



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95632 (13) C2

(51) МПК (2011.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 1/00
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/00
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 15/06 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 17/00
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

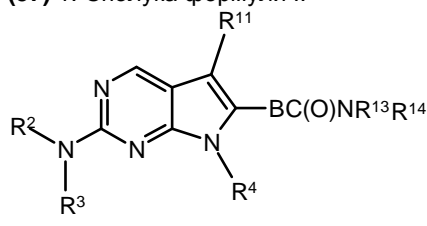
(54) ПІРОЛОПІРИМІДИНИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

1

(21) a200813340
(22) 24.05.2007
(24) 25.08.2011
(86) PCT/US2007/069595, 24.05.2007
(31) 60/808,605
(32) 26.05.2006
(33) US
(46) 25.08.2011, Бюл.№ 16, 2011 р.
(72) БРЕЙН КРИСТОФЕР ТОМАС, GB/US, ТОМА ГЕБХАРД, DE/DE, САНГ МУ ДЖІ, KR/US
(73) НОВАРТИС АГ, CH, АСТЕКС ТЕРЕПЬЮТИКС ЛТД, GB
(56) WO 2005/023761 A2
WO 2005/080393 A1
WO 2005/107760 A1
WO 03/074530 A1
WO 2006/045828 A1
Choi Ha-Soon et al: Design and synthesis of 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines as focal adhesion kinase inhibitors Part I Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, 16(8), 2173-2176
Gaulon C. et al: A General and Facile Route to New Trisubstituted Purin-8-ones Synthesis, 2005, vol.13, p.2227-2233
WO 2006/074985 A1
WO 2006/076595 A1
WO 2006/091737 A1
WO 2006/091737 A1

2

JP 2006/241089 A
Moriarty K. et al: The synthesis and SAR of 2-amino-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines: a new class of Aurora-A kinase inhibitors Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, vol.16, p. 5778-5783
(57) 1. Сполука формули I:



або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, у якій:
R² і R³ незалежно вибирають з групи, що включає водень, гідроксигрупу, C₁-C₃-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, гетероцикліл, арил, гетероарил, заміщений C₁-C₃-алкіл, заміщений C₃-C₈-циклоалкіл, заміщений гетероцикліл, заміщений арил та заміщений гетероарил;
R⁴ вибирають з групи, що включає водень, C₁-C₈-алкіл, заміщений C₁-C₈-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, заміщений C₃-C₈-циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил та заміщений гетероарил;
R¹¹ являє собою водень або C₁-C₃-алкіл;

(13) C2

(11) 95632

(19) UA

В являє собою зв'язок, C₁-C₃-алкіл або розгалужений C₁-C₃-алкіл;

R¹³ і R¹⁴ незалежно вибирають з групи, що включає водень, C₁-C₃-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, гетероцикліл, арил, гетероарил, заміщений алкіл, заміщений циклоалкіл, заміщений гетероцикліл, заміщений арил та заміщений гетероарил.

2. Сполука за п. 1, у якій R⁴ являє собою розгалужений або лінійний C₁-C₅-алкіл, де розгалужена C₁-C₅-алкільна група може включати один або більшу кількість гетероатомів та/або заміщена одним або більшою кількістю гетероатомів, атомів галогенів, C₃-C₈-циклоалкільних груп, заміщених C₃-C₈-циклоалкільних груп, C₃-C₈-гетероциклільних груп, арильних груп, гетероарильних груп, заміщених арильних груп або заміщених гетероарильних груп.

3. Сполука за п. 1, у якій R⁴ вибирають з групи, що включає водень, C₁-C₈-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, C₃-C₈-заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил та заміщений гетероарил.

4. Сполука за п. 3, у якій R⁴ являє собою розгалужений або лінійний C₁-C₅-алкіл, де розгалужена C₁-C₅-алкільна група може включати один або більшу кількість гетероатомів та/або заміщена одним або більшою кількістю гетероатомів, атомів галогенів, C₃-C₈-циклоалкільних груп, заміщених C₃-C₈-циклоалкільних груп, C₃-C₈-гетероциклільних груп, арильних груп, гетероарильних груп, заміщених арильних груп або заміщених гетероарильних груп.

5. Сполука за п. 1, у якій R⁴ вибирають з групи, що включає водень, розгалужений C₁-C₅-алкіл, розга-

лужений C₁-C₅-алкіл, заміщений фенілом, та C₃-C₆-циклоалкіл.

6. Сполука за п. 1, у якій R⁴ являє собою C(H)(CH₂CH₃)₂, C(H)(CH₂CH₃)Ph, CH₂CH₃, циклопропіл, цикlopентил або циклогексил.

7. Сполука за п. 1, у якій R² являє собою H.

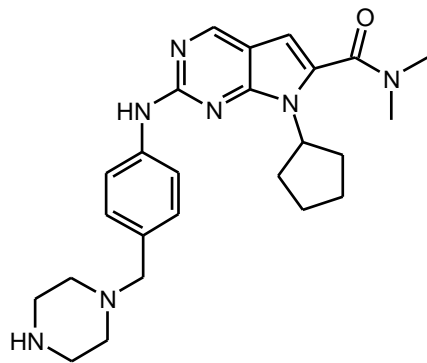
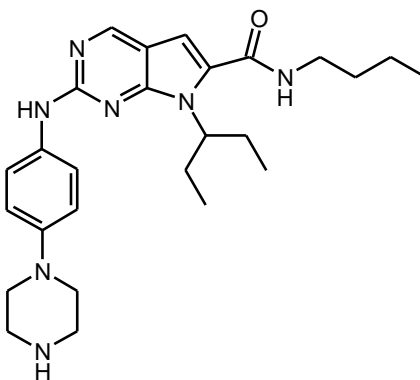
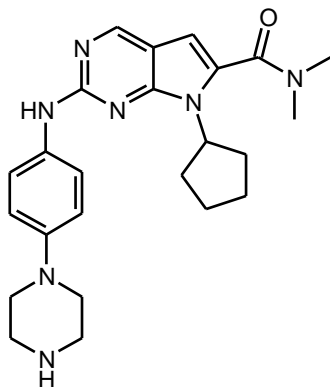
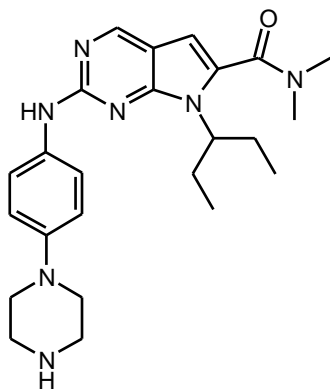
8. Сполука за п. 1, у якій R³ являє собою арильну групу, яка додатково незалежно один або більшу кількість разів заміщена галогеном, C₁-C₄-алкоксигрупою, R¹⁵-аміном, R¹⁵-гетероциклілом або R¹⁵-гетероарилом, де R¹⁵ являє собою зв'язок, C(O), N(H)C(O), N(H)SO₂, OC(O) або (CH₂)₁₋₄, де група (CH₂)₁₋₄ може включати O, N(CH₃) або N(H).

9. Сполука за п. 8, у якій арильною групою є феніл.

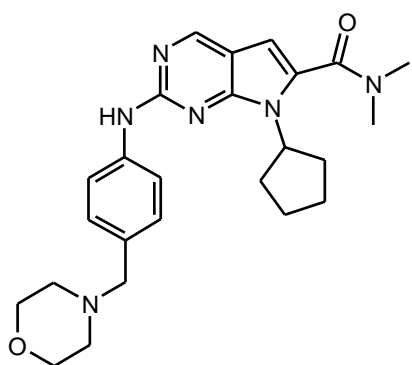
10. Сполука за п. 9, у якій фенільна група незалежно один або більшу кількість разів заміщена фтором, метоксигрупою, діетиламіном, R¹⁵-піперазинілом, R¹⁵-морфолінілом, R¹⁵-піперидинілом, R¹⁵-триазолілом, R¹⁵-фенілом, R¹⁵-піридинілом, R¹⁵-індазолілом, R¹⁵-піролідинілом або R¹⁵-імідазолілом, де піперазинільна, морфолінільна, піперидинільна, триазолільна, фенільна, піридинільна, індазолільна, піролідинільна або імідазолільна групи можуть бути додатково заміщені C₁-C₄-алкілом, C(O)C₁-C₄-алкілом, S(O)₂C₁-C₄-алкілом, OH, C(O)(CH₂)₁₋₃CN або N(H)C(O)C₁-C₄-алкілом.

11. Сполука за п. 9, у якій фенільна група заміщена N(H)C(O)арилом, C(O)N(H)C₁-C₄-алкілом, C(O)N(C₁-C₄-алкілом)₂ або C(O)N(H)C₃-C₆-циклоалкілом.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, яка вибрана з групи, що включає:

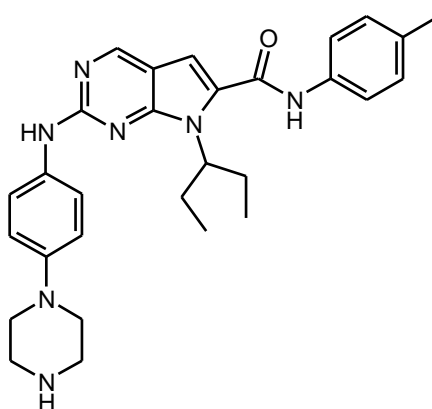
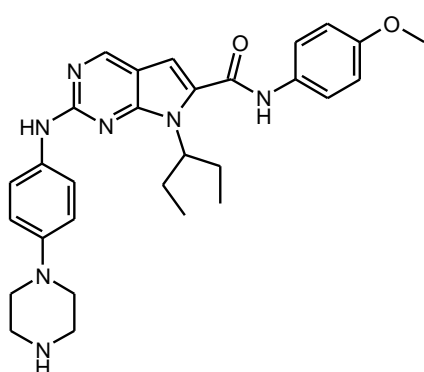
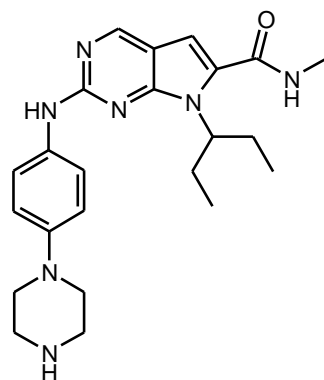
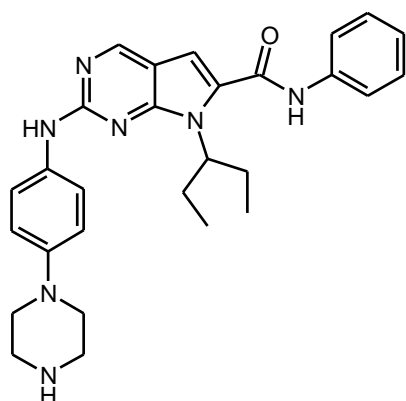
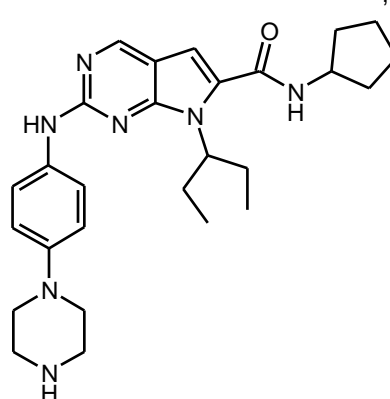
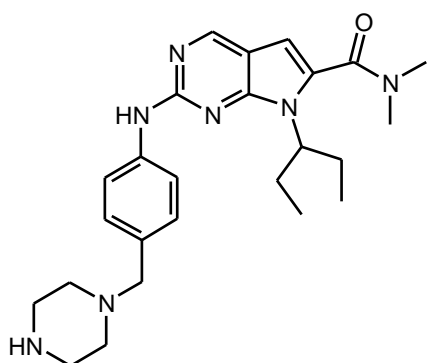
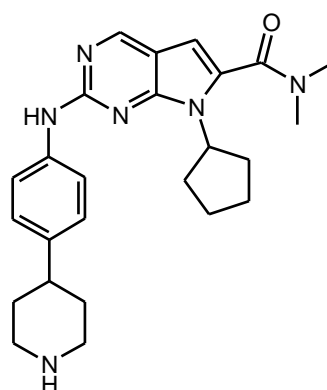


5

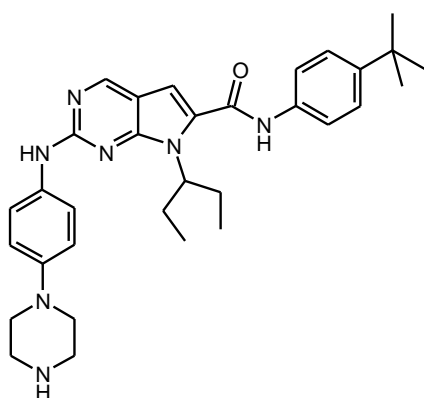


95632

6

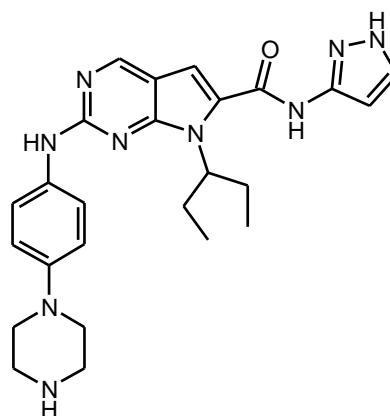
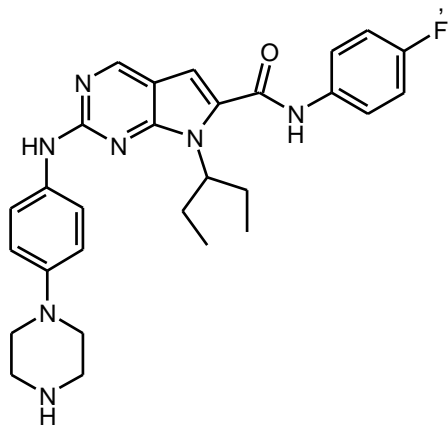
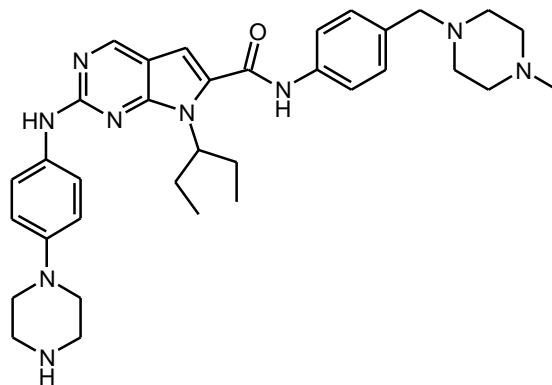
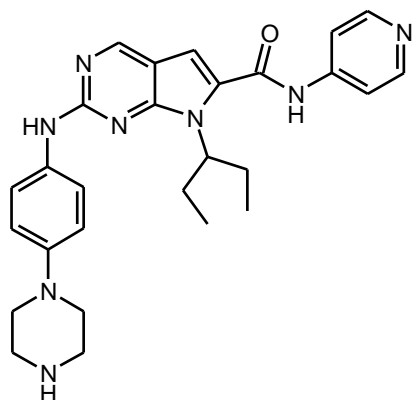
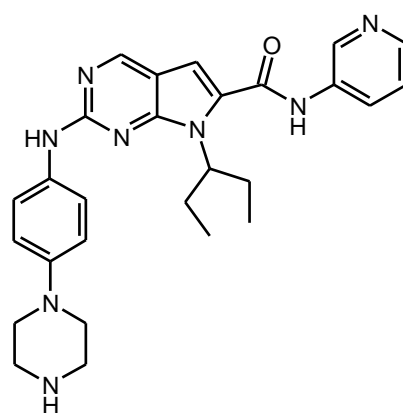
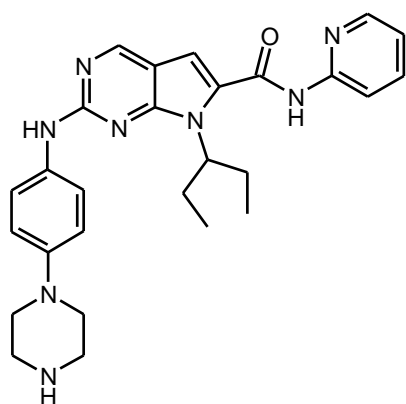
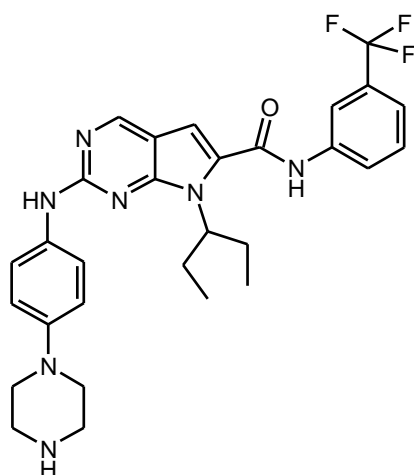


