає зниження активності протеїнкінази в деякій мірі при впливі на кінетичну сполуку дігідрохідрата згідно даного винаходу, у порівнянні з активністю без застосування сполук. Тому, даний винахід пропонує спосіб регулювання активності протеїнкінази шляхом впливу на протеїн сполук дігідрохідрата.

Зокрема, протеїнкінази, описані в цьому винаході, є протеїн-тирозинкінази, включаючи Abl, Bcr-Abl, c-Kit і PDGFR.

Крім того, протеїнкінази у цьому винаході включають також мутантні кінетичні, такі як Abl і Bcr-Abl кінетичні, мутантні c-Kit кінетичні і мутантні PDGFR кінетичні. Мутантні Abl і Bcr-Abl кінетичні включають,

наприклад, один або кілька таких мутантів: M244V, G250E, Q252H, Y 253F, Y253H, E255K, E255V, F311L, T351I, F317L, M351T, F359V, V379I, L387M, H396P, H396R і т.д.

З іншого боку, даний винахід пропонує спосіб лікування захворювань або розладів, що дозволяє регулювати активність протеїнкінази. Захворювання або розлади, пов'язані з активністю протеїнкінази включають рак, запалення, аутоімунні захворювання, розлади метаболізму, інфекції, розлади центральної нервової системи, серцево-судинні захворювання і т.п.

Іншим об'єктом даного винаходу є сполуки, що описуються в даному документі, які можна використовувати для лікування захворювань або розладів, пов'язаних з абнормальною проліферацією клітин, таких як рак, включаючи лейкемію, мієлопроліферативних синдром, гематоз, гастроінтестинальна стромальна пухлина, рак товстої кишки, рак грудей, рак шлунка, оофорома, рак шийки матки, рак легені, рак нирок, рак простати, рак сечового міхура, рак підшлункової залози, нейробластома, пухлина тучних клітин, пухлина мозку, гермінома, меланома, злоякісні утворення, саркома, така як вибухаючої дерматофібросаркома і т. п.

Іншим об'єктом даного винаходу є можливість використання описуваних тут сполук для лікування захворювань, пов'язаних з аутоімунними розладами або запальними захворюваннями, включаючи діабет, дерматит, ревматоїдний артрит, алергічний риніт, астму, анкілозуючий спондиліт, псоріаз, хвороба Крона і т.д.

Іншим об'єктом даного винаходу є можливість лікування судинних захворювань, таких як атероматоз, стеноз кровоносної судини, легенева гіпертензія, захворювання сітківки, а також фіброзів, таких як легеневий проміжний фіброз, гепатофіброз, цироз печінки, склеродермія, гломерулосклероз, фіброз міокарда і т.д.

Ще одним об'єктом даного винаходу є способи одержання сполук Формули I. Сполука згідно даного винаходу можна отримати за допомогою таких способів і процедур.

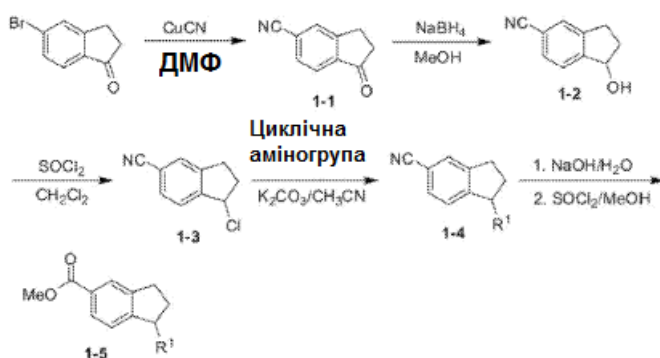
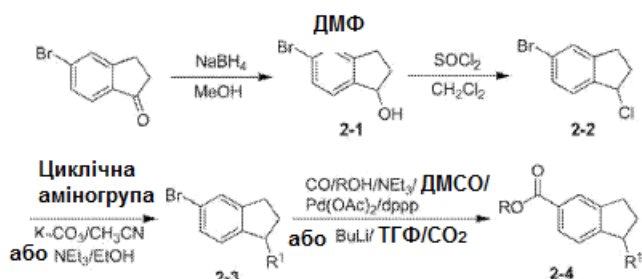


Схема 1

Проміжне сполука формули 1-5 можна отримати згідно зі Схемою 1. 5-бromo-2,3-дигідроінден-1-он і  $\text{CuCN}$  кип'ятять в ДМФ з одержанням ціанової інтермеда 1-1. Інтермеда 1-1 можна відновити в проміжне сполука 1-2, що є спиртом, взаємодією з відновником, таким як борогідрид натрію в розчиннику, такому як метанол. Проміжне сполука 1-2 може взаємодіяти з тіонілхлоридом, що призведе до утворення хлор-групи, яку можна замістити циклічною аміногрупою у присутності триетиламіну або карбонату калію з одержанням інтермеда 1-4. Ціаногрупу в інтермеда 1-4 можна піддати гідролізу з утворенням карбонової кислоти, яку далі обробляють метанолом і тіонілхлоридом з одержанням сполука 1-5. Два енантіомеру сполука 1-4 або сполуки 1-5 можна розділити хіральні високоефективної рідинної хроматографією або кристалізацією з використанням камфорульфонової кислоти.



Схему 2).

В іншому випадку,  $R_1$ -заміщених 2,3-дигідроінденову карбонову кислоту (або її ефір) можна отримати способом, зображеним на Схемі 2. 5-бром-2,3-дигідроінден-1-он можна відновити в проміжне спиртове сполука 2-1 взаємодією з відновником, таким як борогідрид натрію в розчиннику типу метанолу. Після гідрокси-групу проміжного сполука 2-1 можна перевести в хлоро-групу за допомогою тіонілхлориду, хлорид 2-2 можна замінити циклічною аміногрупою, використовуючи триетиламін або карбонат калію в якості підстави з одержанням інтермедиата 2-3. Інтермедиат 2-3 взаємодіє з СВ в присутності паладію, наприклад діацетату паладію/1,3-біс-(фенілфосфін) пропану (дппп) або біс-(тріфенілфосфін) паладій дихлорида (II)  $[(PPh_3)_2 PdCl_2]$  в якості каталізатора з утворенням проміжного сполука формули 2-4 у вигляді суміші двох енантіомерів. Якщо R в з'єднанні 2-4 є H, сполука 2-4 можна отримати взаємодією сполуки 2-3 з бутиллітій, з подальшим гасінням діоксидом вуглецю. Сполука 2-3 і два енантіомеру сполука 2-4 можна розділити хіральні високоефективної рідинної хроматографією, або способами з використанням хіральних кислот, таких як кристалізація за допомогою камфорсульфокислоти.

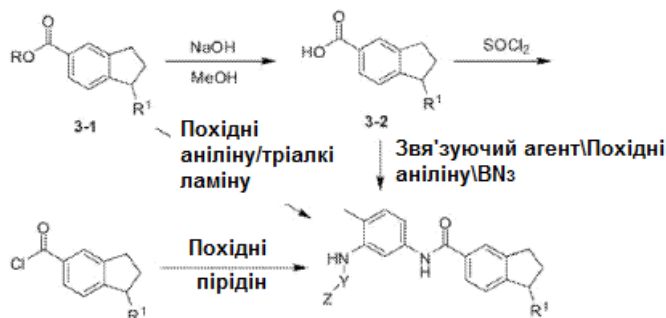
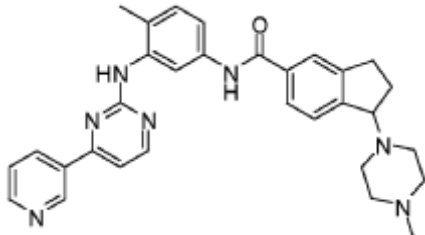


Схема 3

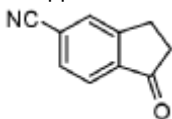
Кінцеві сполуки формули 3-4 можна отримати, як показано на Схемі 3. Карбоновий ефір інтермедиата 3-1 можна піддати лужному гідролізу, наприклад в присутності гідроксиду натрію, з утворенням карбонової кислоти 3-2, яку далі конденсують з похідним аніліну, отримуючи кінцеве сполука формули 3-4 за допомогою сполучного агента, такого як бензотриазол-1-ілокситріс (диметиламіно) фосфонія гексафторфосфат (БОФ) або O-(7-азабензотриазол-1-іл) - N, N, N', N' - тетраметілуроній гексафторфосфат (гату). Крім того, карбоновий кислоту 3-2 можна обробити тіонілхлоридом, отримавши хлорид кислоти 3-3, який далі взаємодіє з похідним аніліну, з утворенням сполуки формули 3-4. Кінцеві сполуки формули 3-4 можна також отримати реакцією між ефіром 3-1 і похідних аніліну в присутності тріалкілалюмінія типу триметілалюмінія або триетилалюмінію як сполучний агент.

Приклад 1

Получение 1-(4-метилпіперазин-1-ил)-N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксамід.



Стадія А: 1-оксо-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбонітрил

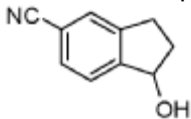


5-бром-2,3-дигідро-1 H-Индін-1-он (21,1 г, 100 моль) і ціанід міді (17.9 г 200 моль) змішали в 200 мл диметилформаміді і перемішували протягом ночі при 140°C. Після того, як розчин охолодили до кімнатної температури, додавали 500 мл етилацетату і осад відфільтрували з

використанням кизельгуру. Осад промивали кілька разів етилацетату. Об'єднаний фільтрат двічі промивали 1 Н соляною кислотою і далі тричі сольовим розчином, після сушили над безводним сульфатом магнію, відфільтровували і концентрували. Неочищений продукт очищали на силікагелі, елююючи сумішшю етилацетат / гексан (1:2), з одержанням 7,9 г

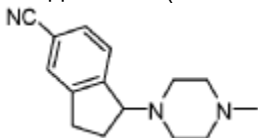
5 необхідного сполука (50 % вихід). Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 158,05.

Стадія В: 1-гідрокси-2,3-дигідро-1 Н-інден-5-карбонітрил



1-оксо-2,3-дигідро-1 Н-інден-5-карбонітрил (7,85 г, 50 моль) розчиняли в 50 мл метанолу. До суміші поступово додавали боргідрид (2,3 г, 60 моль) протягом 30 хв. Після 2 години перемішування розчин концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті, і одержаний розчин двічі промивали бікарбонатом натрію, потім тричі сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію, далі фільтрували і концентрували, з одержанням 8 г бажаного сполука (100 % вихід). Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 160,07.

15 Стадія С: 1 - (4-метілпіперазін-1-іл) - 2,3-дигідро-1Н-інден-5-карбонітрил

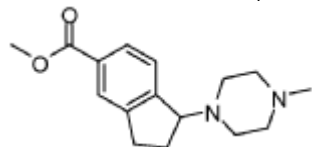


1-гідрокси-2,3-дигідро-1 Н-інден-5-карбонітрил (4,77 г, 30 моль) розчиняли в 10 мл дихлорметан. При охолодженні льодом додавали по краплях тіонілхлориду (6,6 мл, 90 моль) протягом 15 хвилин. Розчин після перемішування протягом 3 годин концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті, і одержаний розчин тричі промивали охолодженим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували з одержанням 1-хлор-2,3-дигідро-1 Н-інден-5-карбонітрила.

25 Одержаний 1-хлор-2,3-дигідро-1 Н-інден-5-карбонітрил розчиняли в 80 мл ацетонітрилу і далі додали 1-метил піперазин (6 г, 60 моль) і карбонат калію (4,14 г, 30 моль). Після розчин перемішували протягом ночі при 60 ° С, ацетонітрил видаляли концентруванням при зниженому тиску. Далі додавали етилацетат. Одержаний розчин тричі промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, концентрували і очищали на силікагелі, використовуючи як елюента 5 % метанол/дихлорметан, отримавши, таким чином, 4,3 г

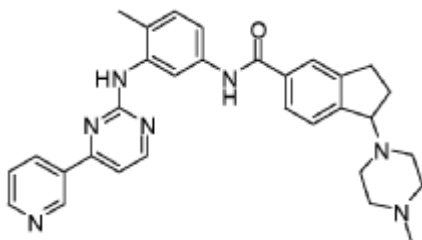
30 цільового сполука (вихід 60 %). Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 242,16.

Стадія D: Метил 1 - (4-метілпіперазін-1-іл) -2,3-дигідро-1 Н-інден-5-карбоксилат



1 - (4-метілпіперазін-1-іл) -2,3-дигідро-1 Н-інден-5-карбонітрил (2,41 г, 10 моль) розчиняли в 10 мл 2 N розчину гідроксиду натрію. Розчин перемішували протягом ночі при 100 ° С і потім концентрували. Одержаний після вакуумної перегонки залишок розчиняли в 30 мл метанолу. По краплях при перемішуванні протягом 1 години додавали тіонілхлориду (3,3 мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі і потім концентрували. Спершу додавали воду, далі для перекладу розчину в основний додавали карбонат калію. Розчин тричі екстрагували етилацетату. Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, потім концентрували. Далі виконували очищення на сілікагелевої колонці, використовуючи як елюента 5 % метанол/дихлорметан, отримавши 2,1 г (вихід 77 %) цільового речовини. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 275,17.

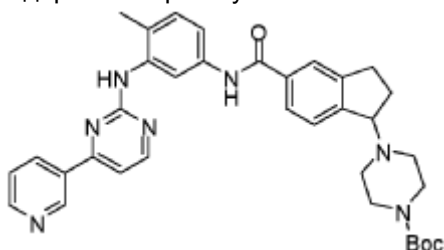
Стадія Е: Одержання 1-(4-метілпіперазін-1-іл)-N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-іл



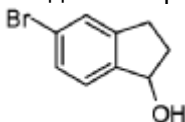
Метил 1 - (4-метилпіперазін-1-іл) -2,3-дигідро-1 Н-інден-5-карбоксилат (1,37 г, 5 моль) і та ін(Szakacs et al).J. Med. Chem. 2005, 48:249) (1,66 г, 6 моль) розчиняли в 30 мл толуолу. Далі додавали 2 М розчин тріметілалюмінія в толуолі (5 мл, 10 моль) і суміш перемішували протягом  
 5 ночі при 50 ° С. Реакція пройшла не повністю. Далі додавали іншу порцію 2 М тріметілалюмінія в толуолі (3 мл, 6 моль). Суміш охолоджували в льоду і перемішували протягом ночі при 60 ° С. При перемішуванні додавали водний розчин насичений тартрату калію і натрію (50 мл). Розчин екстрагували діхлорметаном (3 × 100 мл).Об'єднані екстракти промивали бікарбонатом натрію (100 мл) і далі сольовим розчином (2 × 100 мл), сушили над сульфатом магнію, потім концентрували. Очищення проводили на сілікагелевої колонці, використовуючи як елюента  
 10 50 % етилацетат/діхлорметан/5-10 % триетиламіну, з одержанням 1,5 г цільового сполука (вихід 58 %). Дані мас-спектрокопії MS(M+1)=520,27.<sup>1</sup> НЯМР (ДМСО (диметилсульфоксид)-d<sub>6</sub>, ppm): δ10, 10 (s, 1H); 9,20 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 8,62 (d, J=4, 8 Гц, 1H); 8,42 (d, J=4,8 Гц, 1H); 8,40 (d, J=9,0 Гц, 1H); 8,00 (s, 1H); 7, 75 (s, 1H); 7,72 (d, J=9,0 Гц, 1H); 7,45 (dd, J=8,2 Гц, 4,8 Гц, 1H);  
 15 7,40 (d, J=8,0 Гц, 1H); 7,38 (d, J=4,8 Гц, 1H); 7,28 (d, J=9,0 Гц, 1H); 7,15 (d, J=9,0 Гц, 1H); 4,26 (t, J=9,0 Гц, 1H); 2,2-2,9 (m, 1H); 2,15 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,0 (m, 2H).

#### Приклад 2

#### Одержання трет-бутил

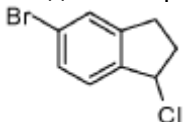


#### Стадія А: 5-бром-2,3-дигідро-1 Н-інден-1-ол



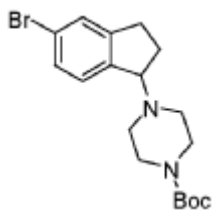
5-бром-2,3-дигідро-1 Н-інден-1-он (210 г, 1000 моль) суспендованих в 1 л метанолу, далі поступово протягом 1 години додавали боргідрид натрію (41,6 г, 1100 моль) при перемішуванні.Розчинник упаривали при 50 ° С і зниженому тиску, після перемішування  
 25 продовжували ще протягом 1 години.Далі додавали етилацетат (1 л), потім додавали насичений розчин бікарбонату натрію (500 мл). Перемішування продовжували протягом деякого часу, далі розчин переносили в ділильну воронку, водну фазу видаляли. Органічну фазу двічі промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і двічі сольовим розчином, потім сушили (сульфат магнію) і, нарешті, концентрували, з одержанням 198 г (93 %) цільового речовини.

#### Стадія В: 5-бром-1-хлор-2,3-дигідро-1 Н-інден



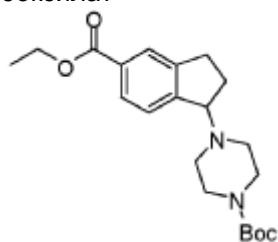
5-бром-2,3-дигідро-1 Н-інден-1-ол (198 г, 934 моль) розчиняли в 500 мл дихлорметан. При охолодженні льодом по краплях протягом 2 годин до розчину в діхлорметане додавали тіонілхлориду (275 мл, 3770 моль). Розчин концентрували при 30 ° С і зниженому тиску і потім перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Залишок розчиняли в етилацетаті (1 л), і одержаний розчин промивали крижаною водою (3 × 500 мл), потім сольовим розчином (2 × 300 мл), сушили над сульфатом магнію, потім концентрували з одержанням 5-бром-1-хлор-2,3-дигідро-1 Н-індена.

#### Стадія С: трет-бутил 4 - (5 - бром-2,3-дигідро-1 Н-інден-1-іл) піперазін-1-карбоксилат



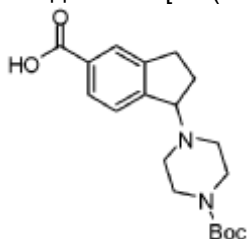
5-бром-1-хлор-2,3-дигідро-1 Н-інден (10г, 43моль) розчиняли в 80 мл ацетонітрилу, далі додавали трет-бутил піперазин-1-карбоксилат (9,7 г, 52 моль) і потім карбонат натрію (4,8г, 45 моль). Суміш перемішували протягом ночі при 60 ° С. Нерозчинний залишок відокремлювали фільтрацією, далі фільтрат концентрували. Залишок відокремлювали на сілікагелевої колонці, використовуючи як елюента етилацетат/гексан (1:2 до 1:1), з одержанням 12 г (вихід 72 %) цільового сполука. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 381,11, 383,11.

Стадія D: трет-бутил 4 - [5 - (етоксикарбоніл) -2,3-дигідро -1 Н-інден-1-іл] піперазин-1-карбоксилат



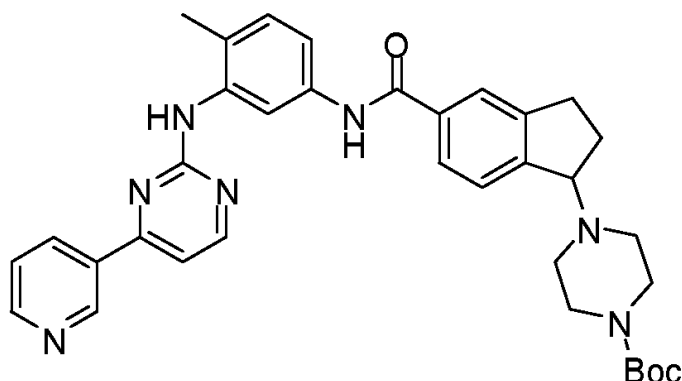
трет-бутил 4 - (5-бром-2,3-дигідро-1Н-інден-1-іл) піперазин-1-карбоксилат (11 г, 28,87 моль) розчиняли в етанолі (50 мл), потім додавали диметилсульфоксид (5 мл) і триетиламін (5 мл). Систему вакуумовані і заповнювали N<sub>2</sub>. Додавали ацетат паладію (2 г) і 1,3-біс (діфенілфосфіно) пропан (3 г). Систему вакуумовані і заповнювали N<sub>2</sub>. Систему знову вакуумовані і перемішували при 100°C протягом 24 годин з підключеними балонами CO. Після охолодження до кімнатної температури, суміш відфільтровували за допомогою кизельгуру, який далі ретельно промивали етанолом. Фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті (500 мл), одержаний розчин промивали сольовим розчином (3 × 200 мл), сушили над сульфатом магнію, концентрували і, нарешті, відокремлювали на сілікагелевої колонці, використовуючи як елюента етилацетат / гексан (1:2 до 1: 1), з одержанням 8,5 г (вихід 79 %) цільового сполука. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 375,22.

Стадія E: 1 - [4 - (BOC) піперазин-1-іл] -2,3-дигідро-1 Н-інден-5-карбонова кислота



Трет-бутил (8 г, 21,36 моль) розчиняли в 20 мл метанолу, додавали 30 мл гідроксиду натрію (1 Н). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і ще дві години при 50 ° С, потім концентрували. Залишок розчиняли у воді (50 мл) і одержаний розчин підкислюють до рН 5 за допомогою 1 Н розчину HCl, далі екстрагували етилацетат (3 × 100 мл). Екстракти об'єднували, сушили над сульфатом магнію, далі концентрували з одержанням цільового сполука. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 347,19.

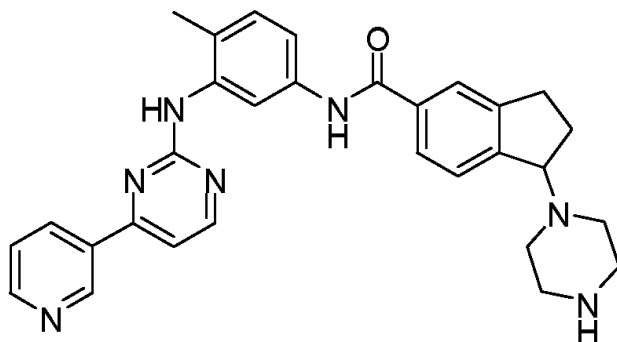
Стадія F: трет-бутил 4-{5-[(4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-ил)аміно]феніл)аміно]карбоніл}-2,3-дигідро-1Н-інден-1-іл}піперазин-1-карбоксилат



1 - [4 - (Boc) піперазин-1-іл] -2,3-дигідро-1 Н-інден-5-карбоновий кислоту (7,4 г, 21,36 моль) і 4-метил-N (3) - [(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл) феніл-1,3-діамін (6,1 г, 22 моль) розчиняли в 20 мл N, N-диметилформамід. Додавали триетиламін (8,9 мл, 64 моль) і О-(7-азабензотріазол-1-іл)-N, N, N', N'-тетраметілураній гексафторфосфата (9,5 г, 25 моль). Розчин перемішували протягом 5 ночі при кімнатній температурі, потім додавали сольовий розчин (100 мл) і етилацетат (200 мл). Водну фазу видаляли, шар етилацетату промивали сольовим розчином (3 × 100 мл). Далі розчин сушили над сульфатом магнію, концентрували і, нарешті, очищали на сілікагелевой колонці, використовуючи як елюента метанол / метанхлорид (1:2 до 1:1), з одержанням 9,5 г 10 (вихід 73 %) зазначеного сполука. Дані мас-спектроскопії MS (M+1)=606,31.<sup>1</sup> НЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ppm): δ10, 15 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 8,99 (s, 1H); 8,67 (d, J=4,8 Гц, 1H); 8,50 (d, J=5,2 Гц, 1H); 8,46 (d, J=8,4 Гц, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,76 (d, J=8,0 Гц, 1H); 7,50 (dd, J=8,0 Гц, 4,8 Гц, 1H); 7,46 (d, J=8, 4 Гц, 1H); 7,41 (d, J=5,2 Гц, 1H); 7,38 (d, J=7,6 Гц, 1H); 7,18 (d, J=8,8 Гц, 1H); 4,35 (t, J=7,2 Гц, 1H); 3,30 (m, 3H); 3,05 (m, 1H); 2,08 (s, 2H) 2, 42 (m, 2H); 2,30 (m, 2H); 2,20 (s, 3H); 2,04 (m, 2H); 1,36 (s, 9H).

Приклад 3

Одержання N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-ил)аміно]феніл)-1-піперазин-1-ил-2,3-дигідро-1Н-інден-5-карбоксамид

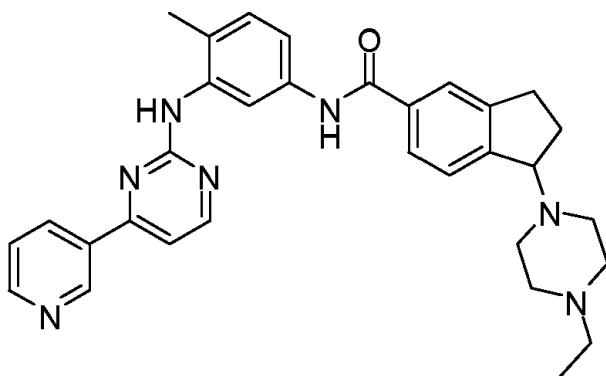


20 трет-бутил 4 - {5 - [(4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2 карбоксилат (2 г, 3,3 моль) розчиняли в 4 Н розчині HCl в діоксанів (10 мл).Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин розчин концентрували з одержанням твердого продукту. Продукт (100 мг) очищали високоефективної рідинної хроматографією при pH=10 з одержанням цільового продукту. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 506,26.<sup>1</sup> НЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ppm): δ10, 08 (s, 1H); 9,20 (s, 1H); 8,93 (s, 1H); 8,62 (d, J=4,8 Гц, 1H); 8,44 (d, J=5,2 Гц, 1H); 8,40 (d, J=8,0 Гц, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,70 (d, J=8,0 Гц, 1H); 7,45 (dd, J=8,2 Гц, 4,8 Гц, 1H); 7,41 (d, J=8, 2 Гц, 1H); 7,36 (d, J=5,2 Гц, 1H); 7,31 (d, J=8,0 Гц, 1H); 7,12 (d, J=8,8 Гц, 1H); 4,22 (t, J=6,8 Гц, 1H); 2,80 (m, 2H); 2,60 (m, 4H); 2,35 (m, 2H) 2, 22 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,00 (m, 2H).