7

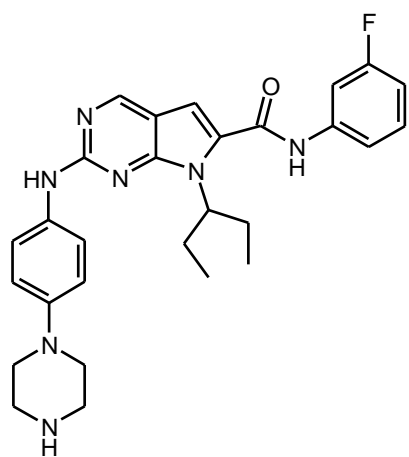


95632

8

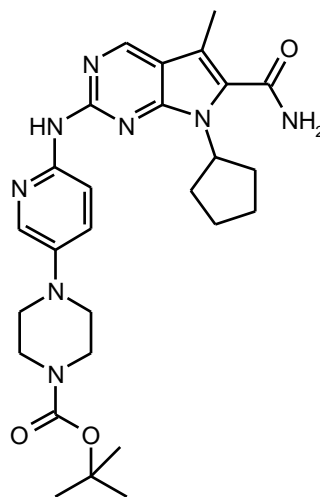
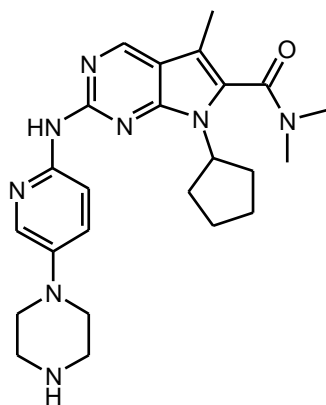
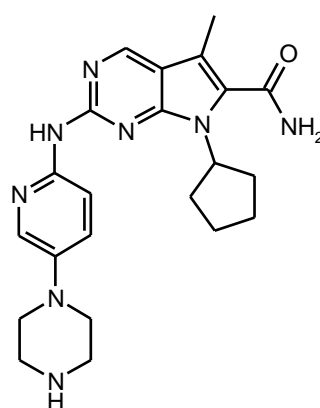
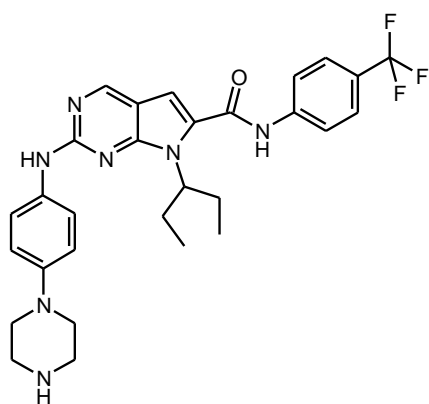
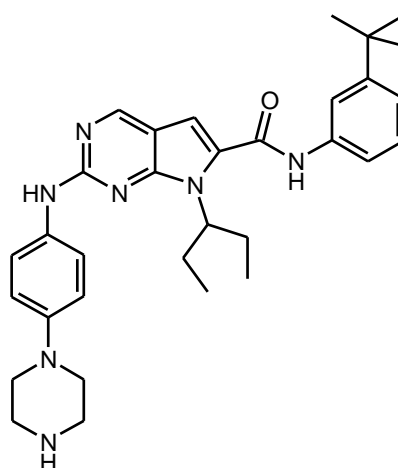


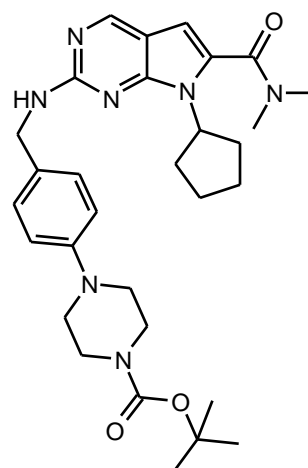
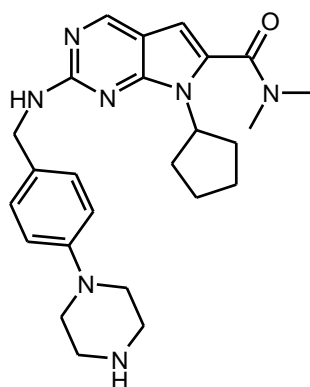
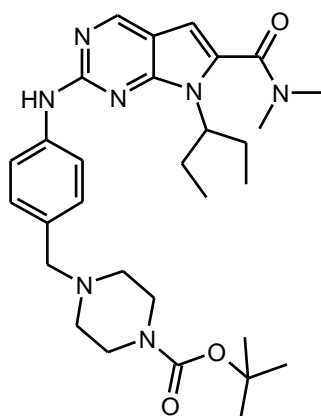
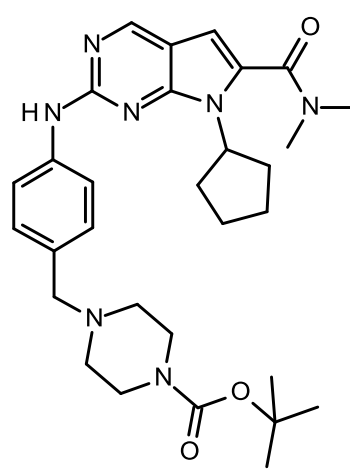
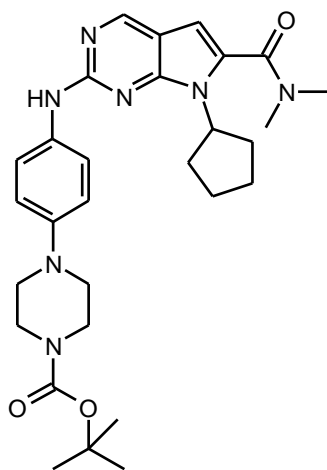
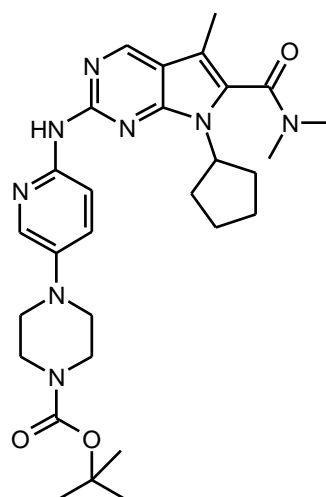
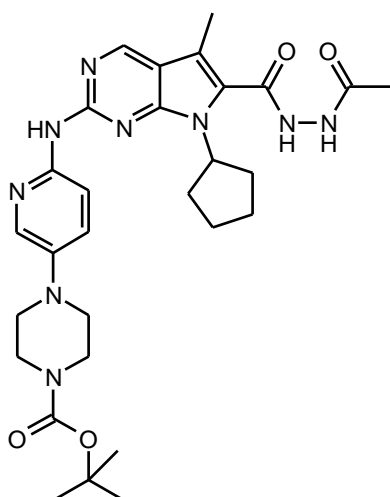
9



95632

10





13. Спосіб лікування порушення, пов'язаного з протеїнкіназою, за яким ссавцю, який потребує лікування, вводять сполуку за будь-яким з пп. 1-12.

14. Спосіб за п. 13, у якому порушення, пов'язане з протеїнкіназою, являє собою рак, вибраний з групи, що включає рак сечового міхура, голови та шиї, молочної залози, шлунка, яєчника, товстої кишки, легені, головного мозку, гортані, лімфати-

чної системи, сечостатевого тракту, шлунково-кишкового тракту, передміхурової залози, кісток, дрібноклітинний рак кісток, гліому, колоректальний рак та рак підшлункової залози.

15. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-12 разом з фармацевтично прийнятним носієм та необов'язково іншими терапевтичними агентами.

16. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-12 або її сіль, пристосована для одночасного або послідовного введення з протизапальним, антипроліферативним, хіміотерапевтичним засобом, імунодепресантом, протираковим, цитотоксичним засобом або інгібітором кінази, відмінним від сполуки за будь-яким з пп. 1-12 або її солі.

17. Фармацевтична композиція за п. 15, у якій сполука за будь-яким з пп. 1-12 або її сіль, пристосована для одночасного або послідовного введення з одним або більшою кількістю наступних засобів, вибраних з групи, яка включає: інгібітор РТК, циклоспорин А, CTLA4-Ig, антитіла, вибрані з групи, що включає анти-ICAM-3, анти-IL-2 рецептора, анти-CD45RB, анти-CD2, анти-CD3, анти-CD4, анти-CD80, анти-CD86 та моноклональне антитіло ОКТ3, засоби, що блокують взаємодії між CD40 та gp39, білки злиття, утворені з CD40 та gp39, інгібітори NF-капа В функції, нестероїдні

протизапальні лікарські засоби, стероїди, сполуки золота, антипроліферативні засоби, FK506, мікофенолятмофетил, цитотоксичні лікарські засоби, інгібітори TNF- α , анти-TNF антитіла або розчинний рецептор TNF, рапаміцин, лефлунімід, інгібітори циклооксигенази-2, паклітаксел, цисплатин, карбоплатин, доксорубіцин, карміноміцин, даунорубіцин, аміноптерин, метотрексат, метоптерин, мітоміцин С, ектеїнасцидин 743, порфіроміцин, 5-фторурацил, 6-меркаптопурин, гемцитабін, цитозинарабінозид, подофілотоксин, етопозид, етопозидфосфат, теніпозид, мелфалан, вінбластин, вінкрестин, лейрозидин, епотилон, віндезин, лейрозин або їх похідні.

18. Упаковка, що містить модулюючу протеїнкіназну сполуку за будь-яким з пп. 1-12 та інструкцію по застосуванню ефективної кількості модулюючої протеїнкіназної сполуки для лікування порушення, пов'язаного з протеїнкіназою.

В останні роки пошуку нових терапевтичних засобів значно сприяло краще вивчення структури ферментів та інших біомолекул, пов'язаних із захворюваннями. Одним важливим класом ферментів, що виявився об'єктом численних досліджень, є протеїнкінази.

Протеїнкінази являють собою велику групу структурно споріднених ферментів, які забезпечують регулювання різних процесів передачі сигналів у клітині. (Hardie, G. and Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, Calif.: 1995). Через збереження своєї структури та каталітичної дії, передбачається, що протеїнкінази утворилися із загального анцестрального гену. Майже всі кінази включають подібний каталітичний домен, що містить 250-300 амінокислот. Кінази можна розділити на групи відповідно до субстратів, яких вони фосфорилують (наприклад, протеїнтирозин, протеїнсерін/треонін, ліпіди тощо). Ідентифіковано групи послідовностей, які звичайно відповідають кожній із цих груп кіназ (див., наприклад, Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596; Knighton et al., Science 1991, 253, 407-414; Hiles et al., Cell 1992, 70, 419-429; Kunz et al., Cell 1993, 73, 585-596; Garcia-Bustos et al., EMBO J. 1994, 13, 2352-2361).

Звичайно протеїнкінази опосередковують внутрішньоклітинні сигнали шляхом впливу на перенос фосфорильних груп від нуклеозидтрифосфату до акцепторного білку, що бере участь у шляху передачі сигналу. Ці акти фосфорилування виступають як молекулярні перемикачі, які можуть модулювати або регулювати біологічні функції цільового білку. Ці акти фосфорилування в остаточному підсумку ініціюються у відповідь на різні внутрішньоклітинні та інші впливи. Приклади таких впливів включають сигнали викликаних навколишнім середовищем та хімічними стресами (наприклад, осмотичного шоку, теплового шоку, ультрафіолетового випромінювання, бактеріального ендотоксину та H₂O₂), цитокінів (наприклад,

інтерлейкіну-1 (IL-1) та фактору α некрозу пухлини (TNF- α)) та факторів росту (наприклад, колонієутворюючого гранулоцитарно-моноцитарно-макрофагального фактору (GM-CSF) та фактору росту фібробластів (FGF)). Позаклітинні впливи можуть впливати на один або більшу кількість клітинних відповідей, пов'язаних з ростом, міграцією, диференціацією клітин, секрецією гормонів, активацією факторів транскрипції, скороченням м'язів, метаболізмом глюкози, регулювання синтезу білку та регулювання клітинного циклу.

Багато захворювань пов'язані з аномальними відповідями клітин, викликаними опосередковуваними протеїнкіназою проявами, описаними вище. Ці захворювання включають, але не обмежуються тільки ними, аутоімунні захворювання, запальні захворювання, захворювання кістки, метаболічні захворювання, неврологічні та нейродегенеративні захворювання, рак, серцево-судинні захворювання, алергії та астму, хворобу Альцгеймера, та пов'язані з гормонами захворювання. У зв'язку із цим у медичній хімії вживали значних зусиль щодо пошуку інгібіторів протеїнкінази, які ефективні як лікарські засоби.

Кінази Janus (JAK) являють собою групу тирозинкіназ, що включає JAK1, JAK2, JAK3 та TYK2. Кінази JAK відіграють критично важливу роль у передачі сигналів цитокінів. Розташовані в прямому напрямку субстрати кіназ групи JAK включають білки, що передають сигнали, та білки, що активують транскрипцію (STAT). Передача сигналів JAK/STAT бере участь у опосередкуванні багатьох аномальних імунних відповідей, таких як алергії, астма, аутоімунні захворювання, такі як відторгнення трансплантату, ревматоїдний артрит, бічний аміотрофічний склероз та розсіяний склероз, а також із солідних злоякісних захворюваннях та злоякісних захворюваннях крові, таких як лейкози та лімфоми. Фармацевтичний вплив на шлях JAK/STAT висвітлено в огляді [Frank Mol. Med. 5:

432-456 (1999) & Seidel, et al, *Oncogene* 19: 2645-2656 (2000)].

JAK1, JAK2 та TYK2 експресуються повсюдно, тоді як JAK3 експресується переважно в гематопоетичних клітинах. JAK3 зв'язуються тільки з гамма-ланцюгом загального цитокінового рецептору (γ_c) та активуються за допомогою IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, та IL-15. У дійсності, показано, що проліферація та життєздатність мастоцитів мишей, індукована за допомогою IL-4 та IL-9, залежить від передачі сигналів JAK3- та γ_c [Suzuki et al, *Blood* 96: 2172-2180 (2000)].

Зшивка високоафінних рецепторів імуноглобуліну (Ig) Е сенсibilізованих мастоцитів приводить до вивільнення протизапальних медіаторів, включаючи цілий ряд вазоактивних цитокінів, що приводить до гострих алергійних реакцій або негайних (типу I) реакцій гіперчутливості [Gordon et al, *Nature* 346: 274-276 (1990) & Galli, N. *Engl. J. Med.*, 328: 257-265 (1993)]. За допомогою досліджень *in vitro* та *in vivo* встановлена критично важлива роль JAK3 для відповідей опосередковуваних рецептором Ig мастоцитів [Malaviya, et al, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257: 807-813 (1999)]. Крім того, виявлене попередження реакцій гіперчутливості типу I, включаючи анафілаксію, опосередковувану активацією мастоцитів шляхом інгібування JAK3 [Malaviya et al, *J. Biol. Chem.* 274: 27028-27038 (1999)].