Приклад 4

30 Одержання 1-(4-етилпіперазин-1-ил)-N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-ил)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1Н-інден-5-карбоксамиду

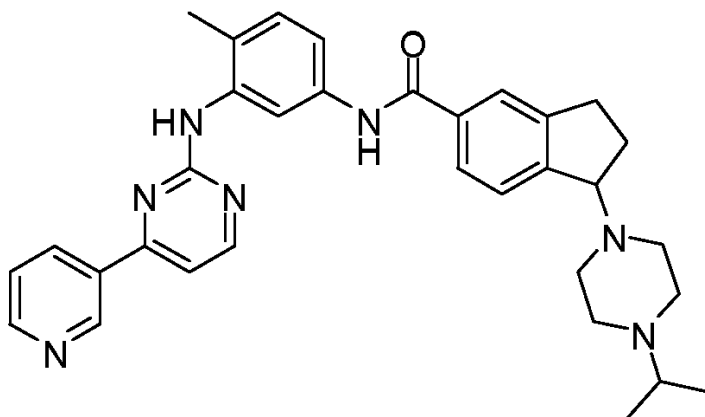




тетрагідрохлорид (100 мг, 0,15 моль) розчиняли в ДМФ (2 мл), далі додавали триетиламін (101 мг, 1 моль), а потім ацетальдегід (26 мг, 0,6 моль). Після розчин перемішували протягом 20 хвилин, далі додавали тріацетоксіборгдрід (128 мг, 0,6 моль). Одержаний розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім очищали високоефективною рідинною хроматографією при pH=10 з одержанням 50 мг (вихід 63 %) цільового сполука. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 523,29. <sup>1</sup>НЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ppm): δ 10, 14 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 8,98 (s, 1H); 8,67 (d, J=4,8 Гц, 1H); 8,49 (d, J=5,2 Гц, 1H); 8,46 (d, J=8,6 Гц, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,75 (d, J=8,8 Гц, 1H); 7,50 (dd, J=8,0 Гц, 4,8 Гц, 1H); 7,46 (d, J=8, 2 Гц, 1H); 7,41 (d, J=5,2 Гц, 1H); 7,35 (d, J=7,6 Гц, 1H); 7,17 (d, J=8,8 Гц, 1H); 4,31 (t, J=6,8 Гц, 1H); 2,2-3,0 (m, 12H); 2,20 (s, 3H); 2,03 (m, 2H); 0,95 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 5

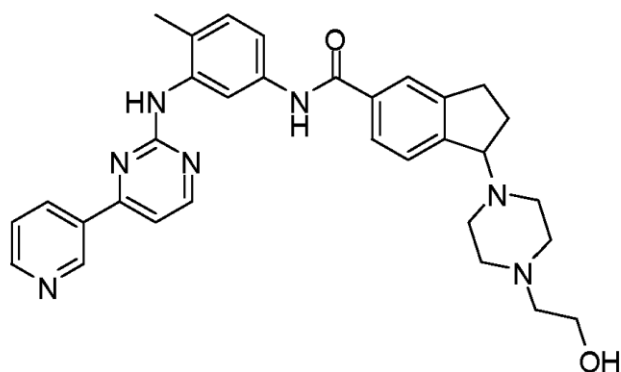
Одержання 1-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксаміду



тетрагідрохлорид (100 мг, 0,15 моль) розчиняли в ДМФ (2 мл), далі додавали триетиламін (101 мг, 1 моль), потім ацетон (35 мг, 0,6 моль). Після розчин перемішували протягом 20 хв, потім додавали тріацетоксіборгдрід натрію (128 мг, 0,6 моль). Одержаний розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і далі очищали високоефективною рідинною хроматографією при pH=10 з одержанням 58 мг (вихід 71 %) зазначеного сполука. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 548,31. <sup>1</sup>НЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ppm): δ 10, 14 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 8,98 (s, 1H); 8,67 (d, J=4,8 Гц, 1H); 8,49 (d, J=4,8 Гц, 1H); 8,46 (d, J=8,4 Гц); 8,05 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,74 (d, J=8,0 Гц, 1H); 7,51 (dd, J=8,0 & 4,8 Гц, 4,8 Гц, 1H); 7,46 (d, J=8,2 Гц, 1H); 7,41 (d, J=5,2 Гц, 1H); 7,35 (d, J=7,6 Гц, 1H); 7,17 (d, J=8, 4 Гц, 1H); 4,30 (t, J=7,0 Гц, 1H); 2,91 (m, 12H); 2,81 (s, 3H); 2,3-2,6 (m, 9H); 2,02 (m, 2H); 0,92 (t, J=6,4 Гц, 6H).

Приклад 6

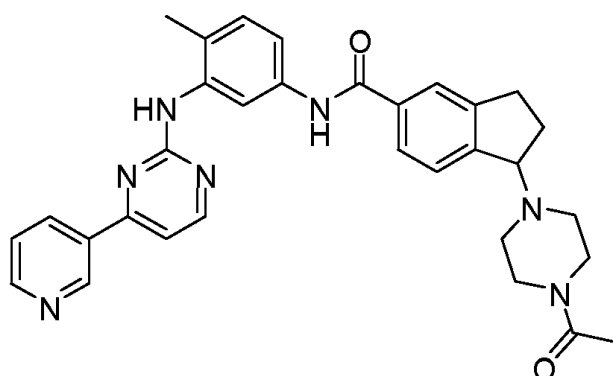
Одержання 1-[4-(2-гідроксиетилпіперазин-1-іл)-N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксаміду



тетрагідрохлорид (100 мг, 0,15 моль) розчиняли в ДМФ (2 мл), далі додавали триетиламін (101 мг, 1 моль) і {[трет-бутил (диметил) сіліл] оксо} ацетальдегід (100 мг, 0,6 моль). Після розчин перемішували протягом 20 хвилин, потім додавали тріацетоксіборгідрид натрію (128 мг, 0,6 моль). Одержаний розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, далі очищали високоефективною рідинною хроматографією. Висушений продукт розчиняли в 2 мл дихлорметан / 2 мл трифторуксусної кислоти. Розчин концентрували після перемішування протягом ночі і очищали високоефективною рідинною хроматографією при pH=10 з одержанням 38 мг (вихід 46 %) цільового сполука. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 550,29. <sup>1</sup>НЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ppm): δ10, 16 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 8,97 (s, 1H); 8,65 (d, J=4,4 Гц, 1H); 8,48 (d, J=6,0 Гц, 1H); 8,46 (d, J=4,8 Гц); 8,02 (s, 1H); 7,82 (m, 2H); 7,51 (m, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,14 (d, J=8,4 Гц, 1H); 2,6-3,7 (m, 17H), 2, 16 (s, 3H).

#### Приклад 7

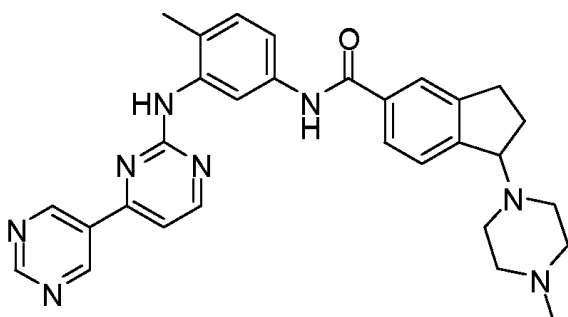
Одержання 1-[4-ацетилпіперазин-1-іл)-N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксамід



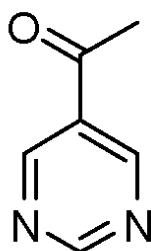
тетрагідрохлорид (100 мг, 0,15 моль) розчиняли в ДМФ (2 мл), потім додавали триетиламін (101 мг, 1 моль) і ацетілхлорид (16 мг, 0,2 моль) при охолодженні у крижаній бані. Після перемішування протягом 20 хвилин одержаний розчин очищали високоефективною рідинною хроматографією при pH=10 з одержанням 45 мг (вихід 55 %) цільового сполука. Дані мас-спектроскопії MS (+1) = 548,27. <sup>1</sup>НЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ppm): δ10, 15 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 8,99 (s, 1H); 8,66 (d, J=4,8 Гц, 1H); 8,49 (d, J=5,2 Гц, 1H); 8,45 (d, J=8,4 Гц); 8,05 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,76 (d, J=8,0 Гц, 1H); 7,50 (dd, J=8,0 & 4,8 Гц, 1H); 4,37 (t, J=7,0 Гц, 1H); 3,42 (m, 1H); 3,40 (m, 3H); 2,91 (m, 1H); 2,83 (m, 1H); 2,2-2,5 (m, 4H); 2,20 (s, 3H); 2,06 (m, 2H); 1,95 (s, 3H).

#### Приклад 8

Одержання N-[3-(4,5'-біпіримідин-2-іламіно)-4-метилфеніл]-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксамід

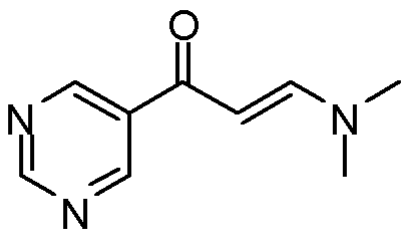


Стадія А: 5-ацетілпіримідін



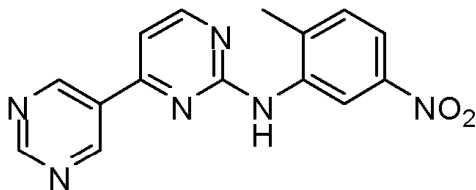
5-бромпіримідін (3,18 г, 20 моль) розчиняли в 50 мл тетрагідрофурану. При охолодженні до -78 ° С, по краплях при перемішуванні додавали 15 мл 1,6 М розчину н-бутиллітії в гексані. Після перемішування розчину протягом 30 хвилин повільно додавали розчин N-метокси-N-метилацетаміда (2,58 г, 25 моль) в розчині тетрагідрофурану (10 мл). Суміш перемішували при -78 ° С протягом 1 години, потім залишали поволі нагріватися. Коли температура суміші досягала 0 ° С, додавали водний розчин хлориду амонію. Одержаний розчин тричі екстрагували етилацетату. Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, концентрували при зниженому тиску, потім очищали на сілікагелевої колонці, використовуючи як елюента 5 % метанол/дихлорметан, з одержанням 1 г цільового речовини (вихід 45 %). Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 123,05.

Стадія В: (2Е) -3 - (диметиламіно)-1-піримідин-5-ілпроп-2-ен-1-он



5-Ацетілпіримідін (1 г, 8,2 моль) та N, N-диметилформамід діметілацеталь (1,3 г, 11 моль) розчиняли в 20 мл ізопропанолу. Розчин перемішували при 100 ° С протягом 24 годин, охолоджували до кімнатної температури і сконцентрували при зниженому тиску. Далі до залишку додавали етиловий ефір. Після охолодження в крижаній бані протягом двох годин осад фільтрують, промивають холодний етиловим ефіром, сушили у вакуумі з одержанням 1 г (вихід 59 %) цільового сполука. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 178,0.

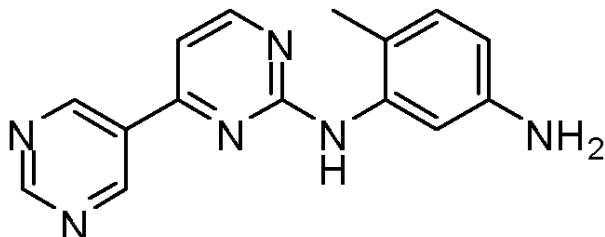
Стадія С: N-(2-метил-5-нітрофеніл) -4,5'-біпіримідин-2-амін



(2Е) -3 - (диметиламіно)-1-піримідин-5-ілпроп-2-ен-1-он (1 г, 5,6 моль) і N-(2-метил-5-нітрофеніл) гуанидин нітрат (1, 44 г, 5,6 моль) (Z. Szakacs et al. (Сзакац тощо), J. Med.Chem.

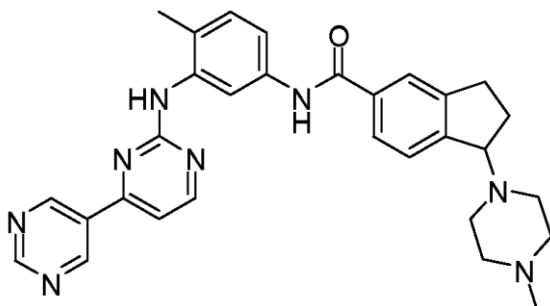
2005, 48, 249) суспендованих в 20 мл ізопропанолу. Далі додавали гідроксид натрію (0,28 г, 7 моль). Суміш перемішували протягом ночі і охолоджували до кімнатної температури. Осад відфільтровували, промивали ізопропанолом і діетиловим ефіром. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, залишок розчиняли в 15 мл ізопропанолу. Одержаний розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі і охолоджували до кімнатної температури. Твердий залишок відфільтровували, промивали ізопропанолом і діетиловим ефіром. Об'єднаний осад промивали водою і діетиловим ефіром, далі сушили у вакуумі з одержанням 1,2 г (вихід 70 %) цільового сполука. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 309,10.

Стадія D: N (3) -4,5'-біпіримідин-2-іл-4-метилбензол-1,3-діамін



Дигідрат хлориду олова (3,6 г, 16 моль) розчиняли в 10 мл концентрованої соляної кислоти. У розчин додавали N-(2-метил-5-нітрофеніл) -4,5'-біпіримідин 2-амін при інтенсивному перемішуванні. Суміш виливали в крижану воду, після цього перемішували протягом 2 годин. Далі нейтралізували до pH > 8 карбонатом натрію і екстрагували 4 рази етилацетату. Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і, нарешті, концентрували при зниженому тиску, з одержанням 0,7 г необхідного сполука. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 279,13.

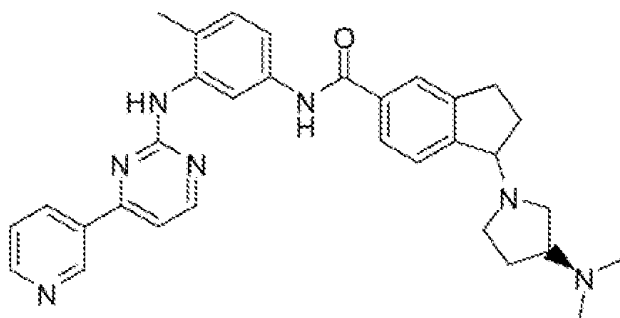
Стадія E: N-[3-(4,5'-біпіримідин-2-іламіно)-4-метилфеніл]-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксамід



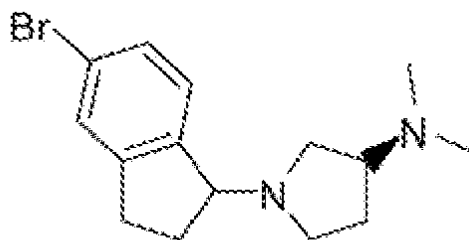
Метил-1 - (4-метилпіперазин-1-іл) -2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксилат (823 г, 3 моль) і N (3) -4,5'-біпіримідин-2-іл-4-метилбензол-1,3-діамін (973 г, 3,5 моль) суспендованих в 15 мл толуолу, потім додавали 2 М розчин триметилалюмінія (3 мл, 6 моль). Суміш перемішували протягом ночі при 50°C і знову додали 2 М розчину триметилалюмінія (2 мл, 4 моль). Розчин перемішували протягом ночі при 60 ° C і потім залишали охолоджуватися у крижаній бані. При перемішуванні додавали насичений водний розчин тартрату калію і натрію. Одержаний розчин екстрагували діхлорметаном (3 × 100 мл). Об'єднані екстракти промивали бікарбонатом натрію (100 мл) і сольовим розчином (2 × 100 мл), сушили над сульфатом магнію, концентрували і очищали хроматографією на сілікагелевой колонці, використовуючи як елюента 50 % етилацетат / діхлорметан / 5-10 % триетиламін з одержанням 702 мг цільового сполука (вихід 45 %). Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 527,27, <sup>1</sup>НЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ppm): δ10, 10 (s, 1H); 9,46 (s, 2H); 9,28 (s, 1H); 9,08 (s, 1H); 8,50 (d, J=5,7 Гц, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,70 (d, J=9,0 Гц, 1H); 7,46 (d, J=5,7 Гц, 1H); 7,42 (d, J=9,0 Гц, 1H); 7,32 (d, J=9,0 Гц, 1H); 7,15 (d, J=9,0 Гц, 1H); 4,25 (t, J=5,7 Гц, 1H); 2,2-2,9 (m, 10H); 2,15 (s, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,0 (m, 2H).

Приклад 9

Одержання 1-[(3S)-3-(диметиламіно)пірролидин-1-іл]-N-{4-метил-3-[(4-піридин-3-іл)пиримидин-2-іл)аміно]феніл}-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксамід

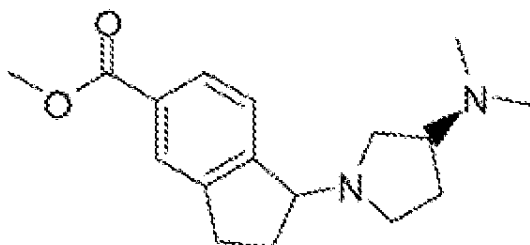


Стадія А: (3S)-1-(5-бромо-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-N, N-диметилпірролідін-3-амін



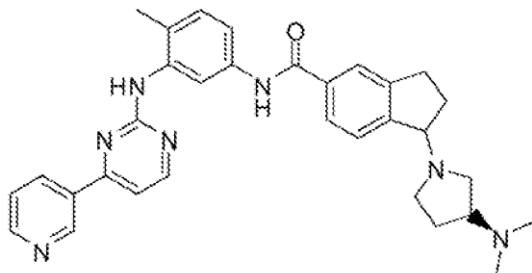
5 5-бром-1-хлор-2,3-дигідро-1 H-інден (2,03 г, 8,76 моль) і (3 S)-N, N-2,5-діметілпірролідін-3-амін (1 г, 8,76 моль) розчиняли в 30 мл ацетонітрилу, далі додавали карбонат калію (1,81 г, 13,14 моль). Суміш перемішували протягом ночі при 60 ° С, потім концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті. Розчин промивали тричі сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, потім концентрували. Далі проводили очищення колоночної хроматографією на силікагелі, як елюента використовували етилацетат/дихлорметан/триетиламін/метанол (10:10:1:1), з одержанням 1,3 г цільового сполука. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 309,0, 311,0.

Стадія В: Метил 1-[(3S)-3-(N, N-диметиламіно)пірролідін-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксилат



15 (1,3 г, 4,2 моль) розчиняли в 30 мл метанолу, 5 мл диметилсульфоксиду і 7 мл триетиламіну. Реакційну колбу вакуумовані і заповнювали N<sub>2</sub>. Далі додавали ацетат паладію (0,24 г, 1 моль) і 1,3-біс (біфенілфосфіно) пропан (0,5 г, 1,5 моль). Суміш перемішували при 80 ° С протягом двох днів у присутності CO. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували і концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті. Одержаний розчин промивали тричі сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, потім концентрували. Далі виконували очищення колоночної хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюента етилацетат / дихлорметан / триетиламін (10:10:1), з одержанням 0,7 г цільового сполука (вихід 58 %). Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 289,1.

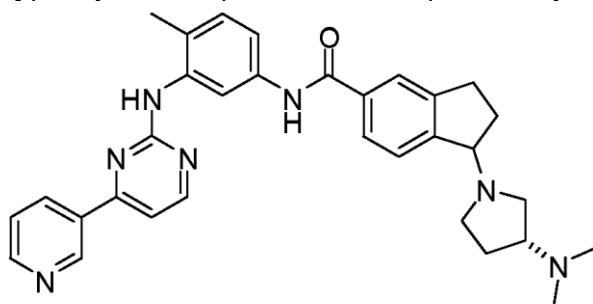
25 Стадія С: 1-[(3S)-3-(диметиламіно)пірролідін-1-іл]-N-{4-метил-3-[(4-піридин-3-іл)пиримидин-2-іл]аміно} феніл}-2,3-дигідроінден-5-карбоксамід



(0,2 г, 0,69 моль) та 4-метил-N (3) - (4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл) феніл-1,3-діамін (0,22 г, 0,8 моль) розчиняли в 5 мл толуолу. Далі додавали 2 М розчин триметілалюмінія в толуолі (1,3 мл, 2,6 моль). Суміш перемішували при 60°C протягом 2 днів і далі охолоджували у крижаній бані. Потім додавали тартрат калію і натрію у водному розчині (15 мл) і дихлорметан (50 мл). Органічну фазу відокремили і водну екстрагували двічі діхлорметаном. Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, потім концентрували. Далі очищали високоефективною рідинною хроматографією з одержанням 0,22 г (60 % виходу) цільового речовини. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 534,29. <sup>1</sup> НЯМР (CD<sub>3</sub> OD, ppm): δ 9,19 (s, 1H); 8,54 (d, J=5,2 Гц, 1H); 8,50 (d, J=8,4 Гц, 1H); 8,36 (d, J=5,2 Гц, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,67 (d, J=8,4 Гц, 1H); 7,44 (d, J=5,2 Гц, 1H); 7,41 (d, J=8,4 Гц, 1H); 7,32 (d, J=8,4 Гц, 1H); 7,28 (d, J=5,2 Гц, 1H); 7,15 (d, J=8,4 Гц, 1H); 4,18 (m, 2H); 3,01 (m, 1H); 2,90 (m, 1H); 2,80 (m, 2H); 2,72 (m, 2H); 2,60 (m, 1H); 2,37 (m, 1H); 2,22 (s, 3H); 2,16 (m, 1H); 2,14 (s, 6H); 1,95 (m, 1H); 1,62 (m, 1H).

#### Приклад 10

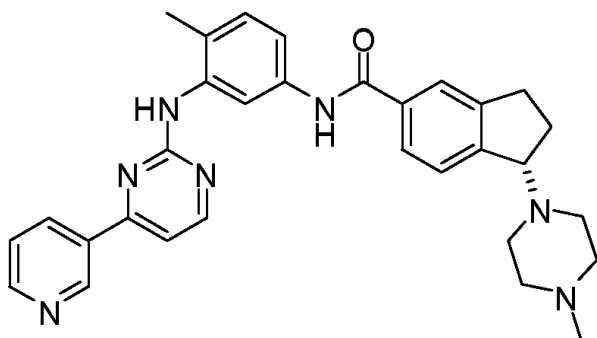
Одержання 1-[(3R)-3-(диметиламіно)пірролідін-1-іл]-N-{4-метил-3-[(4-піридин-3-іл піримідин-2-іл)аміно]феніл}-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксаміду



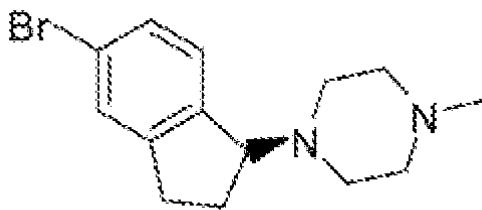
Зазначена сполука одержана способом, описаним в Прикладі 9. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 524,29, <sup>1</sup> НЯМР (CD<sub>3</sub> OD, ppm): δ 9,19 (s, 1H); 8,54 (d, J=5,2 Гц, 1H); 8,50 (d, J=8,8 Гц, 1H); 8,36 (d, J=5,2 Гц, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,6,7 (d, J=7,2 Гц, 1H); 7,44 (d, J=7,2 Гц, 1H); 7,41 (d, J=8,8 Гц, 1H); 7,32 (d, J=7,2 Гц, 1H); 7,28 (d, J=5,2 Гц, 1H); 7,15 (d, J=7,2 Гц, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,02 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,85 (m, 2H); 2,75 (m, 2H); 2,65 (m, 1H); 2,39 (m, 1H); 2,24 (s, 3H); 2,20 (m, 1H); 2,15 (s, 3H); 1,98 (m, 1H); 1,65 (m, 1H).

#### Приклад 11

Одержання (1S)-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксаміду



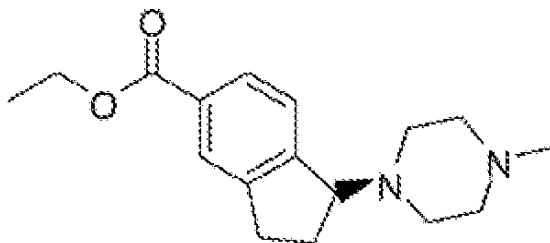
Стадія А: 1 - ((1S)-5-бром-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-4-метилпіперазін



5-бром-1-хлор-2, 3 - дигідро-1 Н-інден (220 г, 950 моль) розчиняли в ацетонітрилі (1 л) і додавали 1-метілпіперазін (150 г, 1500 моль) і карбонат калію (131 г, 950 моль). Суміш перемішували протягом ночі при 60°C. Твердий осад фільтрували, фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті (1 л) і одержаний розчин промивали двічі гідроксидом натрію (2 × 300 мл), потім сольовим розчином тричі (3 × 300 мл), сушили над сульфатом магнію, концентрували і очищали хроматографією на сілікагелевої колонці, використовуючи як елюента 5 % метанол/дихлорметан з одержанням 202 р продукту (вихід 72 %). Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 295,07, 297,07.