Також показано, що група тирозинкіназ JAK бере участь у пригніченні імунної відповіді та приживленні алотрансплантату [Kirken, *Transpl. Proc.* 33: 3268-3270 (2001)], ревматоїдному артриті [Muller-Ladner, et al., *J. Immunol.* 164: 3894-3901 (2000)], спадковому бічному аміотрофічному склерозі [Trieu, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 267: 22-25 (2000)] та лейкозі [Sudbeck, et al., *Clin. Cancer Res.* 5: 1569-1582 (1999)].

Ініціювання, прогресування та завершення клітинного циклу у ссавців регулюється різними комплексами циклін-залежної кінази (CDK), які є критично важливими для росту клітин. Ці комплекси включають щонайменше каталітичну (сама CDK) та регуляторну (циклін) субодиниці. Деякі з комплексів, найбільш важливих для регуляції клітинного циклу, включають циклін А (CDK1, що також позначають, як cdc2 та CDK2), циклін В1-В3 (CDK1) та циклін D1-D3 (CDK2, CDK4, CDK5, CDK6), циклін Е (CDK2). Кожний із цих комплексів бере участь у конкретній фазі клітинного циклу. Однак не всі представники групи CDK беруть участь тільки у регулюванні клітинного циклу. Так CDK 7, 8, та 9 беруть участь у регуляції транскрипції та CDK5 бере участь у нейронній та секреторній функції клітини.

Активність CDK регулюється після трансляції за допомогою тимчасових асоціацій з іншими білками та за допомогою зміни їхнього положення в клітині. Розвиток пухлини тісно пов'язаний з генетичною зміною та порушенням регуляції CDK та їхніх регуляторів та це показує, що інгібітори CDK можуть бути корисними протираковими лікарськими засобами. І дійсно, отримані раніше результати показують, що клітини, що змінилися, та нормальні клітини відрізняються за їхньою потребою, напри-

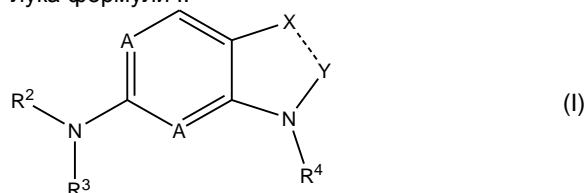
клад, у цикліні А/CDK2, та що можна розробити нові протипухлинні засоби, що не проявляють звичайної токсичності стосовно реципієнта, що спостерігається у звичайних цитотоксичних та цитостатичних лікарських засобів. Хоча інгібування пов'язаних із клітинним циклом CDK прямо відноситься, наприклад, до застосування в онкології, до неї може не відноситися інгібування CDK, що регулюють РНК-полімеразу. З іншого боку, інгібування функції CDK9/циклін Т недавно було пов'язане з попередженням реплікації ВІЛ (вірус імунodefіциту людини) та дослідження нових біологічних характеристик CDK продовжує сприяти появі нових терапевтичних показань для інгібіторів CDK (Sausville, E. A. *Trends Molec. Med.* 2002, 8, S32-S37).

Функцією CDK є фосфорилування та тим самим активація або дезактивація деяких білків, включаючи наприклад, білки ретинобластоми, ламіни, гістон H1 та компоненти мітотичного веретена. Каталітична стадія, опосередковувана за допомогою CDK, включає реакції переносу фосфорвмісних груп від АТФ (аденозинтрифосфат) до макромолекулярного ферменту субстрату. Виявлено, що деякі групи сполук (огляд наведений, наприклад, у публікації Fischer, P. M. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* 2001, 4, 623-634) мають антипроліферативну здатність внаслідок CDK-специфічного антагонізму до АТФ.

Таким чином, постійно необхідно проводити пошук нових лікарських засобів для лікування захворювань людей. Відповідно до цього необхідні нові інгібітори протеїнкіназ, таких як Jak1, Jak2 та Jak3, а також CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 та CDK9.

Короткий опис суті винаходу

Необхідні нові засоби та методики лікування порушень, пов'язаних із протеїнкіназою. Також необхідні нові сполуки, застосовні для усунення, попередження або полегшення одного або більшої кількості симптомів раку, відторгнення трансплантатів та аутоімунних захворювань. Крім того, необхідні способи модулювання активності протеїнкіназ, таких як Jak1, Jak2 та Jak3, а також CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 та CDK9, з використанням сполук, запропонованих у даному винаході. Одним об'єктом даного винаходу є сполука формули I:



В одному об'єкті даного винаходу протеїнкіназа являє собою протеїнтірозинкіназу. В одному варіанті здійснення протеїнкіназу вибирають із групи, що включає abl, ATK, ber-abl, Blk, Brk, Btk, c-fms, e-kit, c-met, c-src, CDK, cRaf1, CSFIR, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFR1, 25 FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK, Gst-Flkl, Hck, Her-2, Her-4, IGF-IR, INS-R, Jak, JNK, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PANHER, PDGFR, PLK, PKC, PYK2, Raf, Rho, ros,

SRC, t'ell t'e2, TRK, TYK2, UL97, VEGFR, Yes, та Zap70. В іншому варіанті здійснення протеїнкіназу вибирають із групи, що включає CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 та CDK9. В ще одному варіанті здійснення протеїнкіназу вибирають із групи, що включає Jak1, Jak2 та Jak3. В ще одному варіанті здійснення протеїнкіназу вибирають із групи, що включає Jak3 та CDK4.

В іншому об'єкті даного винаходу протеїнкіназа знаходиться в культурі клітин. В ще одному об'єкті протеїнкіназа знаходиться у ссавці.

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб лікування порушення, пов'язаного з протеїнкіназою, який включає введення суб'єкту, який цього потребує, фармацевтично прийнятної кількості сполуки формули I, таким чином, що піддається лікуванню порушення, пов'язане з протеїнкіназою. В одному варіанті здійснення протеїнкіназу вибирають з групи, що включає CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, Jak1, Jak2 та Jak3. В кращому варіанті здійснення протеїнкіназу вибирають з групи, що включає Jak3 та CDK4.

В іншому варіанті здійснення порушення, пов'язане з протеїнкіназою, вибирають з групи, що включає проліферативні порушення кровеносних судин, фіброзні порушення, проліферативні порушення мезангіальних клітин, порушення метаболізму, алергії, астму, тромбоз, захворювання нервової системи та рак.

В іншому варіанті здійснення порушення, пов'язане з протеїнкіназою, являє собою рак. В ще одному варіанті здійснення рак вибирають з групи, що включає рак молочної залози, шлунку, яєчників, товстої кишки, легень, головного мозку, гортані, лімфатичної системи, сечостатевого тракту (включаючи сечового міхура та передміхурової залози), яєчників, шлунку, кістки та підшлункової залози.

В іншому варіанті здійснення порушення, пов'язане з протеїнкіназою, вибирають з групи, що включає відторгнення трансплантату органу, ксенотрансплантацію, вовчак, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, псоріаз, діабет типу 1 та ускладнення при діабеті, рак, астму, atopічний дерматит, аутоімунні порушення щитовидної залози, виразковий коліт, хворобу Крона, хворобу Альцгеймера та лейкоз.

В ще одному варіанті здійснення захворювання вибирають з групи, що включає імунну відповідь, аутоімунне захворювання, нейродегенеративне захворювання та солідне та гематологічне злоякісне новоутворення. В ще одному варіанті здійснення захворювання вибирають з групи, що включає алергічну реакцію та реакцію гіперчутливості типу I, астму, реакцію "трансплантат проти хазяїна", ревматоїдний артрит, бічний аміотрофічний склероз, розсіяний склероз, спадковий бічний аміотрофічний склероз, лейкоз та лімфому.

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб лікування аутоімунного захворювання, у якому лікування включає введення суб'єкту, який цього потребує, фармацевтично прийнятної кількості сполуки формули I, таким чином, що піддається лікуванню аутоімунне захворювання. В одному варіанті здійснення аутоімунне захворювання ви-

бирають з групи, що включає аутоімунну гемолітичну анемію, аутоімунну тромбоцитопенію немовлят, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, аутоімунну цитопенію, гемолітичну анемію, антифосфоліпідний синдром, дерматит, алергічний енцефаломієліт, міокардит, рецидивуючу поліхондрію, ревматичний порок серця, гломеруло-нефрит, розсіяний склероз, неврит, увеїт, офтальміт, поліендокринні синдроми, пурпуру, хворобу Рейтера, синдром негнучкої людини, аутоімунне запалення легень, аутизм, синдром Гійєна - Барре, цукровий інсулінозалежний діабет, аутоімунне запалення ока, аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз, системний червоний вовчак, синдром Гудпасчера, пемфігоїд, аутоімунні реакції рецептору, аутоімунну гемолітичну анемію, аутоімунну тромбоцитопенічну пурпуру, ревматоїдний артрит, змішане захворювання сполучної тканини, поліміозит/дерматоміозит, перніціозну анемію, ідіопатичну Аддисонову хворобу, безпліддя, гломеруло-нефрит, булезний пемфігоїд, синдром Шегрена, цукровий діабет, адренергічну резистентність до лікарського засобу, хронічний активний гепатит, первинний біліарний цироз, вітіліго, васкуліт, стан після інфаркту міокарда, післякардіотомний синдром, уртикарію, atopічний дерматит, астму, запальні міопатії, хронічний активний гепатит, первинний біліарний цироз та алергічні захворювання, що опосередковуються Т-клітинами.

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб лікування відторгнення трансплантату, у якому лікування включає введення суб'єктові, який цього потребує, фармацевтично прийнятної кількості сполуки формули I, таким чином, що піддається лікуванню відторгнення трансплантату. В одному варіанті здійснення відторгнення трансплантату вибирають із групи, що включає реакцію "трансплантат проти хазяїна", відторгнення, пов'язане із ксенотрансплантацією, відторгнення, пов'язане з трансплантацією органу, відторгнення, пов'язане з невідкладною трансплантацією, відторгнення гетеротрансплантату або гомотрансплантату та ішемічне або реперфузійне ураження, що виникає при трансплантації органу.

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб лікування раку, що включає введення суб'єктові, який цього потребує, фармацевтично прийнятної кількості сполуки формули I, таким чином, що піддається лікуванню ракове захворювання або порушення. В одному варіанті здійснення рак вибирають із групи, що включає рак сечового міхура, голови та шиї, молочної залози, шлунку, яєчників, товстої кишки, легень, головного мозку, гортані, лімфатичної системи, сечостатевого тракту, шлунково-кишкового тракту, яєчників, передміхурової залози, шлунку, кістки, дрібноклітинний рак легень, гліому, колоректальний рак та рак підшлункової залози.

В іншому об'єкті даного винаходу сполуку формули I або її сіль вводять одночасно або послідовно із протизапальним, антипроліферативним, хіміотерапевтичним засобом, імунодепресантом, протираковим, цитотоксичним засобом або інгібітором, які не є сполукою формули I або її сіллю. В одному варіанті здійснення сполуку формули I або

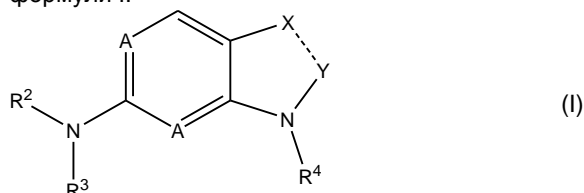
її сіль вводять одночасно або послідовно з одним або більшою кількістю наступних засобів: інгібітор РТК, циклоспорин А, CTLA4-Ig, антитіла, вибрані із групи, що включає анти-ICAM-3, анти-IL-2 рецептору, анти-CD45RB, анти-CD2, анти-CD3, анти-CD4, анти-CD80, анти-CD86 та моноклональні антитіла OKT3, засоби, що блокують взаємодії між CD40 та gp39, білки злиття, утворені з CD40 та gp39, інгібітори NF-капа В функції, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, стероїди, сполуки золота, антипроліферативні засоби, FK506, мікофенолят мофетил, цитотоксичні лікарські засоби, інгібітори TNF- α , анти-TNF антитіла або розчинний рецептор TNF, рапаміцин, лефлунімід, інгібітори циклооксигенази-2, паклітаксел, цисплатин, карбоплатин, доксорубіцин, карміноміцин, даунорубіцин, аміноптерин, метотрексат, метоптерин, мітоміцин С, ектеїнасцидин 743, порфіроміцин, 5-фторурацил, 6-меркаптопурин, гемцитабін, цитозинарабінозид, подофіллотоксин, етопозид, етопозидфосфат, теніпозид, мелфалан, вінбластин, вінкристин, лейрозицин, епотилон, віндезин, лейрозин або їх похідні.

Іншим об'єктом даного винаходу є заправковий засіб для лікування порушення, пов'язаного із протеїнкіназою, що включає модулюючу протеїнкіназу сполуку формули I, заправкову разом з інструкціями із застосування ефективної кількості модулюючої протеїнкіназу сполуки, призначеної для лікування порушення, пов'язаного із протеїнкіназою.

Детальний опис винаходу

Даний винахід відноситься до сполук, наприклад, піролопиримідинів, та до їх проміжних продуктів, а також до фармацевтичних композицій, що містять сполуки, призначених для застосування для лікування порушень, пов'язаних із протеїнкіназою. Даний винахід також відноситься до сполук, запропонованих у даному винаході, або до їх композицій, як модуляторів Jak1, Jak2 та Jak3, а також CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 та CDK9. Даний винахід також відноситься до способів комбінованої терапії для інгібування активності протеїнкінази в клітинах або для усунення, попередження або полегшення одного або більшої кількості симптомів раку, відторгнення трансплантатів та аутоімунних захворювань у пацієнтів із застосуванням сполук, запропонованих у даному винаході, або фармацевтичних композицій, або їх наборів.

Одним об'єктом даного винаходу є сполуки формули I:



або їх фармацевтично прийнятна сіль або сольват, у якій:

штрихова лінія позначає простий або подвійний зв'язок;

А являє собою N або CR⁵, де R⁵ являє собою водень або C₁-C₃-алкіл;

R² та R³ всі незалежно вибирають з групи, що включає водень, гідроксигрупу, C₁-C₃-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, гетероцикліл, арил, гетероарил, заміщений C₁-C₃-алкіл, заміщений C₃-C₈-циклоалкіл, заміщений гетероцикліл, заміщений арил та заміщений гетероарил;

R⁴ вибирають з групи, що включає водень, C₁-C₈-алкіл, заміщений C₁-C₈-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, заміщений C₃-C₈-циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил та заміщений гетероарил;

якщо зв'язок між X та Y являє собою простий зв'язок, X являє собою CR⁶R⁷, NR⁸ або C=O та Y являє собою CR⁹R¹⁰ або C=O;

якщо зв'язок між X та Y являє собою подвійний зв'язок, X являє собою N або CR¹¹ та Y являє собою CR¹²;

у якій R⁶ та R⁷ всі незалежно вибирають з групи, що включає арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, водень, C₁-C₃-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, гетероцикліл, заміщений алкіл, заміщений циклоалкіл та заміщений гетероцикліл;

R⁸ являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₃-C₈-циклоалкіл;

R⁹ та R¹⁰ всі незалежно являють собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₃-C₈-циклоалкіл;

R¹¹ та R¹² всі незалежно вибирають з групи, що включає галоген, водень, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-алкоксигрупу, CN, C=NOH, C=NOCH₃, C(O)H, C(O)C₁-C₃-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, гетероцикліл, арил, гетероарил, заміщений C₁-C₃-алкіл, заміщений C₃-C₈-циклоалкіл, заміщений гетероцикліл, заміщений арил, заміщений гетероарил, -BNR¹³R¹⁴, -BOR¹³, -BC(O)R¹³, -BC(O)OR¹³, -BC(O)NR¹³R¹⁴; де В являє собою зв'язок, C₁-C₃-алкіл або розгалужений C₁-C₃-алкіл; де R¹³ та R¹⁴ всі незалежно вибирають з групи, що включає водень, C₁-C₃-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, гетероцикліл, арил, гетероарил, заміщений алкіл, заміщений циклоалкіл, заміщений гетероцикліл, заміщений арил та заміщений гетероарил.