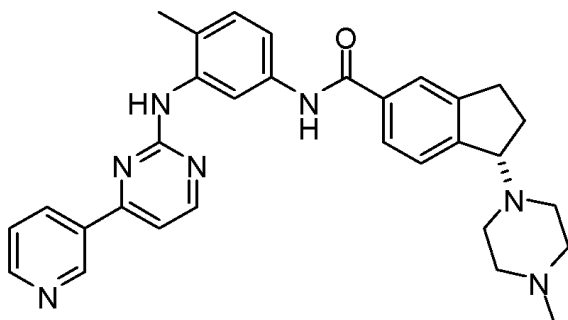
Одержаний продукт (202 г, 684,6 моль) розчиняли в 2000 мл метанолу і далі додавали (1 S) -(+)- 10-камфорсульфонову кислоту (318 г, 1369 моль), потім 4000 мл ізопропанолу. Розчин кип'ятили зі зворотним холодильником при нагріванні протягом 10 хвилин, потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Осад фільтрували. Коли рідина перестала капати, осад промивали ізопропанолом і потім розчиняли в 600 мл метанолу. Далі додавали ізопропанол (1500 мл), розчин нагрівали до кипіння протягом 15 хвилин, і далі перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Осад фільтрували. Коли рідина перестала капати, осад промивали ізопропанолом і потім розчиняли в 1 Н гідроксиді натрію (600 мл). Розчин перемішували протягом 30 хвилин і потім тричі екстрагували етилацетат (3 × 300 мл). Об'єднаний екстракт промивали 1 Н гідроксидом натрію (300 мл) і сольовим розчином (2 × 300 мл), сушили над сульфатом магнію, потім концентрували з одержанням 50 г цільового сполука. Хіральна чистота склала 99,7 %, певна хіральні високоефективної хроматографією. Рентгенівський монокристалічний структурний аналіз цільового сполука показав, що хіральних центр в 1 положенні 2,3-дигідро-1 Н-індена знаходиться в S конфігурації. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 295,07, 297,07.

Стадія В: Етил (1 S) -1 - (4-метілпіперазін-1-іл) -2,3 - дигідро-1 Н-інден-5-карбоксилат



1 - ((1 S)-5-бром-2,3-дигідро-1 Н-інден-1-іл)-4-метілпіперазін (29.6 г, 100 моль) розчиняли в 300 мл етанолу, 30 мл ДМСО і 42 мл триетиламіну. Систему вакуумовані і заповнювали N<sub>2</sub>. Після додавали ацетат паладію (2,4 г, 10 моль) і 1,3-біс (діфенілфосфіно) пропан (3,3 г, 10 моль), систему вакуумовані і заповнювали N<sub>2</sub>. Після ще одного вакуумування суміш перемішували при 90°C протягом 2 днів в атмосфері CO. Далі охолоджували до кімнатної температури, розчин фільтрували за допомогою кизельгуру і потім концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті (500 мл) і одержаний розчин промивали сольовим розчином (3 × 200 мл), сушили над сульфатом магнію, концентрували і потім відділяли хроматографією на сілікагелевої колонці, використовуючи як елюента 50 % етилацетат / 45 % дихлорметан / 5 % триетиламін з одержанням 17,3 г цільового сполука (вихід 60 %). Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 289,18.

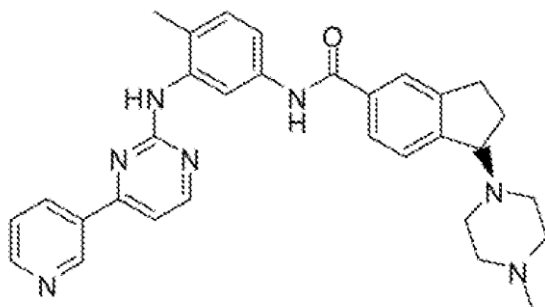
Стадія С: (1S)-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1Н-інден-5-карбоксамід



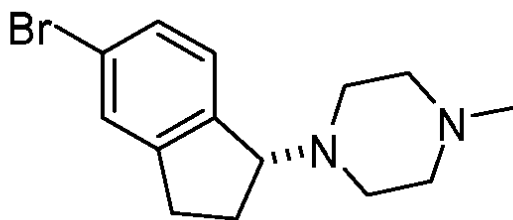
Етил (1S)-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксилат (7,2 г, 25 моль) і 4-метил-N (3) - (4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл) феніл-1,3-діамін (8,3 г, 30 моль) розчиняли в 150 мл толуолу, далі додавали 2 М розчин триметілалюмінія в толуолі (20 мл, 40 моль). Одержаний розчин перемішували протягом ночі при 50 ° С, потім додавали 20 мл 2 М розчину триметілалюмінія в толуолі. Після перемішування при 60 ° С ще протягом 24 годин, розчин охолоджували у крижаній бані і потім додали водний розчин тартрату натрію і калію (200 мл), а потім дихлорметан (300 мл). Органічну фазу двічі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані екстракти промивали двічі сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, і потім концентрували. Далі очищали колоночною хроматографією на силікагелі, як елюента використовуючи 50 % етилацетат/ дихлорметан/ 5-10 % триетиламін з одержанням 7,5 г (вихід 58 %) зазначеного сполука. MS (M+1) = 520,27, <sup>1</sup>НЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ppm): δ 10, 10 (s, 1H); 9,20 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 8,66 (d, J=6,0 Гц, 1H); 8,48 (d, J=6,0 10 Гц, 1H); 8,43 (d, J=8,4 Гц, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,74 (d, J=8,4 Гц, 1H); 7,48 (dd, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,40 (d, J=6,0 Гц, 1H); 7,32 (d, J=8,4 Гц, 1H); 7,18 (d, J=8,4 Гц, 1H); 4,26 (t, J=8,4 Гц, 1H); 2,2-3,0 (m, 10H); 2,20 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 2,02 (m, 2H).

Приклад 12

Одержання (1R)-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксаміду



Стадія А: 1 - ((1R)-5-бром-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-4-метилпіперазін

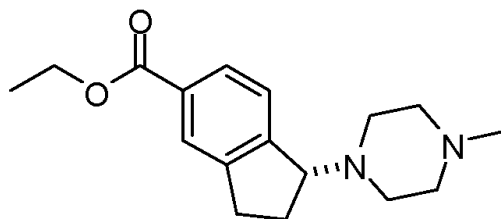


У стадії А Приклад 11 фільтрат метанол/ізопропанол 1 - (5-бром-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-4-метил і (1S)-(+)-10-камфорсульфоновою кислоту концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в 1 л гідроксиду натрію (1 N). Після перемішування протягом 30 хвилин розчин екстрагували етилацетат (3 × 300 мл). Об'єднані екстракти промивали 1 N гідроксидом натрію (300 мл) і сольовим розчином (3 × 300 мл), сушили над сульфатом магнію і далі концентрували з одержанням 140 г (474 моль) 1 - (5-бром-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-4-метилпіперазін, де домінуючим був R-енантіомер. Залишок розчиняли в 1,4 л метанолу, потім додали (1R)-(-)-10-камфорсульфоновою кислоту (220 г, 948 моль) і 2,8 л ізопропанол. Одержаний розчин нагрівали до кипіння протягом 15 хвилин і далі перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Осад фільтрували. Коли рідина перестала капати, осад промивали



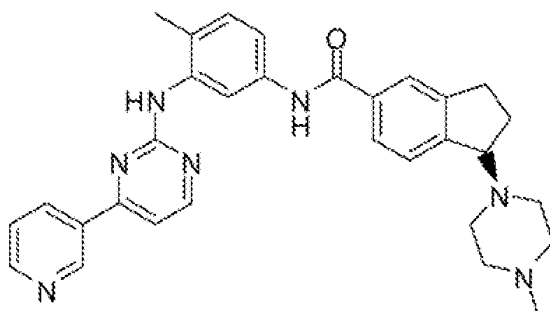
ізопропанолом і розчиняли в 600 мл метанолу. Після додавали ізопропанол (1500 мл), розчин нагрівали до кипіння протягом 15 хвилин і потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Осад фільтрували. Далі після скапівання рідини осад промивали ізопропанолом і потім розчиняли в 800 мл гідроксиду натрію (1 Н). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім екстрагували тричі етилацетат (3 × 300 мл). Об'єднані екстракти промивали 1 Н розчином гідроксиду натрію (500 мл) і сольовим розчином (2 × 400 мл), сушили над сульфатом магнію і потім концентрували з одержанням 60 г бажаного сполука. Хіральна чистота становила 99,8 % за даними хіральні високоефективної рідинної хроматографії. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 295,07, 297,07.

Стадія В: Етил (1R)-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксилат



Виходячи з 1 - ((1R)-5-бром-2,3-дигідро-1 H-інден-1-іл)-4-метилпіперазіна, Дану сполуку одержували згідно способу, описаного на стадії В прикладу 11. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 289,18.

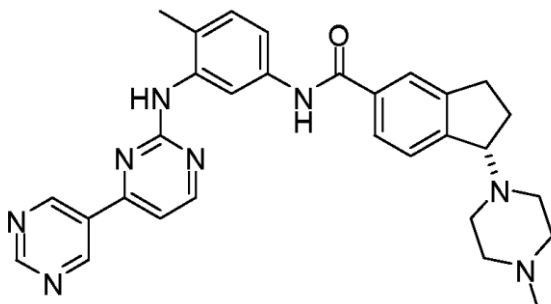
Стадія С: (1R)-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксамід



Дану сполуку одержували конденсацією етил і 4-метил-N (3) - (4-піридин-3-іл)піримідин-2-іл)феніл-1,3-діамина згідно способу, описаного на стадії С прикладу 11. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 520,27.<sup>1</sup> НЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ppm): δ10, 15 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 8,98 (s, 1H); 8,64 (d, J=6,0 Гц, 1H); 8,46 (d, J=6,0 Гц, 1H); 8,42 (d, J=8,4 Гц, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,72 (d, J=9,0 Гц, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,40 (d, J=5,4 Гц, 1H); 7,35 (d, J=8,4 Гц, 1H); 7,18 (d, J=9,0 Гц, 1H); 4,26 (t, J=6,0 Гц, 1H); 2,2-3,0 (m, 10H); 2,20 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 2,3 (m, 2H).

Приклад 13

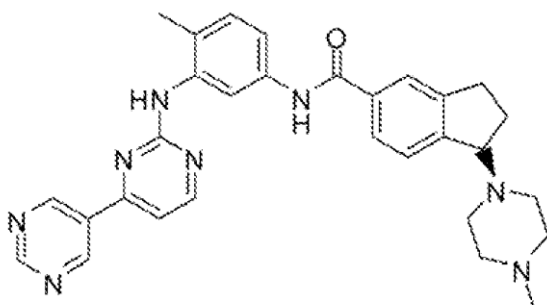
Одержання (1S)-N-[3-(4,5'-біпіридин-2-іл)аміно]-4-метилфеніл]-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксаміду



Дану сполуку одержували конденсацією етил і N-(3) -4,5 '-біпіримідін-2-іл-4-метілфеніл-1,3-діаміну за способом, описаним на стадії С прикладу 11. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 521,27, <sup>1</sup>НЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ppm): δ10, 10 (s, 1H); 9,40 (s, 2H); 9,28 (s, 1H); 9,08 (s, 1H); 8,50 (d, J=4,8 Гц, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,70 (d, J=9,0 Гц, 1H); 7,46 (d, J=4,8 Гц, 1H); 7,42 (d, J=7,8 Гц, 1H); 7,32 (d, J=7,8 Гц, 1H); 7,15 (d, J=9,0 Гц, 1H); 4,25 (t, J=7,8 Гц, 1H); 2,2-2,9 (m, 10H); 2,15 (s, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,0 (m, 2H).

Приклад 14

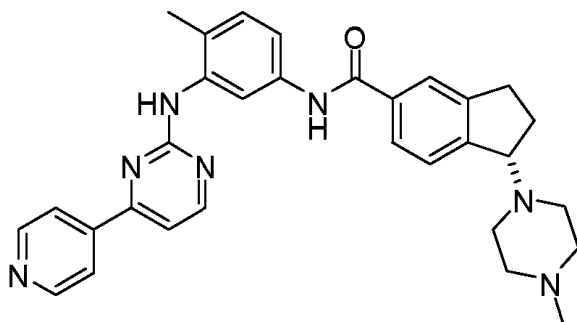
Одержання (1R)-N-[3-(4,5'-біпіримідін-2-иламіно)-4-метилфеніл]-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксаміду



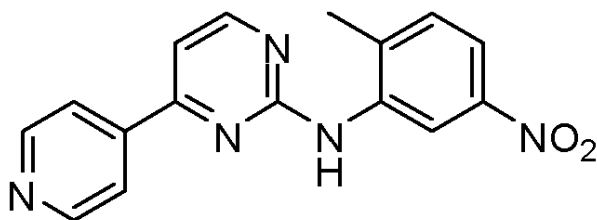
Дану сполуку одержували конденсацією і N-(3) -4,5 '-біпіримідін-2-іл-4-метілфеніл-1,3-діамін, згідно способу, описаного на стадії С прикладу 11. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 521,27, <sup>1</sup>НЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ppm): δ10, 10 (s, 1H); 9,40 (s, 2H); 9,28 (s, 1H); 9,08 (s, 1H); 8,50 (d, J=5,7 Гц, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H); 7,46 (d, J=5,7 Гц, 1H); 7,42 (d, J=8,4 Гц, 1H); 7,32 (d, J=8,40 Гц, 1H); 7,15 (d, J=8,4 Гц, 1H); 4,25 (t, J=7,5 Гц, 1H); 2,2-2,9 (m, 10H); 2,15 (s, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,0 (m, 2H).

Приклад 15

Одержання (1S)-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(4-метил-3-[(4-піридин-4-ілпіримідин-2-іл)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксамід

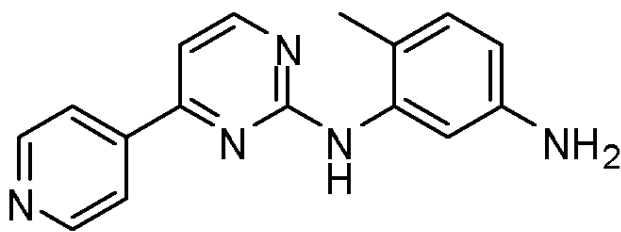


Стадія А: N-(2-метил-5-нітрофеніл)-4-піридин-4-ілпіримідин-2-амін



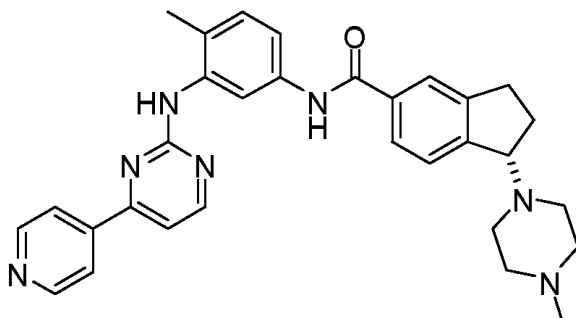
Дану сполуку одержували реакцією конденсації між (2 E)-3-(диметиламіно)-1-піридин-4-ілпроп-2-ен-1-оном і N-(2-метил-5-нітрофеніл) гуанідін нітратом, згідно способу, описаному на Стадії 3 прикладу 8. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 308,11.

Стадія В: 4-метил-N (3) - (4-піридин-4-ілпіримідин-2-іл) бензол-1,3-діамін



Дану сполуку одержували відновленням N-(2-метил-5-нітрофеніл)-4-піридин-4-ілпіримідин-2-аміну згідно способу, описаного на Стадії D прикладу 8. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 278,13.

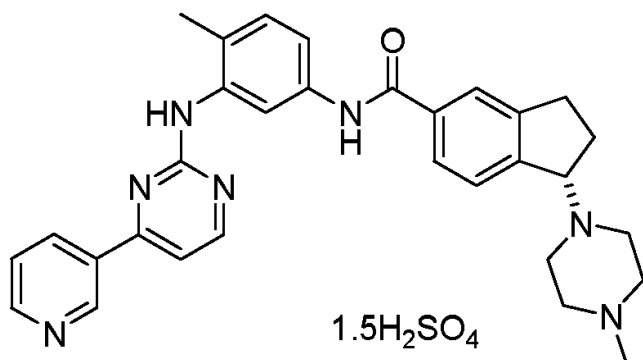
5 Стадія C: феніл) -2,3-дигідро-1 H-інден-5-карбоксамід



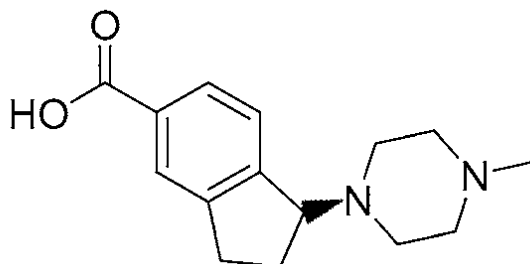
Дану сполуку одержували реакцією конденсації між етил і згідно способу описаному на стадії 3 прикладу 11. Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 520,27, <sup>1</sup>НЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ppm): δ 10,14 (s, 1H); 9,04 (s, 1H); 8,07 (d, J=4,4 Гц, 2H); 8,55 (d, J=4,8 Гц, 1H); 8,06 (s, 1H); 8,04 (d, J=4,4 Гц, 2H); 7,78 (s, 1H); 7,75 (d, J=8,8 Гц, 1H); 7,45 (d, J=7,6 Гц, 1H); 7,44 (d, J=4, 8 Гц, 1H); 7,35 (d, J=7,6 Гц, 1H); 7,18 (d, J=8,8 Гц, 1H); 4,31 (t, J=7,2 Гц, 1H); 2,0-3,0 (m, 10H); 2,19 (s, 3H); 2,12 (s, 3H).

Приклад 16

Одержання (1S)-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксамід сульфату



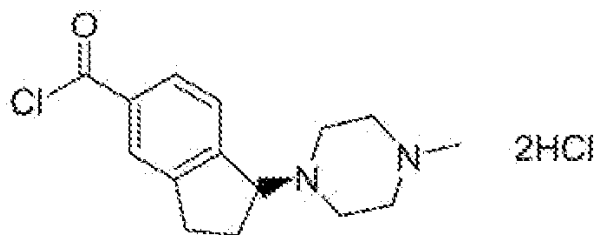
Стадія A: (1 S) -1 - (4-метілпіперазин-1-іл) -2,3-дигідроінден-5-карбонова кислота



У захисній атмосфері N<sub>2</sub>, 1-((1 S)-5-бром-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-4-метілпіперазин (660 г, 2,235 моль) і ТГФ (3,3 л) додавали в 10 л трохгорлую колбу, потім розчин перемішували до повного розчинення. Температуру суміші знижували до -78 ° С в рідкій азотно-ацетонової лазні.

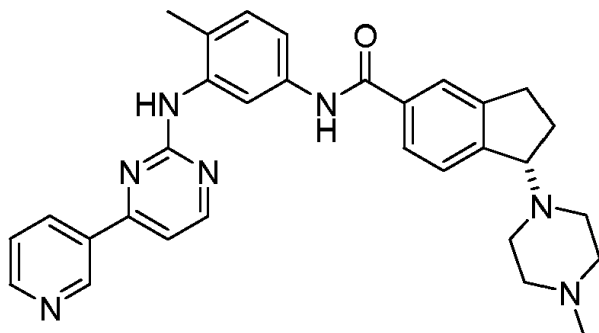
н-Бутиллітій (н-BuLi) (2,5 М в розчині гексану) (1072 мл, 2,682 моль, 1,2-кратний) по краплях додавали до розчину при температурі  $-78^{\circ}\text{C} \sim -82^{\circ}\text{C}$ . Після перемішували протягом 10 хвилин, коли аналіз РХ-МС (Рідинна хроматографія-мас-спектрометрія) показав завершення реакції вихідних речовин, обережно додавали сухий лід (170 г, 3,86 моль, 1,73-надлишок). Розчин далі перемішували протягом 10 хвилин при температурі  $-60^{\circ}\text{C} \sim -75^{\circ}\text{C}$ . Після завершення реакції холодну баню видаляли і додавали водний розчин 2 Н НСІ для регулювання величини рН до значення рН=2. Більшу частину води упаривали на роторному випарнику. Далі суміш сушили протягом ночі при  $50^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$  у вакуумній сушильній печі з одержанням цільового сполука (1289 г, дійсний продукт 583 г забезпечує 100 % вихід). Даний сирий продукт безпосередньо використовували в наступній стадії.

Стадія В: (1S)-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідро-інден-5-карбоніл хлорид гідрохлорид



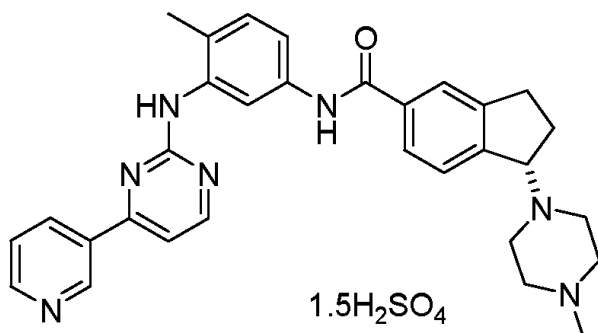
$\text{SOCl}_2$  (2,5 л) додавали в 5 л трохгорлую колбу. кислоту (1289 г, дійсний зміст 583 г, еквівалентно 2,235 моль) додавали партіями протягом 1 години. Розчин нагрівали при кип'ятінні протягом ночі, потім охолоджували до кімнатної температури. Більшу частину  $\text{SOCl}_2$  видаляли за допомогою роторного випарника. Після додавання етилацетату (1,5 л), розчин охолоджували до  $0^{\circ}\text{C}$ , фільтрували з підсмоктуванням з одержанням білого осаду, який потім сушили у вакуумі з одержанням цільового сполука (близько 1325 г, вихід 100 %).

Стадія С: (1S)-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксамід



N-(5-аміно-2-метілфеніл)-4-(3-піридил)-2-амінопіримідин (681 г, 2,46 моль, 1,1-кратний) розчиняли в піридині (3 л). (1S)-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоніл хлорид гідрохлорид (1325 г, дійсний максимальний вміст 626 г, еквівалентно 2,235 моль, 1-кратний) повільно додавали протягом 300 хвилин при перемішуванні. Розчин дуже нагрівався, оскільки реакція протікала досить бурхливо, проте охолодження не вимагалось. Після розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, розчин далі при перемішуванні додавали до водного розчину 2 Н гідроксиду натрію (2 л), відразу ж додавали дихлорметан (2 л). Після перемішування протягом деякого часу розчин переносили в 5 літрову ділільну воронку і відокремлювали шар дихлорметан. Водну фазу екстрагували діхлорметаном (2 × 500 мл). Екстракти об'єднували, сушили над безводним сульфатом магнію, потім концентрували. Залишок розчиняли в діхлорметане, і потім очищали колоночною хроматографією на силікагелі, як елюента використовуючи дихлорметан / 5 % метанол / 1 % триетиламін. Фракції, що містять потрібний продукт, об'єднували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в 1 л теплої етилацетату і після перемішування стали випадати кристали. Осад фільтрували і сушили у вакуумі при  $50^{\circ}\text{C}$  з одержанням цільового продукту (617 г, 53 % загальний вихід трьох стадій). Дані мас-спектроскопії MS (M+1) = 520,27.

Стадія D: (1S)-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксамід сульфат



(248 г, 0,477 моль) розчиняли в етанолі (4,76 л). Після перемішування протягом 20 хвилин розчин фільтрували на фільтрі з відсмоктуванням. Фільтрат додавали в трохгорлу 20 л колбу. Повільно через воронку додавали розчин сірчаної кислоти (46,74 г, 0,477 моль, 1-кратний), розбавлений етанолом (532 мл) при перемішуванні з одержанням жовтуватої суспензії. Потім додавали етанол (9,5 л). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин до тих пір, поки суспензія не набувала молочно-білий колір. Суспензію охолоджували до кімнатної температури, фільтрували на фільтрі з підсмоктуванням, потім сушили з одержанням цільового продукту (183 г, 57,5 %). рН фільтрату переводили в основний (рН ≈ 11) водним розчином NaOH, потім екстрагували діхлорметаном (4×200 мл). Екстракт сушили і концентрували з одержанням (98 г, 39,5 %). Температура плавлення зазначеного продукту: 187~189°C. Елементарний аналіз C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S<sub>1,5</sub>, розрахований значення: С 55,84; Н 5,44; N 14,71; експериментальне значення: С 55,72; Н 5,70; N 14,40.

Регулювання активності протеїнкінази і інгібування проліферації клітин сполуками за винаходом можна виявити за допомогою способів, описаних нижче.

Приклад А: Дослідження ферментативної активності Abl, c-Kit і PDGFR кінази

Активність з'єднань згідно даного винаходу Abl, c-Kit і PDGFR кіназ досліджували Тестом зсуву рухливості (МСП, mobility shift assay). АТФ концентрація вимірювалася для кожної кінази в Км, тобто Abl Км АТФ=12 мкМ, c-Kit Км АТФ=87 мкМ, PDGFR Км АТФ=38 мкМ.

Матеріали: Abl (придбана у компанії Cerna, Lot No.06 CBS-2988C); c-Kit (придбана у компанії BPS, Cat.No.40250, Lot No.1003); PDGFR (придбана у компанії BPS, Cat.No.40263, Lot No.1001); ДМСО (придбана у компанії Sigma, Cat.No. D2650, Lot No. 474382); 96-ямковий культуральний планшет (придбана у компанії Corning, Cat. No.3365, Lot No. 22008026); 384 - ямковий культуральний планшет (придбаний у компанії Corning, Cat.No.3573, Lot No.12608008); Staurosporine (придбаний у компанії Sigma, Cat.No. S4400-1MG, Lot No. 046K4080).

Способи:

1.Одержання кіназного буфера і зупиняє буфера;

(1) Кіназний буфер: 62,5 ММ HEPES, рН 7,5; 0,001875 % Brij-35, 12,5 ММ MgCl<sub>2</sub>, 2,5 ММ DTT (дітіотреїтол);

(2) Роблячий буфер: 100 ММ HEPES, рН 7,5; 0,015 % Brij-35; 0,2 % покривне речовина № 3, 50 ММ EDTA;

(3) Одержання кіназного розчину: кіназний розчин отримували розчиненням кіназ в кіназном буфері, описаному вище. По відношенню до c-Kit кінази попередню активаційну обробку потрібно виконувати наступним чином: 700 нМ c-Kit, 2 vМ АТФ, 4 ММ DTT і 10 ММ MgCl<sub>2</sub> розчиняли в кіназном буфері. Після інкубування при 28 ° С протягом 15 хвилин розчин додавали до кіназному буферу;

(4) Одержання поліпептидного розчину: Поліпептид FAM і АТФ розчиняли в кіназном буфері;

(5) Кіназний розчин переносили в культуральний планшет. Отримані концентрації АТФ в Abl, c-Kit і PDGFR становить 0,45 нМ, 12 нМ, 8 нМ, відповідно;

(6) Поліпептидний розчин переносили в культуральний планшет. Отримані концентрації АТФ в Abl, c-Kit і PDGFR оточенні становили 12 мкМ, 87 мкМ і 38 мкМ, відповідно. Отримані концентрації MgCl<sub>2</sub> у всіх випадках становили 10 мМ;

(7) Суміш в кожній лунці планшета інкубували при 28° С протягом однієї години для Abl, 40 хвилин для c-Kit і 5 годин для PDGFE. Далі для припинення реакції додавали зупиняє буфер;

(8) Дані, зібрані за допомогою устаткування Caliper далі обробили за допомогою програмного забезпечення XLift для розрахунку величин IC<sub>50</sub>.