В одному варіанті здійснення R⁴ являє собою розгалужений або лінійний C₁-C₅-алкіл, де розгалужена C₁-C₅-алкільна група може включати один або більшу кількість гетероатомів та/або заміщена одним або більшою кількістю гетероатомів, атомів галогенів, C₃-C₈-циклоалкільних груп, заміщених C₃-C₈-циклоалкільних груп, C₃-C₈-гетероциклільних груп, арильних груп, гетероарильних груп, заміщених арильних груп або заміщених гетероарильних груп.

В іншому варіанті здійснення R¹² не являє собою водень, R⁴ вибирають з групи, що включає водень, C₁-C₈-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, C₃-C₈-заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил та заміщений гетероарил.

В ще одному варіанті здійснення R¹² не являє собою водень, R⁴ являє собою розгалужений або лінійний C₁-C₅-алкіл, де розгалужена C₁-C₅-алкільна група може включати один або більшу кількість гетероатомів та/або заміщена одним або більшою кількістю гетероатомів, атомів галогенів, C₃-C₈-циклоалкільних груп, заміщених C₃-C₈-циклоалкільних груп, C₃-C₈-гетероциклільних груп, арильних груп, гетероарильних груп, заміщених арильних груп або заміщених гетероарильних груп.

арильних груп або заміщених гетероарильних груп.

В ще одному варіанті здійснення А являє собою N.

В іншому варіанті здійснення R⁴ вибирають з групи, що включає водень, розгалужений C₁-C₅-алкіл, розгалужений C₁-C₅-алкіл, заміщений фенілом, та C₃-C₆-циклоалкіл.

В ще одному варіанті здійснення R⁴ являє собою C(H)(CH₂CH₃)₂, C(H)(CH₂CH₃)Ph, CH₂CH₃, циклопропіл, циклопентил або циклогексил.

В ще одному варіанті здійснення штрихова лінія являє собою простий зв'язок, X являє собою CH₂, C(C₁-C₃-алкіл)₂ або N(C₁-C₃-алкіл) та Y являє собою C=O. В іншому варіанті здійснення X являє собою CH₂ або C(CH₃)₂ та Y являє собою C=O. В ще одному варіанті здійснення штрихова лінія являє собою подвійний зв'язок, X являє собою CH, N, C-C(O)C₁-C₃-алкіл або C-(C₁-C₃-алкіл) та Y являє собою CH, C-CHO, C-C₁-C₃-алкіл, C-C₁-C₃-алкоксигрупу, C-C(O)C₁-C₃-алкіл, C-C=NOH або C-C=NOCH₃.

В іншому варіанті здійснення R² являє собою H.

В ще одному варіанті здійснення R³ являє собою арильну групу, яка додатково незалежно один або більшу кількість раз заміщена галогеном, C₁-C₄-алкоксигрупою, R¹⁵-аміном, R¹⁵-гетероциклілом або R¹⁵-гетероариліом, де R¹⁵ являє собою зв'язок, C(O), N(H)C(O), N(H)SO₂, OC(O) або (CH₂)₁₋₄, де група (CH₂)₁₋₄ може включати O, N(CH₃) або N(H).

В ще одному варіанті здійснення арильною групою є феніл.

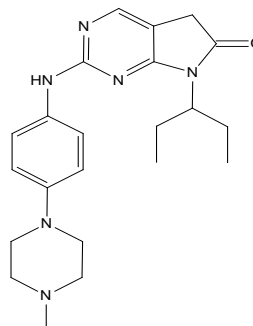
В іншому варіанті здійснення фенільна група незалежно може містити один або більшу кількість наступних замісників: фтор, метоксигрупу, діетиламін, R¹⁵-піперазиніл, R¹⁵-морфолініл, R¹⁵-піперидиніл, R¹⁵-триазоліл, R¹⁵-феніл, R¹⁵-піридиніл, R¹⁵-піперазиніл, R¹⁵-індазоліл, R¹⁵-піролідиніл або R¹⁵-імідазоліл, де піперазинільна, морфолінільна, піперидинільна, триазолільна, фенільна, піридинільна, піперазинільна, індазолільна, піролідинільна або імідазолільна групи можуть додатково містити як замісники C₁-C₄-алкіл, C(O)C₁-C₄-алкіл, S(O)₂C₁-C₄-алкіл, OH, C(O)(CH₂)₁₋₃CN або N(H)C(O)C₁-C₄-алкіл.

В ще одному варіанті здійснення фенільна група містить як замісники N(H)C(O)арил, C(O)N(H)C₁-C₄-алкіл, C(O)N(C₁-C₄-алкіл)₂ або C(O)N(H)C₃-C₆-циклоалкіл.

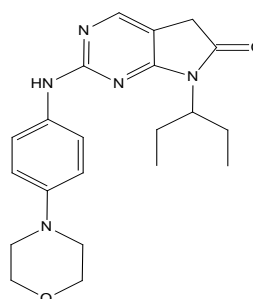
Кращі варіанти здійснення сполуки формули I (включаючи її фармацевтично прийнятні солі, а також енантіомери, стереоізомери, поворотні ізомери, таутомери, діастереоізомери, атропоізомери або рацемати) приведені нижче в таблиці А, таблиці В, таблиці С та таблиці D та також розглядаються, як "сполуки, запропоновані в даному винаході". Сполуки, запропоновані в даному винаході, в даному винаході також називаються "інгібіторами протеїнкінази".

ТАБЛИЦЯ А

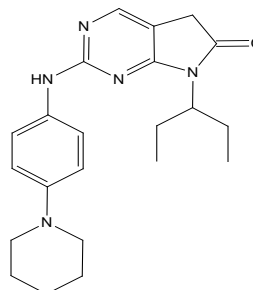
Jak-3 (nM)



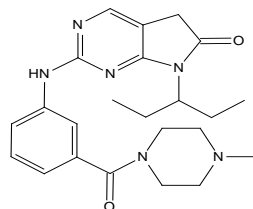
*



*

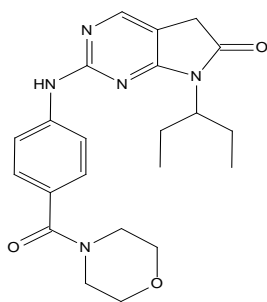


**

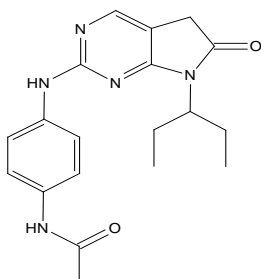


**

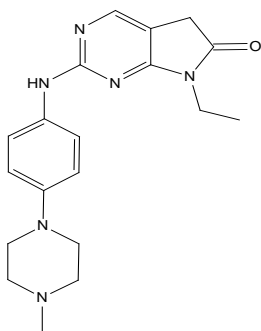
23



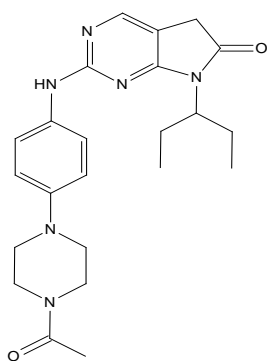
**



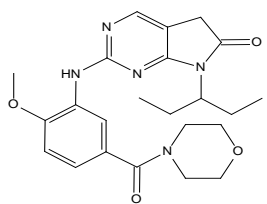
**



**



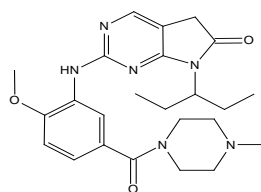
*



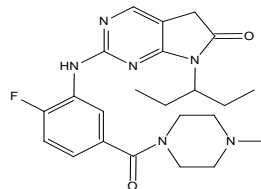
**

95632

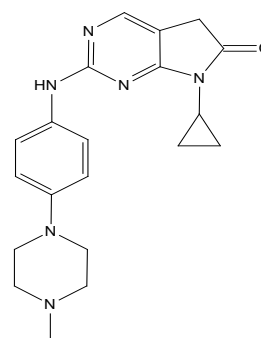
24



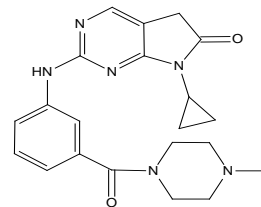
**



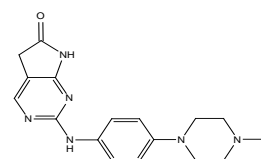
**



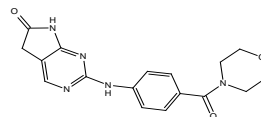
**



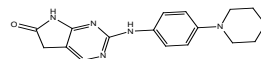
**



**

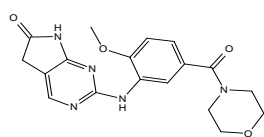


**

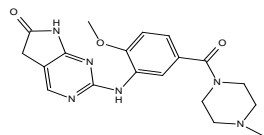


**

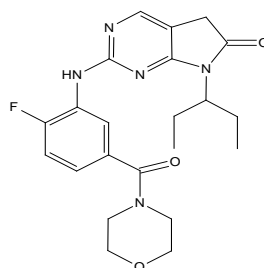
25



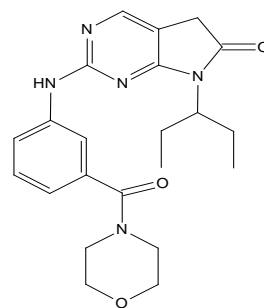
**



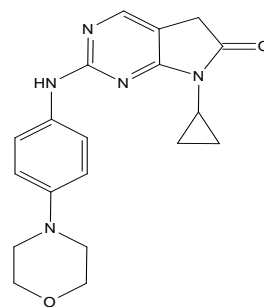
**



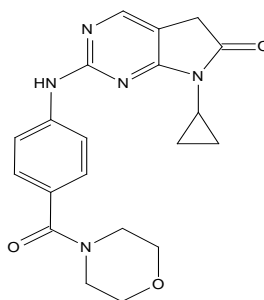
**



**



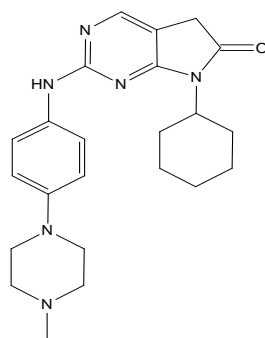
**



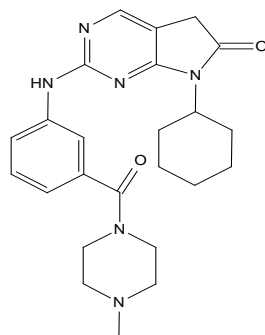
**

95632

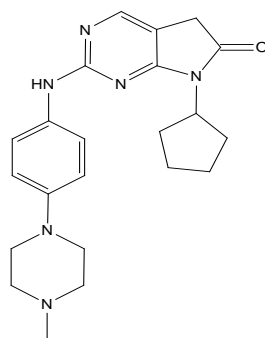
26



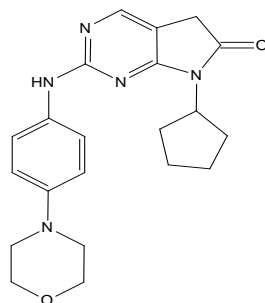
*



**

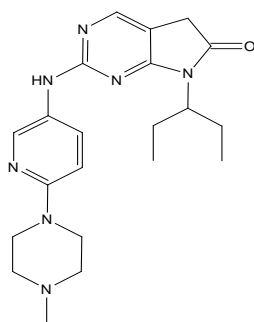


**

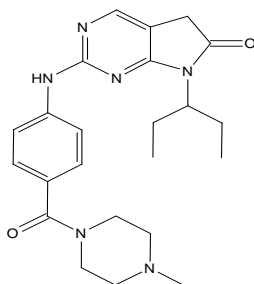


**

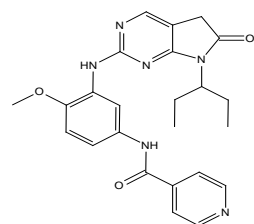
27



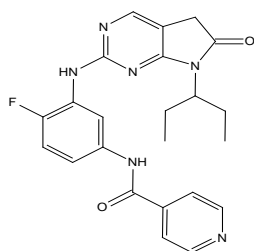
**



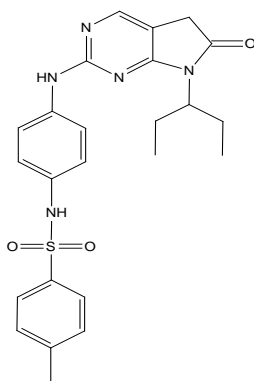
**



**



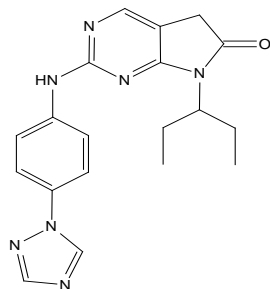
**



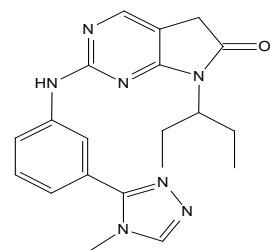
**

95632

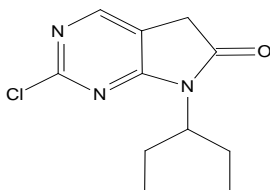
28



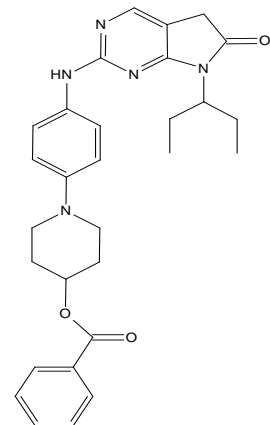
**



**

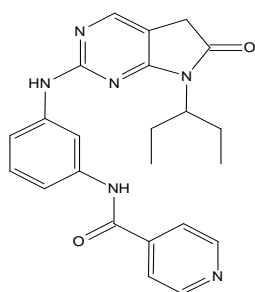
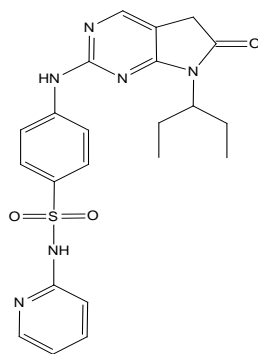
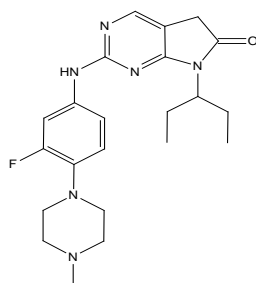
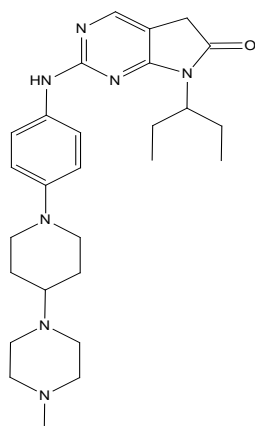