Необхідні концентрації (IC<sub>50</sub>, нМ) кожного сполука згідно даного винаходу, що призводять до 50 % інгібування, наведено в Таблиці 1. При цьому, для порівняння наведено величини IC<sub>50</sub>,

призводять до інгібування даних трьох кіназ в аналогічних експериментальних умовах у разі іматинібу. Як позитивний контроль в цьому дослідженні використовували стауроспорін.

Таблиця 1

Сполука	IC 50 (Hm)		
	Abl	c-Kit	PDGFR
Приклад 1	5,8	22	17
Приклад 2	2044	1186	233
Приклад 3	6,2	16	12.
Приклад 4	6,3	26	15
Приклад 5	5.4.	23	18
Приклад 6	12.	32	20
Приклад 7	411	529	41
Приклад 8	5,3	32	22
Приклад 9	121	51	15
Приклад 10	70	32	21
Приклад 11	2.2.	8,5	9,6
Приклад 12	256	2251	53
Приклад 13	2.4.	15	13
Приклад 14	266	2260	65
Прикладу 15	23	526	24
Іматиніб	207	703	39
Стауроспорін	162	2,0	0,50

- 5 Як показано в таблиці 1, сполука за винаходом мають дуже високу інгібуючої активністю щодо Abl, c-Kit і PDGFR: величини IC<sub>50</sub> в діапазоні від 2,2 нМ до 2044 нМ при інгібуванні Abl, величини IC<sub>50</sub> в діапазоні від 8,5 нМ до 2260 нМ при інгібуванні c-Kit і величини IC<sub>50</sub> в діапазоні від 9,6 нМ до 233 нМ у разі інгібування PDGFR. За винятком прикладів 2, 7, 12 і 14, сполука за винаходом володіють більшою активністю в порівнянні з іматинібом при інгібуванні трьох кіназ даного типу.

10 Приклад В: Дослідження кіназної активності мутантів Abl і c-Kit

Інгібіторна активність сполук згідно даного винаходу мутантів Abl, c-Kit і PDGFR кіназ визначали в дослідженні мічених ізотопом фосфору АТФ (<sup>33</sup>Р-АТФ).

15 1. Використовуючи свіжоприготований реакційний буфер отримували розчин субстрату: 20 mM HEPES, pH 7,5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EGTA, 0,02 % Brij 35, 0,02 мг / мл BSA, 0,1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 2 mM DTT, 1 % ДМСО. Для c-Kit і c-Kit (V654A), додатково, в буфер додали 2 mM MnCl<sub>2</sub>;

2. До вищевказаного розчину субстрату додавали необхідний кофермент;

3. Додавали кінази і акуратно перемішували;

20 4. Досліджувані сполуки розчиняли в ДМСО, далі додавали вищевказаний кіназний розтвор за допомогою акустичного методу (Echo550, діапазон нанолітри) і інкубували протягом 20 хвилин;

5. Для ініціювання реакції до зазначеного вище реакційного розчину додавали <sup>33</sup>Р-АТФ;

6. Суміш інкубували протягом 2 годин при кімнатній температурі;

7. Активність кіназ визначали фільтрацією-комбінацією;

25 8. Дані обробляли в Excel і вчитали контрольні дані. Для одержання величин IC<sub>50</sub> будували криву за допомогою програмного забезпечення GraphPad Prism.

30 Величини IC<sub>50</sub> сполука за прикладом 11, яке може інгібувати Abl і 7 мутантів, а також c-Kit та 5 мутантів перераховані в Таблиці 2. Також, для порівняння в Таблиці 2 також перераховані величини IC<sub>50</sub> для Нілотиніб, інгібуючої ті ж мутанти в аналогічних експериментальних умовах. Як позитивний контроль в цьому дослідженні використовували стауроспорін.

Таблиця 2

Кіназа	АТФ концентрація (МкМ)	Приклад 11 IC <sub>50</sub> (Hm)	Нілотиніб IC <sub>50</sub> (Hm)	Стауроспорін IC <sub>50</sub> (Hm)
Abl	10	0,21	1,19	14,5
Abl (T315I)	10	14090	> 20000	3,38

Продовження таблиці 2

Кіназа	АТФ концентрація (МкМ)	Приклад 11 IC50 (Нм)	Нілотініб IC50 (Нм)	Стауроспорін IC50 (Нм)
Abl (E225K)	10	3,72	36,3	27,0
Abl (G250E)	10	2,94	24,8	5,68
Abl (H396P)	10	0,38	2,99	9,02
Abl (M351T)	10	0,29	1,89	9,33
Abl (Q252H)	10	0,42	4,66	4,47
Abl (Y253F)	10	0,71	5,13	15,4
c-Kit	30	132	302	8,41
c-Kit (D816H)	30	83,6	574	<1,0
c-Kit (D816V)	30	1738	> 20000	<1,0
c-Kit (T670I)	30	2057	> 20000	2,67
c-Kit (V560G)	30	1,77	16,5	<1,0
c-Kit (V654A)	30	969	13940	1,16

Як показано в Таблиці 2, сполука за прикладом 11 має значну інгібуючу властивість при інгібуванні мутантів Abl і c-Kit в порівнянні з Нілотінібом. Нілотініб (торгова назва Tasigna) має прийнятний ефект при лікуванні пацієнтів, які страждають від лейкемії з несприйнятливістю до Іматинібу (торгова назва Gleevec). Оскільки сполука за прикладом 11 має великим ефектом при інгібуванні мутантів іматинібу в тесті порівняно Нілотінібом, сполука за винаходом дозволять досягти кращих результатів при лікуванні пацієнтів, які страждають від лейкемії з несприйнятливістю до Іматинібу. Мутанти c-Kit широко поширені в гастроінтестинальних стромальних пухлинах, при мастоциті і гострої мієлоїдній лейкемії. Як показано в Таблиці 2, сполука за прикладом 11 має хорошим ефектом при інгібуванні всіх типів c-Kit мутантів. Тому, сполука за винаходом можна застосовувати для лікування гастроінтестинальних стромальних пухлин, при мастоциті і гострої мієлоїдній лейкемії.

#### Приклад С: Дослідження K562 клітин

Інгібіторна активність сполук за винаходом по відношенню до зростання клітин хронічної мієлоїдній лейкемії K562 вивчали люмінесцентним способом CellTiter-Glo.

Матеріали: K562 клітинний штаб (одержаний від ATCC, Cat. No. CCL-243, Lot No.50644810); IMDM (одержаний від Invitrogen, Cat.No. 12440-053); фетальна бичача сироватка (одержаний від Invitrogen, Cat. No.10099141, Lot No.613866); ДМСО (одержаний від Sigma, Cat.No. D2650, Lot No. 077k2357); 96-ямковий культуральний планшет одержаний від Corning, Cat. No. 3903), 15 мл пробірки для центрифугування (отримані від Greiner, Cat. No.0703115, Lot No. 2012-01); набір аналізу життєздатності клітин (CellTiter-Glo) (замовлений у Promega, Cat.No. G7571, Lot No. 256984); стауроспорін (замовлений у Sigma, Cat.No. S4400-1MG, Lot No. 046K4080).

#### Методики:

##### 1. Посів клітинних культур

(1) Одержання повної середовища: Повна середу складалася з ретельно перемішаної суміші 90 % IMDM і 10 % фетальної сироватки;

(2) Відібрали клітинний штаб з хорошим характером росту;

(3) Клітинну суспензію переносили в пробірки для центрифугування з використанням піпетки і далі центрифугували при швидкості 800-1000 об / хв протягом 3-5 хвилин;

(4) Надосадову рідину в пробірці видаляли піпеткою;

(5) У пробірки додали точний обсяг середовища і далі клітини ресуспендували, обережно набираючи розчин у піпетку і випускаючи назад;

(6) Клітини перераховували за допомогою камери для підрахунку клітин крові;

(7) Відрегулювали концентрацію клітинної суспензії до  $4 \times 10^4$  Клітин / мл;

(8) Клітинну суспензію додавали в 96-ямковий культуральний планшет, по 100 мкл в лунку, тобто 4000 клітин в лунку. Планшет інкубували протягом ночі в атмосфері CO<sub>2</sub> в інкубаторі.

##### 2. Одержання і додавання сполука

(1) Сполука розчиняли в ДМСО і потім розбавляли з одержанням 10 різних концентрацій;

(2) 0,5 мкл розчину сполуки переносили в культуральний планшет;

(3) Культуральний планшет інкубували при 37 ° C в інкубаторі протягом 72 годин.

##### 3. Тест та аналіз

(1) інвертований мікроскоп вивчали клітинну морфологію;

(2) в кожному лунку додали 100 мкл реагенту аналізу життєздатності клітин;  
 (3) Планшет струшували протягом 2 хвилин в шейкері, домагаючись клітинного лізису;  
 (4) Для стабілізації сигналу люмінесценції планшет витримували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин;

5 (5) До нижньої частини планшета приєднували білу мембрану, планшет вимірювали за допомогою обладнання Flexstation 3 (люмінесценція, час інтегрування 500 мс);

(6) Результати реєстрували і аналізували.

10 Необхідні концентрації (IC 50, нМ) з'єднань за прикладами 3, 11, 12, 13 і 15 згідно даного винаходу, що призводять до 50 % інгібування показані в Таблиці 3. Крім того, для порівняння в Таблиці 3 наведені IC 50 величини для іматинібу, інгібуючої ріст клітин K562 в аналогічних експериментальних умовах. Як позитивний контроль в цьому дослідженні використовували стауроспорін.

Таблиця 3

Приклад	3	11	12.	13	15	Іматиніб	Стауроспорін
IC50 (нМ)	12.	3.2.	208	2.2.	35	206	139

15 Як видно з Таблиці 3, сполука за прикладами 3, 11, 12, 13 і 15 мають дуже високу інгібуючу активність щодо росту клітин хронічної мієлоїдної лейкемії K562. За винятком прикладу 12, концентрації (IC50, нМ) з'єднань за прикладом 3, 11, 13 і 15 призводять до 50 % інгібування швидкості росту клітин K562 істотно нижче концентрацій іматинібу ( $p \leq 0,05$ ). Сполука за прикладом 12 була оптичним енантіомером сполуки прикладу 11. Хоча його інгібуюча активність на ріст клітин K562 була в 65-раз нижче сполуки за прикладом 11, воно було більш ефективним в порівнянні з іматинібом. Можна припустити, що сполуки згідно даного винаходу можна використовувати для ефективного лікування хронічної мієлоїдної лейкемії.

Приклад D: Дослідження клітинних штамів K562, KU812, MEG-01, Kasumi-1 і Sup-B15

25 У цьому винаході також тестували інгібиторну активність сполук згідно даного винаходу щодо росту клітин хронічної мієлоїдної лейкемії K562, KU812, MEG-01, клітин гострої мієлоїдної лейкемії Kasumi-1 і клітин гострої лімфатичної лейкемії Sup-B15.

30 Матеріали: Спектрофотометр SpectraMAX Plus для вимірювання мікропланшетів, моделі 3011 (поставляється Molecular Devices Corp, California, USA); Інкубатор CO<sub>2</sub> з водяною сорочкою (поставляється Thermo, USA); інвертований мікроскоп Chongguang XDS-1B (Chongqing Optical & Electrical Instrument Co., Ltd., Chongqing, China); порошковий водний реагент CellTiter 96® MTS (поставляється Promega, Cat.No. G1112); феназін метасульфат (ФМС) (поставляється Sigma, Product No. P9625); RPMI1640 (поставляється GIBCO, USA, Cat. No. 31800-022); IMDM (поставляється GIBCO, USA, Cat.No. 12200-036); фетальна теляча сироватка (FBS) (поставляється GIBCO, USA, Cat. No. FCS100).

35 Способи:

1. Одержання досліджуваного розчину

(1) Одержання розчину ФМС: ФМС розчинили в фосфатно-сольовий буфер Дюльбекко (DPBS), отримавши концентрацію 0,92 г/мл. Далі розчин фільтрували і поміщали в стерильний і світлонепроникний контейнер;

40 (2) Одержання розчину MTS: а) 21 мл DPBS додавали в світлонепроникний контейнер б) 42 мг порошку MTS зважували і далі додавали до DPBS; в) перераховані вище компоненти перемішували за допомогою електромагнітної мішалки до повного розчинення порошку г) вимірювали величину pH. Переважно рівень pH повинен знаходитися в діапазоні від 6,0 до 6,5. Якщо pH буде вище 6,5, його слід довести до 6,5 за допомогою 1 Н HCl; д) розчин фільтрували і поміщали в стерильний світлонепроникний контейнер;

45 (3) Одержання суміші MTS/ФМС: а) 2 мл розчину переносили в пробірку, б) 100 мкл розчину ФМС додавали в пробірку; с) пробірку акуратно струшували, щоб перемішати розчин.