**



**

29



*

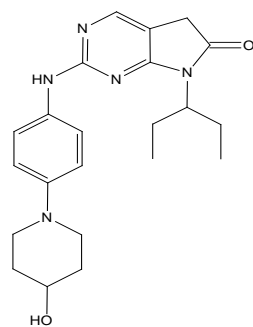
*

**

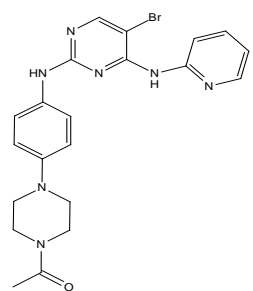
*

95632

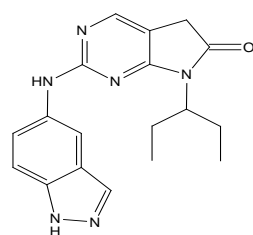
30



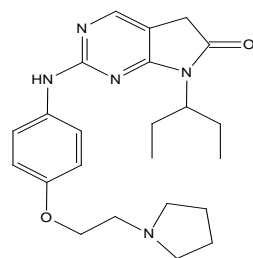
*



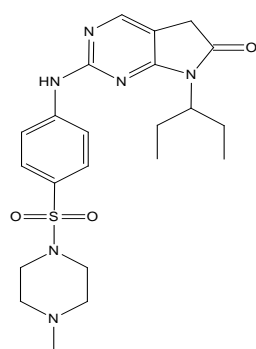
*



**

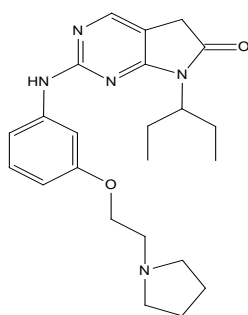


*



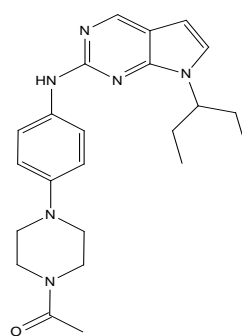
**

31

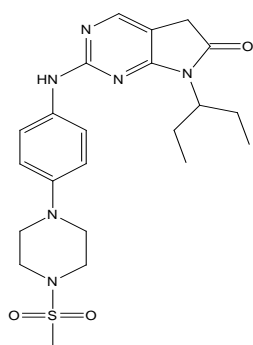


*

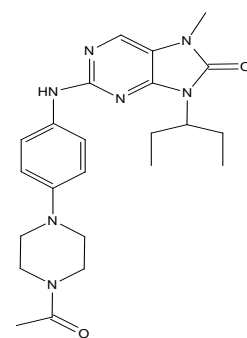
95632



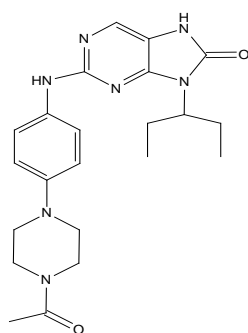
*



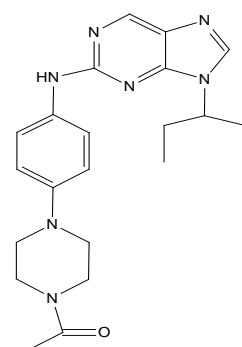
*



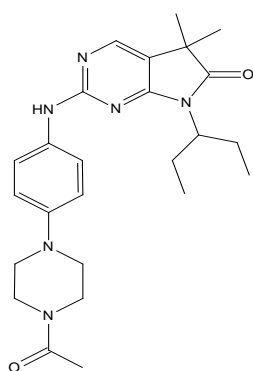
*



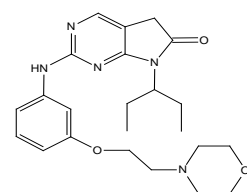
**



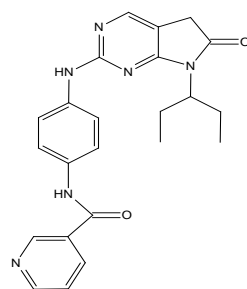
**



**

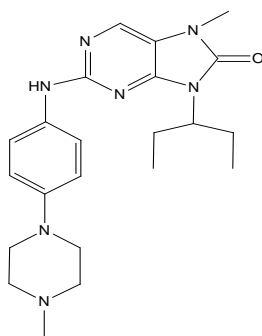


**

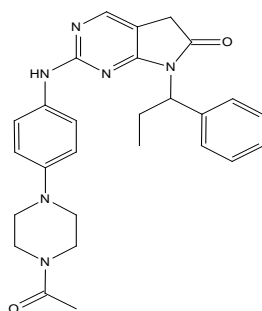


**

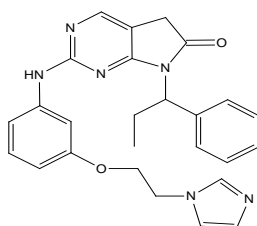
33



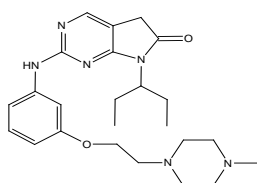
*



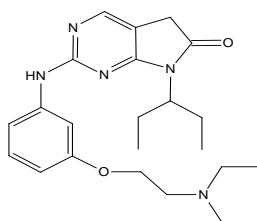
**



**



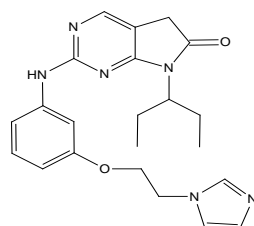
**



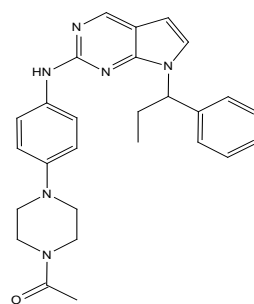
**

95632

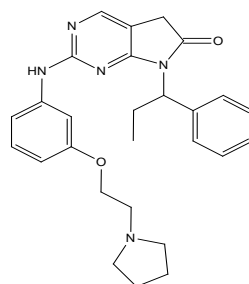
34



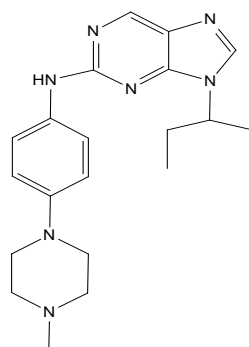
**



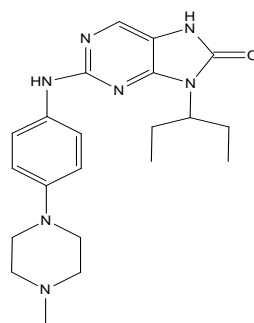
*



**

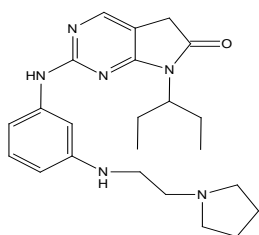


**

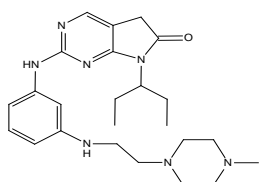


*

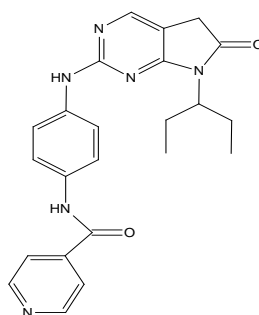
35



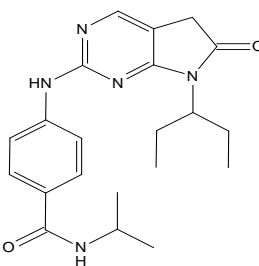
*



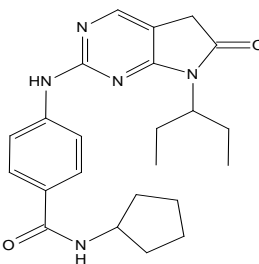
*



**



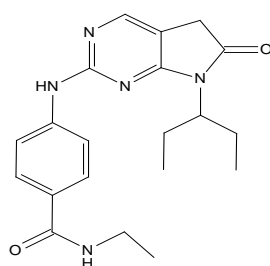
**



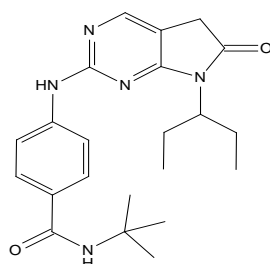
*

95632

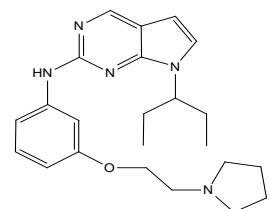
36



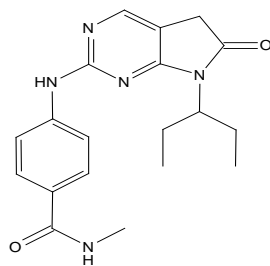
*



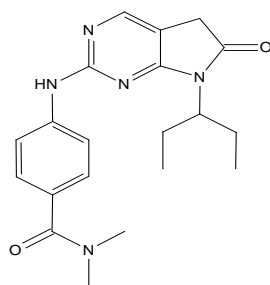
**



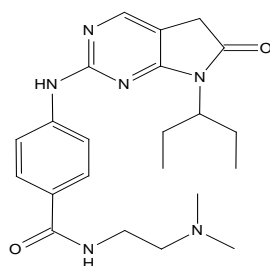
*



**

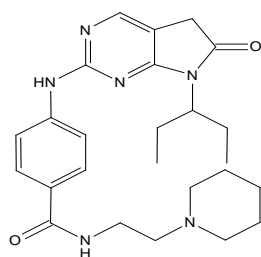


**

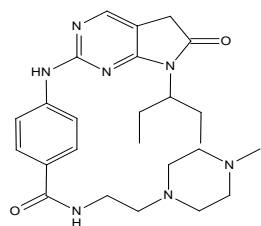


**

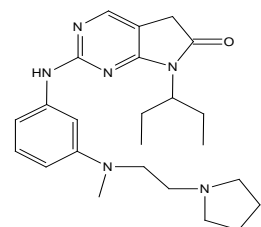
37



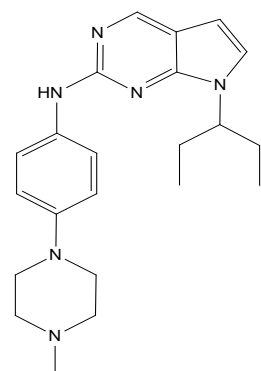
**



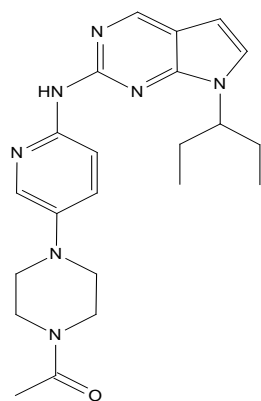
**



**

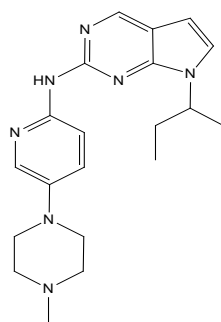


*

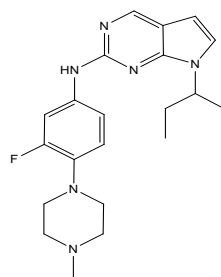


**

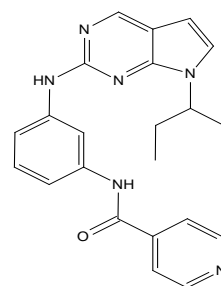
95632



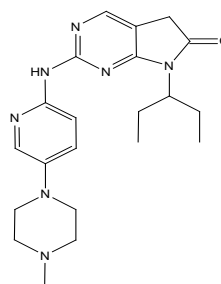
**



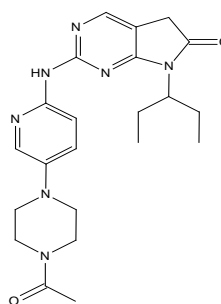
*



*



**

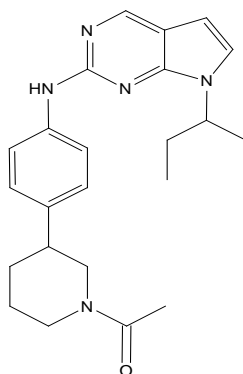
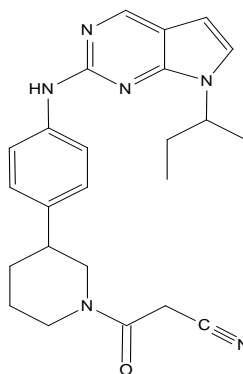
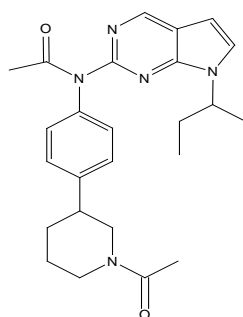
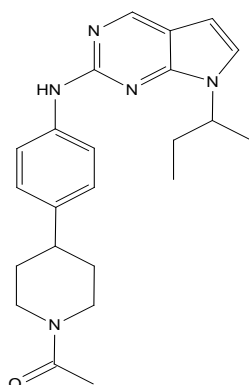
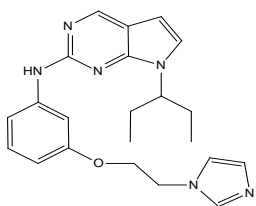
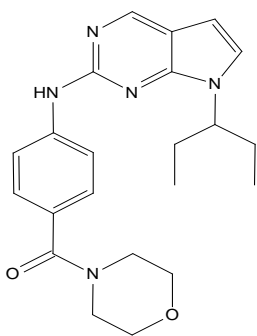
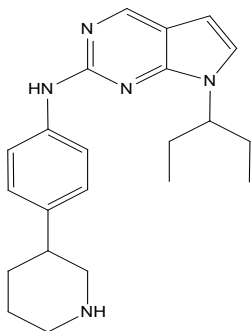
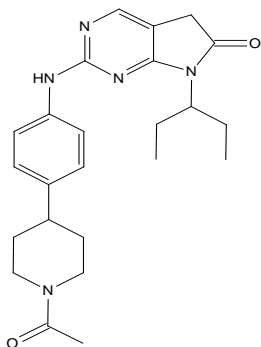


**

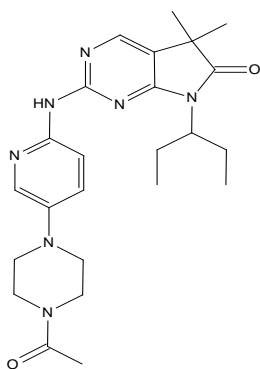
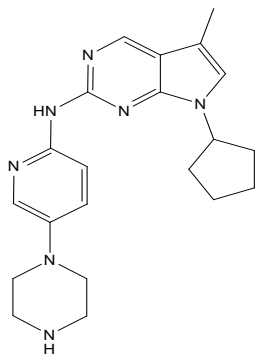
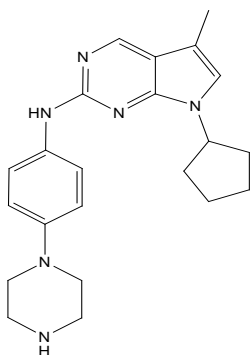
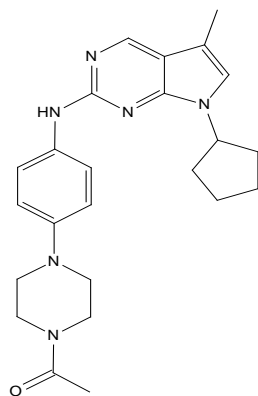
Легенда до Таблиці А
* $\leq 100\text{нМ}$

$100\text{нМ} \leq **$

ТАБЛИЦЯ В
Jak-3 Lance / IC50
[nmol l-1]