2. Посів клітинних культур

50 (1) Підрахунок клітин виконували за допомогою камери підрахунку клітин крові після росту клітин до певного розміру;

(2) Концентрацію клітин ставили рівною до  $2,78 \times 10^4$  клітин/мл середовищем RPMI1640, що містить 10 % FBS (K562, KU812, MEG-01 або Kasumi-1 клітки) або середу IMDM, що містять 0,05 ММ 2-меркаптоетанолом і 20 % ФБС (Sup-B15 клітини);

55 (3) 180 мкл клітинної суспензії додавали в кожен лунку 96-лункового культурального планшета з одержанням кінцевої щільності клітин  $5 \times 10^3$  березня на лунку.

3. Одержання і додавання сполук



(1) Досліджувані сполуки розчиняли в ДМСО і потім розбавляли з одержанням 10 різних концентрацій;

(2) 20 мкл розчину кожної концентрації переносили в кожну лунку, вже містить клітинну суспензію (по 3 лунки для кожної концентрації);

5 (3) Планшети інкубували протягом 72 годин при 37°C, 5 % CO<sub>2</sub> і 95 % вологості.

4. Тестування та аналіз

(1) 40 мкл розчину MTS / ФМС переносили за допомогою піпетки в кожну лунку, що містить 200 мкл середовища з одержанням загального розчину 240 мкл на кожну клітинку;

(2) Планшет інкубували протягом 1-4 годин при 37°C, 5 % CO<sub>2</sub> і 95 % вологості;

10 (3) Реєстрували абсорбцію при довжині хвилі 490 нм за допомогою SpectraMax Plus;

(4) IC50 величини розраховували за допомогою 5 версії програмного забезпечення GraphPad Prism.

У Таблиці 4 наведені концентрації сполуки за прикладом 16 (IC50, нМ), необхідні для 50 % інгібування K562, KU812, MEG-01, Kasumi-1 і Sup-B 15 клітинних штамів. Крім того, для порівняння також наведена інгібуюча активність іматинібу і Нілотиніба в аналогічних експериментальних умовах. Як позитивний контроль використовували стауроспорін.

Таблиця 4

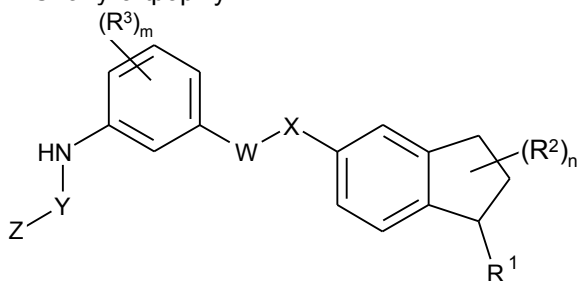
Клітинний штам	IC50 (нМ)			
	приклад 16	Іматиніб	Нілотиніб	Стауроспорін
K562	0,25	121	6,26	71,5
KU812	0,024	51,4	2,10	9,57
MEG-01	0,085	19,3	1,65	8,97
Kasumi-1	11,2	297	22,3	1,04
Sup-B15	39,6	382	135	6,84

20 Як видно з Таблиці 4, сполука за прикладом 16 проявляє дуже високу інгібуючу активність по відношенню до зростання клітинних штамів хронічної мієлоїдної лейкемії K562, KU812 і MEG-01, клітинних штамів гострої мієлоїдної лейкемії Kasumi-1, а також клітинних штамів гострої лімфатичної лейкемії Sup-B 15. Величини IC50 для даної сполуки варіювали від 0,024 нМ до 39,6 нМ. Крім того, активність сполуки за прикладом 16 при інгібуванні росту даних клітинних штамів була набагато вище іматинібу або Нілотиніба. Дані результати дозволяють припустити,

25 що сполуки згідно даного винаходу можна використовувати для ефективного лікування хронічної мієлоїдної лейкемії, гострої мієлоїдної лейкемії і гострої лімфатичної лейкемії. Незважаючи на те, що даний винахід описано разом з ілюстративними втіленнями, фахівцям даної галузі техніки будуть зрозумілі можливі різні модифікації і відхилення, що не приводять до зміни обсягу і цілей цього винаходу. Слід розуміти, що винахід не обмежена ілюстративними прикладами, наведеними в даному документі.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

### 1. Сполука формули I



Формула I

або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій:

R<sup>1</sup> є насиченою циклічною аміногрупою, що являє собою 5- або 6-членне кільце і може бути необов'язково заміщена одним R<sup>1a</sup>;

R<sup>1a</sup> є H, C<sub>1-6</sub>алкілом, C<sub>1-6</sub>гідроксіалкілом; NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C(O)R<sup>d</sup>;

R<sup>2</sup> є H;

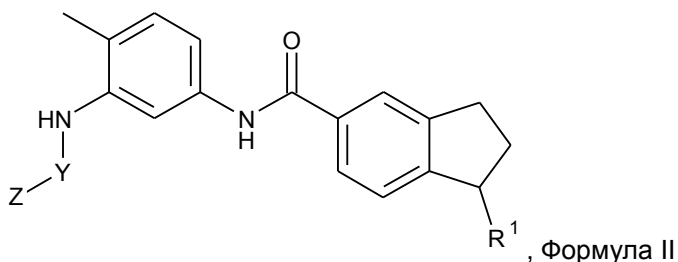
R<sup>3</sup> є C<sub>1-6</sub>алкілом;

WX є амідним зв'язком;

Y є піримідилом;

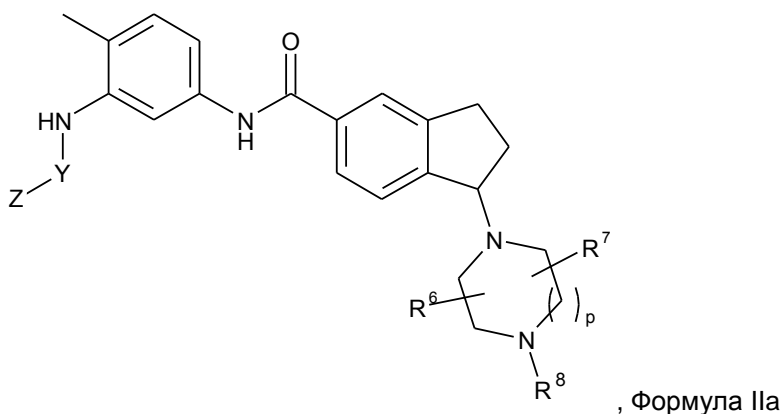
Z є піридилом або піримідилом;  
 $R^b$ ,  $R^c$  і  $R^d$  є  $C_{1-6}$ алкілом;  
 $n$  є нуль;  
 $m$  є один.

5 2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 формули II:



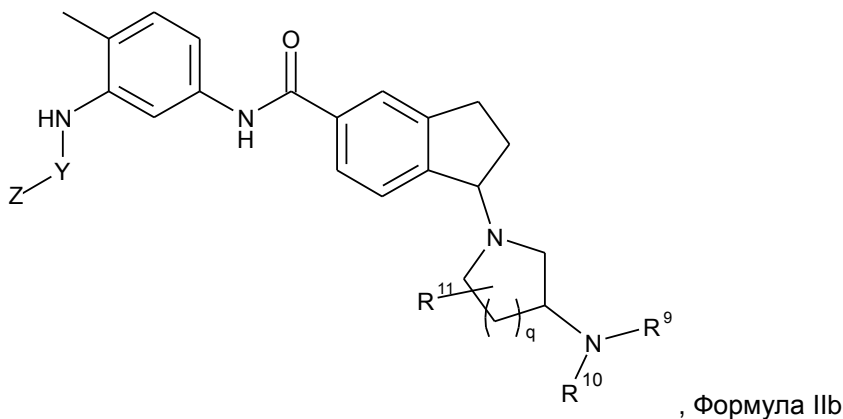
в якій  $R^1$  визначено в п. 1

3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1, 2 формули IIa:



10 в якій:  
 $R^6$  і  $R^7$  незалежно вибирають з H,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ гідроксіалкілу або  $C_{1-6}$ ціаноалкілу;  
 $R^8$  є H,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{2-6}$ гідроксіалкілом,  $C_{1-6}$ ціаноалкілом або  $C(O)R^d$ ;  
 $Y$  визначено в п. 1;  
 $Z$  визначено в п. 1;  
15  $R^d$  визначено в п. 1;  
 $p$  є один.

4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1, 2 формули IIb:



20 в якій:  
 $R^9$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з  $C_{1-6}$ алкілу;  
 $R^{11}$  є H,  $NR^bR^c$ ,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ гідроксіалкілом або  $C_{1-6}$ ціаноалкілом;  
 $Y$  визначено в п. 1;  
 $Z$  визначено в п. 1;  
 $R^b$ ,  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибирають з  $C_{1-6}$ алкілу;  
25  $q$  є один.

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пунктів пп. 1-4, де сполуку вибирають з групи, що складається з:

- 1-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксаміду;  
трет-бутил-4-{5-[(4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)аміно]феніл)аміно]карбоніл}-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл}піперазин-1-карбоксилату;
- 5 N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)аміно]феніл)-1-піперазин-1-іл-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксаміду;  
1-(4-етилпіперазин-1-іл)-N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксаміду;  
1-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксаміду;
- 10 1-[4-(2-гідроксietил)піперазин-1-іл]-N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксаміду;  
1-[4-ацетилпіперазин-1-іл]-N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксаміду;
- 15 N-[3-(4,5'-біпіримідин-2-іламіно)-4-метилфеніл]-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксаміду;  
1-[(3S)-3-(диметиламіно)піролідин-1-іл]-N-{4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)аміно]феніл}-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксаміду;  
1-[(3R)-3-(диметиламіно)піролідин-1-іл]-N-{4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)аміно]феніл}-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксаміду;
- 20 (1S)-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксаміду;  
(1R)-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксаміду;
- 25 (1S)-N-[3-(4,5'-біпіримідин-2-іламіно)-4-метилфеніл]-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксаміду;  
(1R)-N-[3-(4,5'-біпіримідин-2-іламіно)-4-метилфеніл]-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксаміду;  
(1S)-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(4-метил-3-[(4-піридин-4-ілпіримідин-2-іл)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксаміду і
- 30 (1S)-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(4-метил-3-[(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)аміно]феніл)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбоксамідсульфату.
6. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-5, а також щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.
- 35 7. Спосіб лікування захворювання або розладу, пов'язаного з активністю протеїнкінази у пацієнта, за яким пацієнту вводять ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-5.
8. Спосіб за п. 7, в якому зазначені протеїнкінази вибирають з Abl, Bcr-Abl, c-Kit і PDGFR.
9. Спосіб за п. 8, в якому зазначені протеїнкінази є мутантними кіназами, вибраними з мутантних Abl-кіназ, мутантних Bcr-Abl-кіназ, мутантних c-Kit-кіназ або мутантних PDGFR-кіназ.
- 40 10. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-5 у виробництві лікарських препаратів для лікування розладів або захворювань, де зазначені захворювання або розлади пов'язані з активністю протеїнкінази або порушенням проліферації клітин.
- 45 11. Застосування за п. 10, де зазначені розлади або захворювання, пов'язані з протеїнкіназами, вибирають з раку, запалення, автоімунного захворювання, розладів метаболізму, інфекцій, розладів центральної нервової системи або серцево-судинного захворювання.
12. Застосування за п. 10, де зазначені захворювання або розлади, пов'язані з порушенням клітинної проліферації, являють собою різні види раку.
- 50 13. Застосування за п. 12, де зазначені захворювання або розлади вибирають з лейкемії, мієлопроліферативного синдрому, гематозу, гастроінтестинальних стромальних пухлин, раку товстої кишки, раку грудей, раку шлунка, оофороми, раку шийки матки, раку легень, раку нирок, раку простати, раку сечового міхура, раку підшлункової залози, нейробластоми, пухлини тучних клітин, пухлини мозку, герміноми, меланому, злоякісних утворень або саркоми, такої як вибухаюча дерматофібросаркома.
- 55 14. Застосування за п. 11, де зазначені захворювання або розлади вибирають з аутоімунних, запальних захворювань.
15. Застосування за п. 14, де зазначені захворювання або розлади вибирають з діабету, дерматиту, ревматоїдного артриту, алергічного риніту, астми, анкілозуючого спондиліту, псоріазу або хвороби Крона.
- 60

16. Застосування за п. 11, де зазначені захворювання або розлади вибирають з ангіогенезу або фіброзу.
17. Застосування за п. 16, де зазначені захворювання або розлади вибирають з атероматозу, стенозу кровоносної судини, легеневої гіпертензії, захворювання сітківки, легеневого проміжного фіброзу, цирозу печінки, склеродермії, гломерулосклерозу або фіброзу міокарда.
- 5

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601