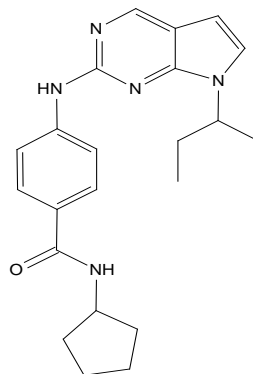
41



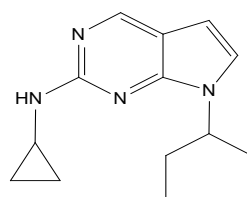
**

95632

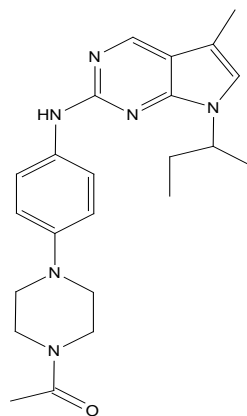
42



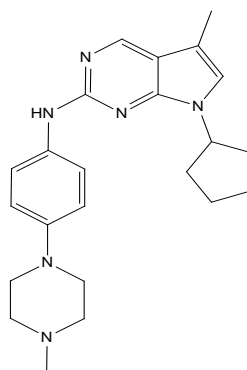
*



**

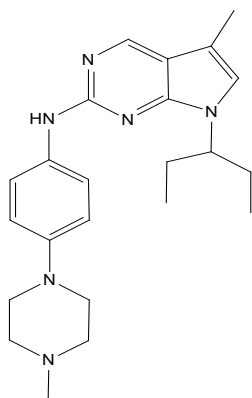


**

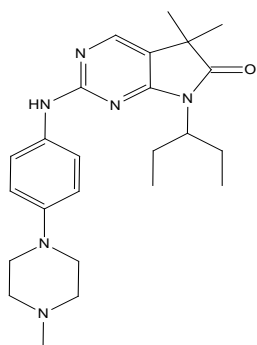
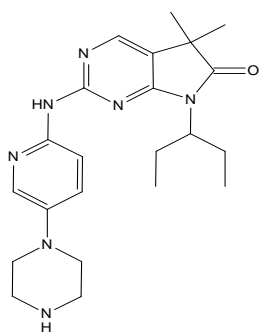


**

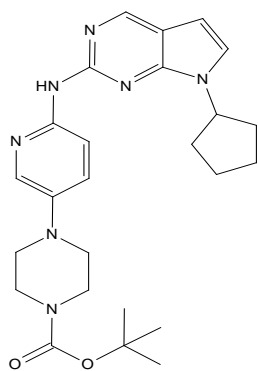
43



**

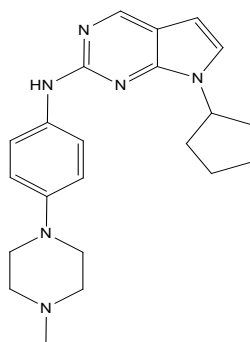
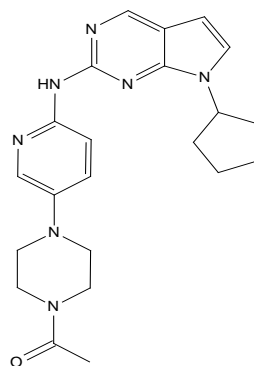
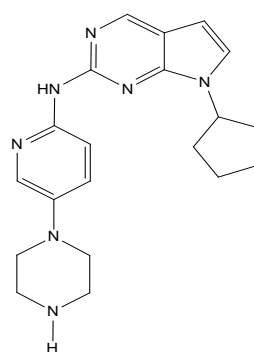
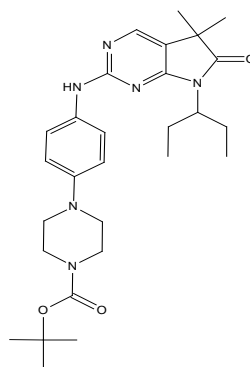


**

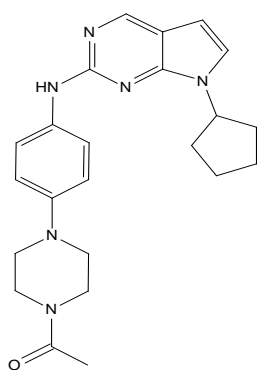


95632

44



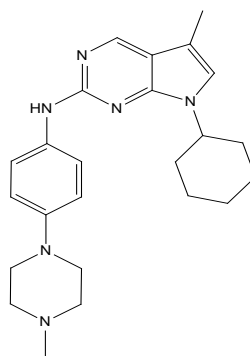
45



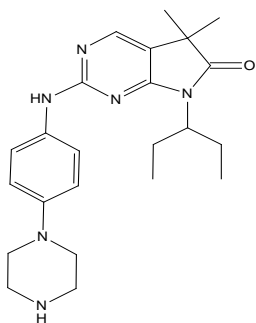
**

95632

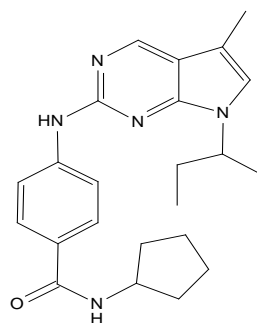
46



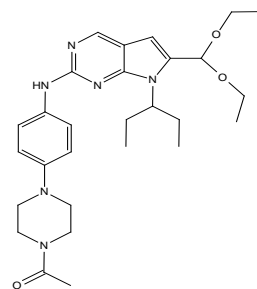
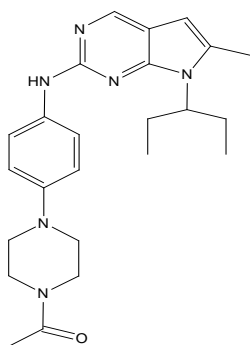
**



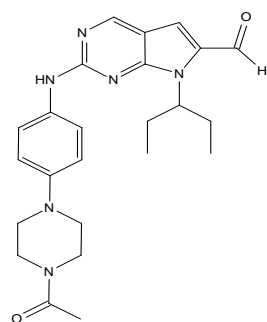
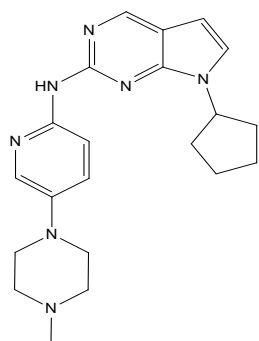
**



**

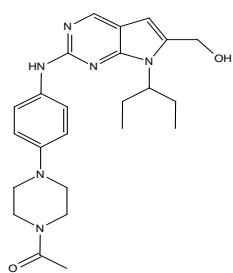


**



*

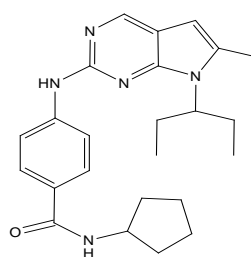
47



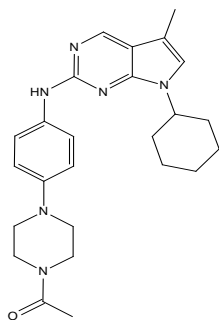
*

95632

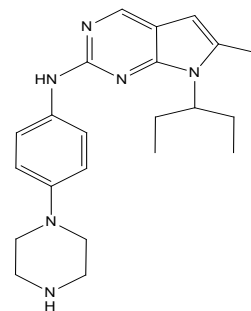
48



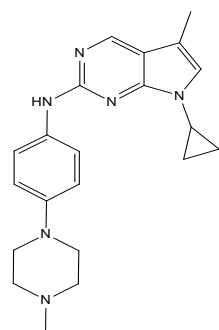
**



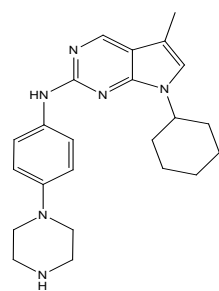
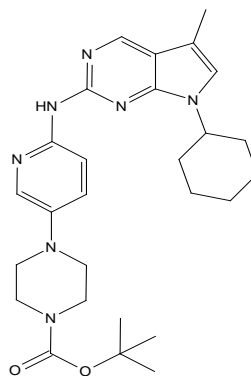
**



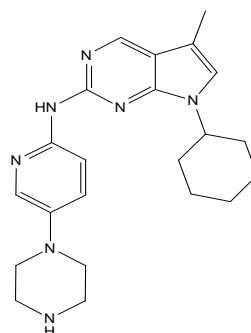
*



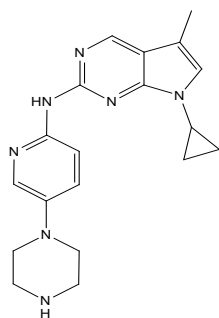
**



**

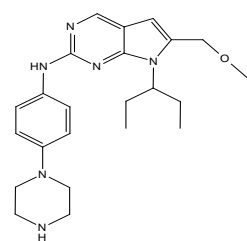
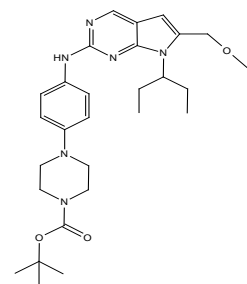
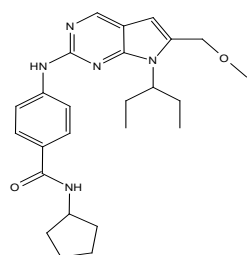
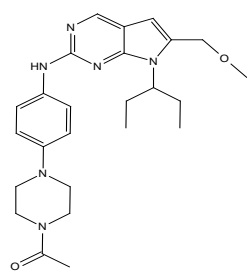
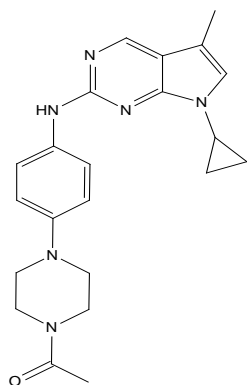


**



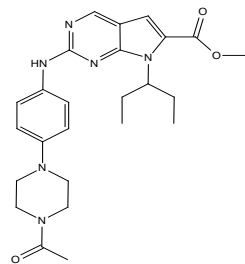
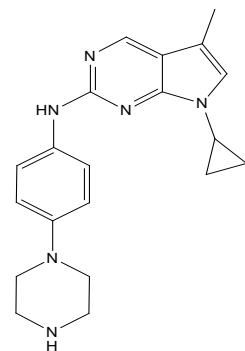
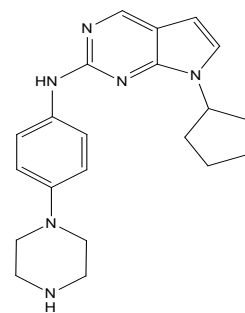
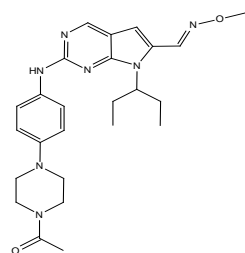
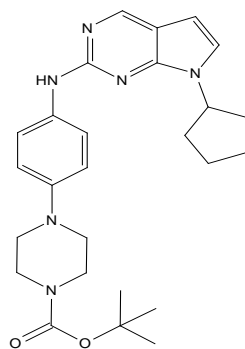
**

49

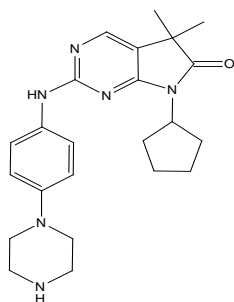
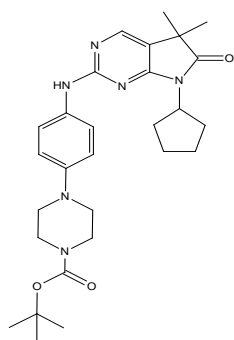
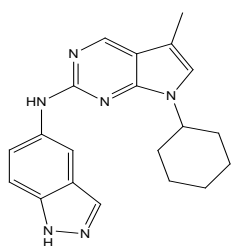
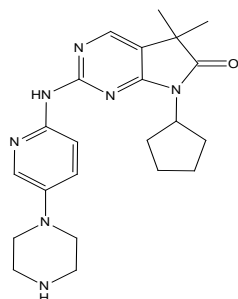
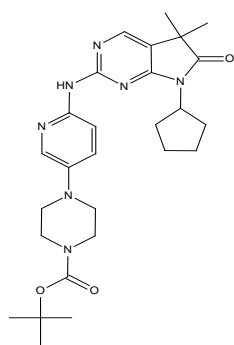


95632

50

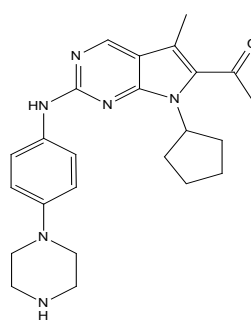
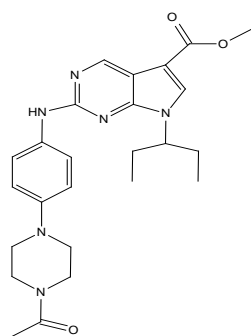
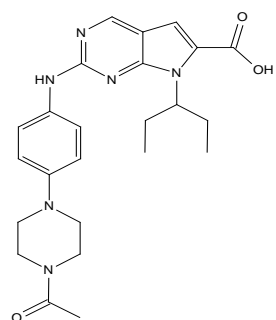
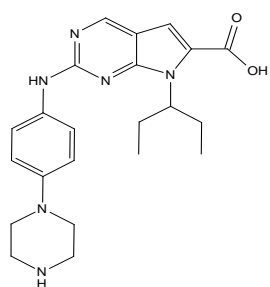


51



95632

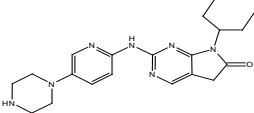
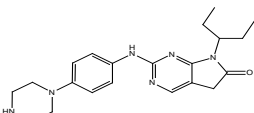
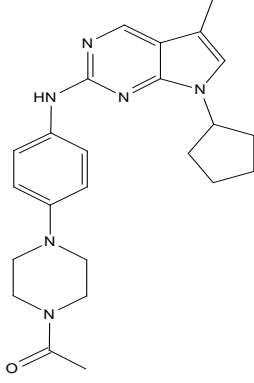
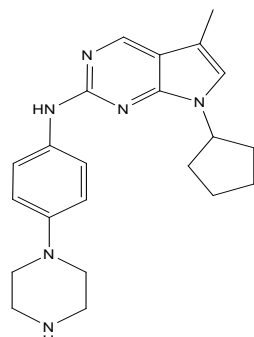
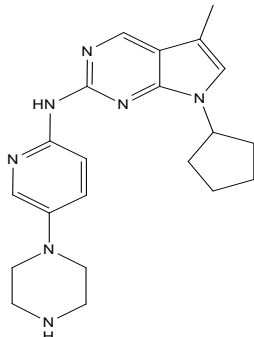
52

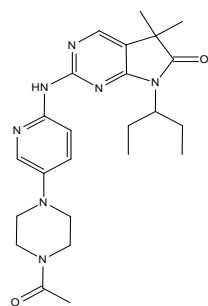


Легенда до Таблиці В
 $\ast \leq 100 \text{ нмоль}^{-1}$

$100 \text{ нмоль}^{-1} \leq \ast\ast$

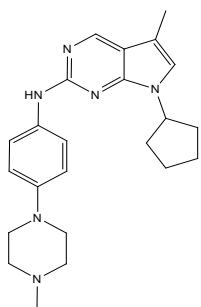
ТАБЛИЦЯ С

	CDK4 IC ₅₀ , μM	CDK2 IC ₅₀ , μM
	$\ast\ast$	\ast
	\ast	
	\ast	\ast
	\ast	\ast
	\ast	$\ast\ast$



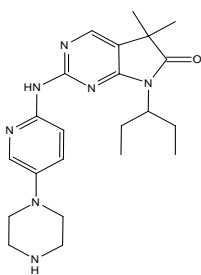
**

**



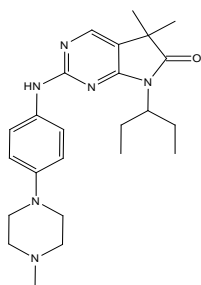
*

**



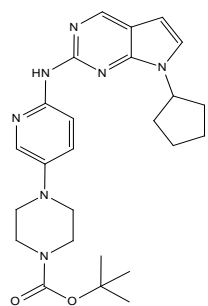
*

**



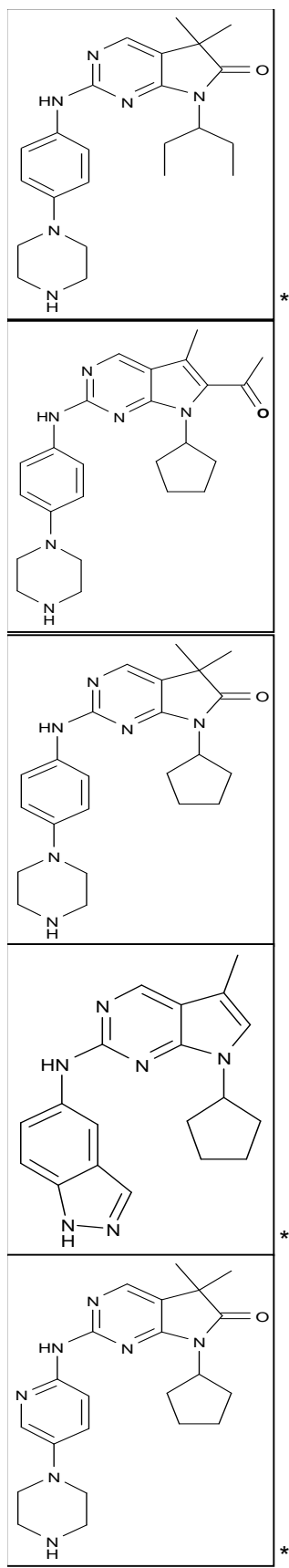
*

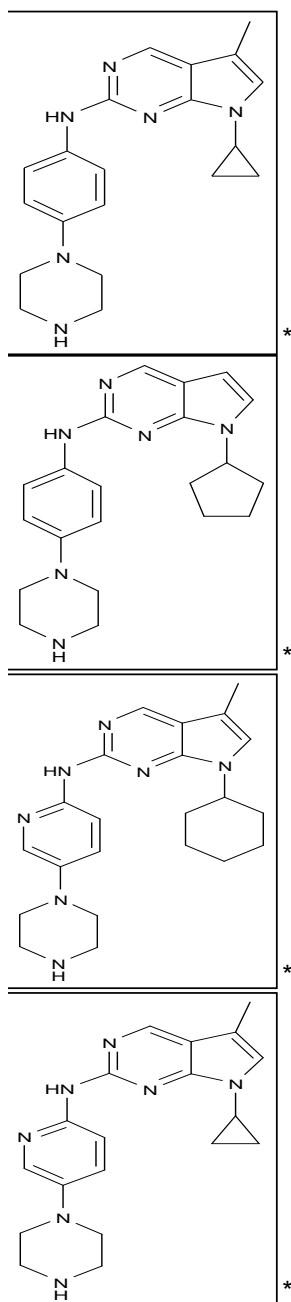
*



**







63

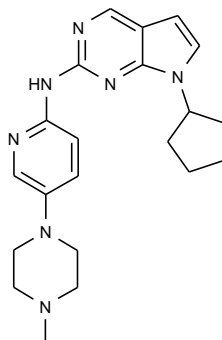
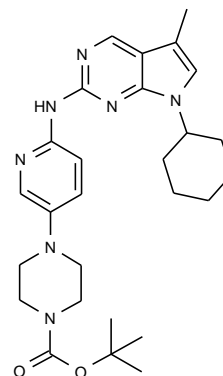
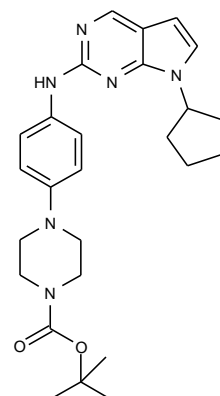
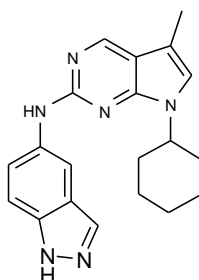
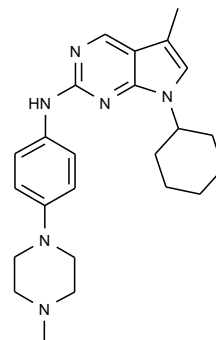
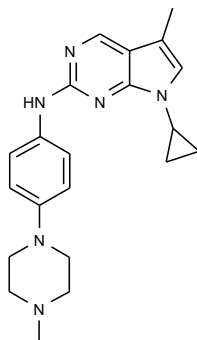
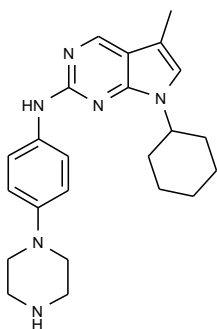
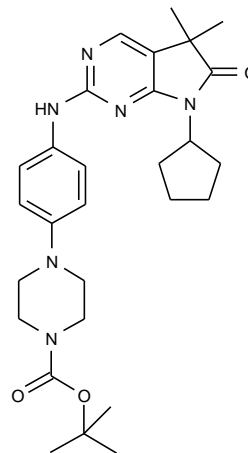
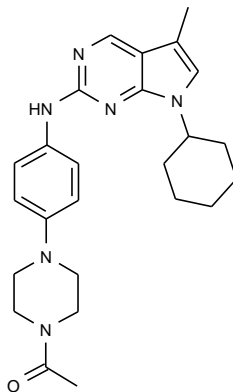
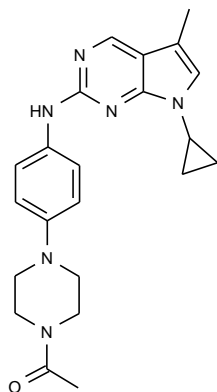
95632

64

Легенда до Таблиці С
* $\leq 10\mu\text{M}$

 $10\mu\text{M} \leq **$

ТАБЛИЦЯ D



В деяких варіантах здійснення сполука, запропонована в даному винаході, також характеризується, як модулятор протеїнкінази, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, протеїнкінази, вибрані з групи, що включає abl, ATK, ber-abl, Blk, Brk, Btk, c-fms, e- kit, c- met, c-src, CDK, cRaf, CSFIR, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFR1, 25 FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK, Gst-Fikl, Hck, Her-2, Her-4, IGF- 1R, INS-R, Jak, JNK, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PANKER, PDGFR, PLK, PKC, PYK2, Raf, Rho, ros, SRC, t'ell t'e2, TRK, TYK2, UL97, VEGFR, Yes та Zap70.

В кращому варіанті здійснення протеїнкіназу вибирають з групи, що включає CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 та CDK9. В іншому кращому варіанті здійснення протеїнкіназу вибирають з групи, що включає Jak1, Jak2 та Jak3. В особливо кращому варіанті здійснення протеїнкіназу вибирають з групи, що включає Jak3 та CDK4.

В інших варіантах здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході, застосовують для лікування порушень, пов'язаних із протеїнкіназою. При використанні в даному винаході, термін "порушення, пов'язане із протеїнкіназою" включає порушення та стани (наприклад, патологічні стани), які пов'язані з активністю протеїнкінази, наприклад, CDK4 та Jak3. Необмежуючі приклади порушення, пов'язаного із протеїнкіназою, включають проліферативні порушення кровоносних судин, фіброзні порушення, проліферативні порушення мезангіальних клітин, порушення метаболізму, алергії, астму, тромбоз, захворювання нервової системи, відторгнення трансплантату органу, аутоімунні захворювання та рак. В іншому варіанті здійснення сполука, запропонована в даному винаході, додатково характеризується, як модулятор комбінації протеїнкіназ, наприклад, Jak3 та CDK4.

У деяких варіантах здійснення сполуку, запропоновану в даному винаході, застосовують для лікування порушень, пов'язаних із протеїнкіназою, та сполуку, запропоновану в даному винаході, застосовують як інгібітор будь-якої однієї або більшої кількості протеїнкіназ. Мається на увазі, що застосуванням може бути лікування, що представляє собою інгібування однієї або більшої кількості ізоформ протеїнкіназ.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, є інгібіторами ферментів циклін-залежних кіназ (CDK). Якщо не обмежуватися теоретичними міркуваннями, то можна вважати, що інгібування комплексу CDK4/циклін D1 блокує фосфорилування Rb/інеактивного E2F комплексу та тим самим попереджає вивільнення активованого E2F та в остаточному підсумку блокує E2F-залежну транскрипцію ДНК. Це приводить до зупинки клітинного циклу G₁. Зокрема, показано, що шлях CDK4 характеризується пухлинспецифічним дерегулюванням та цитотоксичними ефектами.

Крім того, сполуки, запропоновані в даному винаході, можливо, мають здатність блокувати поширення ауто- та алореактивних Т-клітин і тому

роблять сприятливі впливи при аутоімунних захворюваннях, а також відторгненні трансплантатів.

Даний винахід відноситься до усунення одного або більшої кількості симптомів раку, відторгнення трансплантатів та аутоімунних захворювань, а також порушень, пов'язаних із протеїнкіназою, описаних вище, але даний винахід не обмежується тим, яким шляхом сполука здійснює свій вплив при лікуванні захворювання. Даний винахід відноситься до лікування захворювань, описаних у даному винаході, будь-яким шляхом, що дозволяє проводити лікування, наприклад, раку, відторгнення трансплантатів та аутоімунних захворювань.

У деяких варіантах здійснення дійсний винахід відноситься до фармацевтичної композиції кожної зі сполук, запропонованих у даному винаході. У пов'язаному варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції кожної зі сполук, запропонованих у даному винаході, та фармацевтично прийнятний носій або інертний наповнювач для кожної із цих сполук. У деяких варіантах здійснення даний винахід відноситься до сполук, як до нових хімічних об'єктів.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до упакованого засобу, призначеного для лікування порушення, пов'язаного із протеїнкіназою. Упакований засіб включає сполуку, запропоновану в даному винаході, упаковану разом з інструкціями для застосування по призначенню ефективної кількості сполуки, запропонованої в даному винаході.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, придатні для застосування як активні засоби у фармацевтичних композиціях, які ефективні переважно для лікування порушень, пов'язаних із протеїнкіназою, наприклад, раку, відторгнення трансплантатів та аутоімунних захворювань. Фармацевтична композиція в різних варіантах здійснення містить фармацевтично ефективну кількість активного засобу, запропонованого в даному винаході, разом з іншими фармацевтично прийнятними інертними наповнювачами, носіями, наповнювачами, розріджувачами тощо. Вираз "фармацевтично ефективна кількість" при використанні в даному винаході вказує кількість, яку необхідно вводити реципієнтові, у клітину, тканину або орган реципієнта для забезпечення терапевтичного результату, переважно - для регулювання, модулювання або інгібування активності протеїнкінази, наприклад, інгібування активності протеїнкінази або лікування раку, відторгнення трансплантатів або аутоімунних захворювань.

В інших варіантах здійснення даний винахід відноситься до способу інгібування активності протеїнкінази. Спосіб включає взаємодію клітини з кожною зі сполук, запропонованих у даному винаході. У зв'язаному варіанті здійснення спосіб додатково включає сполуку, що міститься у кількості, ефективній для селективного інгібування активності протеїнкінази.

В інших варіантах здійснення даний винахід відноситься до застосування кожної зі сполук, запропонованих у даному винаході, для готування лікарського засобу, призначеного для лікування у

суб'єкта раку, відторгнення трансплантатів або аутоімунних захворювань.

В інших варіантах здійснення даний винахід відноситься до способу готування лікарського засобу, що включає готування препарату кожної зі сполук, запропонованих у даному винаході, призначеного для лікування суб'єкта.

Визначення

Термін "лікування", "лікувати" включає зменшення прояву або ослаблення щонайменше одного симптому, пов'язаного з патологічним станом, що піддається лікуванню, порушенням або захворюванням або викликаним ним. У деяких варіантах здійснення лікування включає викликання порушення, пов'язаного із протеїнкіназою, з наступною активацією сполуки, запропонованої в даному винаході, що, у свою чергу, зменшує прояв або послабляє щонайменше один симптом, пов'язаний з порушенням, що піддається лікуванню, пов'язаним з протеїнкіназою, або викликаний ним. Наприклад, лікування може послабити один або кілька симптомів порушення або привести до повного усунення порушення.

Термін "суб'єкт" включає організми, наприклад, прокаріоти та еукаріоти, які здатні страждати від захворювання, порушення або патологічного стану, пов'язаного з активністю протеїнкінази, або яких воно може уражати. Приклади суб'єктів включають ссавців, наприклад, людей, собак, велику рогату худобу, коней, свиней, овець, кіз, кішок, кроликів, шурів та трансгенних тварин, що не є людьми. У деяких варіантах здійснення суб'єктом є людина, наприклад, людина, що страждає або піддається небезпеці страждати, або яка може страждати від раку, відторгнення трансплантатів та аутоімунних захворювань та інших захворювань або патологічних станів, описаних у даному винаході. В іншому варіанті здійснення суб'єктом є клітина.

Вираз "сполука, що модулює протеїнкіназу", "модулятор протеїнкінази" або "інгібітор протеїнкінази" означає сполуки, які модулюють, наприклад, інгібують або іншим способом змінюють активність протеїнкінази. Приклади сполук, що модулюють протеїнкіназу, включають сполуки формули I, а також наведені в таблиці A, таблиці B, таблиці C, таблиці D та таблиці E та інші приклади, описані в даному винаході (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі, а також енантіомери, стереоізомери, поворотні ізомери, таутомери, діастереоізомери, атропоізомери або рацемати).

Відповідно, спосіб, запропонований у даному винаході, включає введення суб'єктові ефективної кількості сполуки, що модулює протеїнкіназу, запропонованої в даному винаході, наприклад, сполук, що модулюють протеїнкіназу, формули I, а також наведені в таблиці A, таблиці B, таблиці C, таблиці D та таблиці E та інші приклади, описані в даному винаході (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі, а також енантіомери, стереоізомери, поворотні ізомери, таутомери, діастереоізомери, атропоізомери або рацемати).

Термін "алкіл" включає насичені аліфатичні групи, включаючи алкільні групи, що мають лінійний ланцюг (наприклад, метил, етил, пропіл, бу-

тил, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл, децил тощо), алкільні групи, що мають розгалужений ланцюг (ізопропіл, трет-бутил, ізобутил тощо), циклоалкіл (аліциклічні) групи (циклопропіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил), алкіл-заміщені циклоалкільні групи, та циклоалкіл-заміщені алкільні групи. Термін "алкіл" також включає алкенільні групи та алкінільні групи. Крім того, вираз "Cx-Cy-алкіл", у якому x дорівнює 1-5 та у дорівнює 2-10, указує на конкретну алкільну групу (що має лінійний або розгалужений ланцюг), що містить конкретний діапазон кількостей атомів вуглецю. Наприклад, вираз C₁-C₄-алкіл включає, але не обмежується тільки ними, метил, етил, пропіл, бутил, ізопропіл, трет-бутил та ізобутил. Крім того, термін C₃₋₆-циклоалкіл включає, але не обмежується тільки ними, циклопропіл, циклопентил, та циклогексил. Як відзначено нижче, ці алкільні групи, а також циклоалкільні групи, можуть бути додатково заміщеними.

Термін "галоген" при використанні в даному винаході включає фтор, хлор, бром та йод, переважно - фтор та хлор.

Термін алкіл також включає алкільні групи, які можуть додатково включати атоми кисню, азоту, сірки або фосфору, що замінюють один або більшу кількість атомів вуглецю основного ланцюгу вуглеводню. В одному варіанті здійснення алкіл, що має лінійний або розгалужений ланцюг, містить в основному ланцюгу 10 або меншу кількість атомів вуглецю (наприклад, C₁-C₁₀ для лінійного ланцюгу, C₃-C₁₀ для розгалуженого ланцюгу), та більш переважно, якщо вони містять 6 або меншу кількість атомів вуглецю. Аналогічним чином, кращі циклоалкіли містять у своїй кільцевій структурі 4-7 атомів вуглецю та більш краще, якщо вони містять у своїй кільцевій структурі 5 або 6 атомів вуглецю.

Крім того, алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, бутил, пентил, гексил та т.п.) включає "незаміщений алкіл" та "заміщений алкіл", останній з яких означає алкільні фрагменти, що містять замісники, що замінюють водень у одного або більшої кількості атомів вуглецю основного ланцюгу вуглеводню, що забезпечує необхідні характеристики молекули.

Термін "заміщений" означає фрагменти, що містять замісники, що замінюють водень у одного або більшої кількості атомів молекули, наприклад, C, O або N. Такі замісники можуть включати, наприклад, оксогрупу, алкіл, алкоксигрупу, алкеніл, алкініл, галоген, гідроксил, алкілкарбонілоксигрупу, арилкарбонілоксигрупу, алкоксикарбонілоксигрупу, арилоксикарбонілоксигрупу, карбоксигрупу, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфатну групу, фосфонатну групу, фосфінатну групу, аміногрупу (включаючи алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу, ариламіногрупу, діариламіногрупу та алкілариламіногрупу), ациламіногрупу (включаючи алкілкарбоніламіногрупу, алкілкарбоніламіногрупу, карбамоїл та уреїдну групу), амідінову групу, імінову групу, сульфгідрил, алкілтіогрупу, арилтіогрупу, тіокарбоксигрупу, сульфогрупи, алкілсульфініл, сульфонатну групу, сульфамойл, сульфонамідну

групу, нітрогрупу, трифторметил, ціаногрупу, азидну групу, гетероциклі, алкіларил, морфолінову групу, фенол, бензил, феніл, піперазин, циклопентан, циклогексан, піридин, 5Н-тетразол, триазол, піперидин або ароматичний або гетероароматичний фрагмент та будь-яку їх комбінацію.

Інші приклади замісників, запропонованих у даному винаході, які не є обмежувачими, включають фрагменти, вибрані з групи, що включає маючі лінійний або розгалужений ланцюг алкіл (переважно - C₁-C₅), циклоалкіл (переважно - C₃-C₈), алкоксигрупу (переважно - C₁-C₆), тіоалкіл (переважно - C₁-C₆), алкеніл (переважно - C₂-C₆), алкініл (переважно - C₂-C₆), гетероциклі, карбоциклі, арил (наприклад, феніл), арилоксигрупу (наприклад, феноксигрупу), арилалкіл (наприклад, бензил), арилоксиалкіл (наприклад, фенілоксиалкіл), арилацетамідоил, алкіларил, гетероарилалкіл, алкілкарбоніл та арилкарбоніл або іншу таку ацильну групу, гетероарилкарбонільну або гетероарильну групу, (CR'R'')₀₋₃NR'R'' (наприклад, -NH₂), (CR'R'')₀₋₃CN (наприклад, -CN), -NO₂, галоген (наприклад, -F, -Cl, -Br або -I), (CR'R'')₀₋₃C(галоген)₃ (наприклад, -CF₃), (CR'R'')₀₋₃CH(галоген)₂, (CR'R'')₀₋₃CH₂(галоген), (CR'R'')₀₋₃CONR'R'', (CR'R'')₀₋₃(CNH)NR'R'', (CR'R'')₀₋₃S(O)₁₋₂NR'R'', (CR'R'')₀₋₃CHO, (CR'R'')₀₋₃O(CR'R'')₀₋₃H, (CR'R'')₀₋₃S(O)₀₋₃R' (наприклад, -SO₃H, -OSO₃H), (CR'R'')₀₋₃O(CR'R'')₀₋₃H (наприклад, -CH₂OCH₃ та -OCH₃), (CR'R'')₀₋₃S(CR'R'')₀₋₃H (наприклад, -SH та -SCH₃), (CR'R'')₀₋₃OH (наприклад, -OH), (CR'R'')₀₋₃COR', (CR'R'')₀₋₃(заміщений або незаміщений феніл), (CR'R'')₀₋₃(C₃-C₈ циклоалкіл), (CR'R'')₀₋₃CO₂R' (наприклад, -CO₂H), або групу (CR'R'')₀₋₃OR', або бічний ланцюг будь-якої природної амінокислоти; де R' та R'' всі незалежно являють собою водень, C₁-C₅-алкілильну, C₂-C₅-алкенілілну, C₂-C₅-алкінілілну або арильну групу. Такі замісники можуть включати, наприклад, галоген, гідроксил, алкілкарбонілоксигрупу, арилкарбонілоксигрупу, алкоксикарбонілоксигрупу, арилоксикарбонілоксигрупу, карбоксигрупу, алкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфатну групу, фосфонатну групу, фосфінатну групу, ціаногрупу, аміногрупу (включаючи алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу, ариламіногрупу, діариламіногрупу та алкілариламіногрупу), ациламіногрупу (включаючи алкілкарбоніламіногрупу, алкілкарбоніламіногрупу, карбамоїл та уреїдну групу), амідінову групу, імінову групу, оксимну групу, сульфгідрил, алкілтіогрупу, арилтіогрупу, тіокарбоксигрупу, сульфогрупи, сульфатну групу, сульфамойл, сульфонамідну групу, нітрогрупу, трифторметил, ціаногрупу, азидну групу, гетероциклі або ароматичний або гетероароматичний фрагмент та будь-яку їх комбінацію. В деяких варіантах здійснення карбонільний фрагмент (C=O) може бути додатково перетворений в похідну з оксимним фрагментом, наприклад, альдегідний фрагмент можна перетворити в його оксимний (-C=N-OH) аналог. Спеціалісти в даній галузі техніки повинні розуміти, що фрагменти, заміщені по вуглеводневому ланцюгу, самі можуть бути заміщеними, якщо це є підходящим. Циклоалкіли можуть бути додатково заміщені, наприклад, замісниками,

описаними вище. "Арилалкільний" фрагмент означає алкіл, заміщений арилом (наприклад, фенілметил (тобто бензил)).

Термін "алкеніл" включає ненасичені аліфатичні групи, по довжині та можливим замісникам аналогічні алкілам, описаними вище, але які містять щонайменше один подвійний зв'язок.

Наприклад, термін "алкеніл" включає маючі лінійний ланцюг алкенільні групи (наприклад, етиніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл, гептеніл, октеніл, ноненіл, деценіл та тощо), маючі розгалужений ланцюг алкенільні групи, циклоалкенільні (аліциклічні) групи (циклопропеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл), алкіл- або алкенілзаміщені циклоалкенільні групи та циклоалкіл- або циклоалкенілзаміщені алкенільні групи. Термін алкеніл додатково включає алкенільні групи, які містять атоми кисню, азоту, сірки або фосфору, що замінюють один або більшу кількість атомів вуглецю основного ланцюгу вуглеводню. В деяких варіантах здійснення маюча лінійний або розгалужений ланцюг алкенільна група містить в основному ланцюзі 6 або менше атомів вуглецю (наприклад, C₂-C₆ для лінійного ланцюгу, C₃-C₆ для розгалуженого ланцюгу). Аналогічним чином, циклоалкенільні групи можуть містити у своїй кільцевій структурі 3-8 атомів вуглецю та більш переважно, якщо вони містять у кільцевій структурі 5 або 6 атомів вуглецю. Термін C₂-C₆ включає алкенільні групи, що містять від 2 до 6 атомів вуглецю.

Крім того, термін алкеніл включає "незаміщені алкеніли" та "заміщені алкеніли", останні з яких означають алкенільні фрагменти, що містять замісники, що замінюють водень у одного або більшої кількості атомів вуглецю основного ланцюгу вуглеводню. Такі замісники можуть включати, наприклад, алкільні групи, алкінільні групи, галогени, гідроксил, алкілкарбонілоксигрупу, арилкарбонілоксигрупу, алкоксикарбонілоксигрупу, арилоксикарбонілоксигрупу, карбоксигрупу, алкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфатну групу, фосфонатну групу, фосфінатну групу, ціаногрупу, аміногрупу (включаючи алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу, ариламіногрупу, діариламіногрупу та алкілариламіногрупу), ациламіногрупу (включаючи алкілкарбоніламіногрупу, алкілкарбоніламіногрупу, карбамоїл та уреїдну групу), амідінову групу, імінову групу, сульфгідрил, алкілтіогрупу, арилтіогрупу, тіокарбоксигрупу, сульфогрупи, алкілсульфініл, сульфатну групу, сульфамойл, сульфонамідну групу, нітрогрупу, трифторметил, ціаногрупу, азидну групу, гетероциклі, алкіларил або ароматичний або гетероароматичний фрагмент.

Термін "алкініл" включає ненасичені аліфатичні групи, по довжині та можливим замісникам аналогічні алкілам, описаними вище, але які містять щонайменше один потрійний зв'язок.

Наприклад, термін "алкініл" включає маючі лінійний ланцюг алкінільні групи (наприклад, етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл, гептиніл, октиніл, нонініл, дециніл тощо), маючі розгалужений ланцюг алкінільні групи та циклоалкіл- або циклоалкенілзаміщені алкінільні групи. Термін алкініл

додатково включає алкінільні групи, які містять атоми кисню, азоту, сірки або фосфору, що замінюють один або більшу кількість атомів вуглецю основного ланцюгу вуглеводню. В деяких варіантах здійснення алкінільна група, що має лінійний або розгалужений ланцюг містить в основному ланцюзі 6 або менше атомів вуглецю (наприклад, C₂-C₆ для лінійного ланцюгу, C₃-C₆ для розгалуженого ланцюгу). Термін C₂-C₆ включає алкінільні групи, що містять від 2 до 6 атомів вуглецю.

Крім того, термін алкініл включає "незаміщені алкініли" та "заміщені алкініли", останні з яких означають алкінільні фрагменти, що містять замісники, що замінюють водень у одного або більшої кількості атомів вуглецю основного ланцюгу вуглеводню. Такі замісники можуть включати, наприклад, алкільні групи, алкінільні групи, галогени, гідроксил, алкілкарбонілоксигрупу, арилкарбонілоксигрупу, алкоксикарбонілоксигрупу, арилоксикарбонілоксигрупу, карбоксигрупу, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфат, фосфонатну групу, фосфінатну групу, ціаногрупу, аміногрупу (включаючи алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу, ариламіногрупу, діариламіногрупу та алкілариламіногрупу), ациламіногрупу (включаючи алкілкарбоніламіногрупу, алкілкарбоніламіногрупу, карбамоїл та уреїдну групу), амідінову групу, імінову групу, сульфгідрил, алкілтіогрупу, арилтіогрупу, тіокарбонілоксигрупу, сульфогрупи, алкілсульфініл, сульфінатну групу, сульфамойл, сульфонамідну групу, нітрогрупу, трифторметил, ціаногрупу, азидну групу, гетероцикліл, алкіларил або ароматичний або гетероароматичний фрагмент.

Термін "амін" або "аміногрупа" слід розуміти, як застосовний у широкому сенсі до молекули або фрагменту, або до функціональної групи, як звичайно розуміють в даній галузі техніки, та амін може бути первинним, вторинним або третинним. Термін "амін" або "аміногрупа" включає сполуки, атом азоту який ковалентно зв'язаний щонайменше з одним атомом вуглецю, водню або гетероатомом. Терміни, наприклад, включають, але не обмежуючись тільки ними, "алкіламіногрупу," "ариламіногрупу," "діариламіногрупу," "алкілариламіногрупу," "алкіламіноарил," "ариламіноалкіл," "алкаміноалкіл," "амід," "амідну групу," та "амінокарбоніл." Термін "алкіламіногрупа" включає групи та сполуки, у яких атом азоту зв'язаний щонайменше з однією додатковою алкільною групою. Термін "діалкіламіногрупа" включає групи, у яких атом азоту зв'язаний щонайменше з двома додатковими алкільними групами. Термін "ариламіногрупа" та "діариламіногрупа" включають групи, у яких атом азоту зв'язаний щонайменше з однією або двома арильними групами відповідно. Термін "алкілариламіногрупа", "алкіламіноарил" або "ариламіноалкіл" означає аміногрупу, яка зв'язана щонайменше з однією алкільною групою та щонайменше з однією арильною групою. Термін "алкаміноалкіл" означає алкільну, алкенільну або алкінільну групу, зв'язану з атомом азоту, який також зв'язаний з алкільною групою.

Термін "амід", "амідна група" або "амінокарбоніл" включає сполуки або фрагменти, які містять атома азоту, зв'язаний з атомом вуглецю карбонільної або тіокарбонільної групи. Термін включає "алкіламінокарбонільні" групи, які містять алкільні, алкенільні, арильні або алкінільні групи, зв'язані з аміногрупою, зв'язаною з карбонільною групою. Він включає ариламінокарбонільні групи та алкілкарбоніламіногрупи, які містять арильні або гетероарильні фрагменти, зв'язані з аміногрупою, яка зв'язана з атомом вуглецю карбонільної або тіокарбонільної групи. Терміни "алкіламінокарбоніл", "алкеніламінокарбоніл", "алкініламінокарбоніл", "ариламінокарбоніл", "алкілкарбоніламіногрупа", "алкілкарбоніламіногрупа", "алкілкарбоніламіногрупа" та "алкілкарбоніламіногрупа" входять в термін "амідна група". Амідні також включають сечовинні групи (амінокарбоніламіногрупи) та карбамати (оксикарбоніламіногрупи).

Термін "арил" включає групи, що містять 5- та 6-членні моноциклічні ароматичні групи, які можуть містити від 0 до 4 гетероатомів, наприклад, феніл, пірол, фуран, тіофен, тіазол, ізотіазол, імідазол, триазол, тетразол, піразол, оксазол, ізоксазол, піридин, піразин, піридазин та піримідин тощо. Крім того, термін "арил" включає поліциклічні арильні групи, наприклад, трициклічні, біциклічні, наприклад, нафталін, бензоксазол, бензодіоксазол, бензотіазол, бензімідазол, бензотіофен, метилendioксифеніл, хінолін, ізохінолін, антріл, фенантрин, нафтиридин, індол, бензофуран, пурин, бензофуран, деазапурин та індолізін. Арильні групи, що містяться в кільцевій структурі гетероатоми, також можуть називатися "арилгетероциклічними", "гетероциклічними", "гетероарильними" або "гетероароматичними." Ароматичне кільце в одному або більшій кількості положень циклу може містити замісники, такі як описані вище, наприклад, алкіл, галоген, гідроксил, алкоксигрупу, алкілкарбонілоксигрупу, арилкарбонілоксигрупу, алкоксикарбонілоксигрупу, карбоксигрупу, алкілкарбоніл, алкіламінокарбоніл, арилалкіламінокарбоніл, алкеніламінокарбоніл, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилалкілкарбоніл, алкенілкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, фосфат, фосфонатну групу, фосфінатну групу, ціаногрупу, аміногрупу (включаючи алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу, ариламіногрупу, діариламіногрупу та алкілариламіногрупу), ациламіногрупу (включаючи алкілкарбоніламіногрупу, алкілкарбоніламіногрупу, карбамоїл та уреїдну групу), амідінову групу, імінову групу, сульфгідрил, алкілтіогрупу, арилтіогрупу, тіокарбонілоксигрупу, сульфогрупи, алкілсульфініл, сульфінатну групу, сульфамойл, сульфонамідну групу, нітрогрупу, трифторметил, ціаногрупу, азидну групу, гетероцикліл, алкіларил або ароматичний або гетероароматичний фрагмент. Арильні групи також можуть бути сконденсованими або утворювати місткові структури з аліциклічними або гетероциклічними кільцями, які не є ароматичними, з утворенням поліциклу (наприклад, тетраліну).

Термін "гетероарил", при використанні у даному винаході, означає стабільне моноциклічне або біциклічне кільце, що містить до 7 атомів у кожно-

му кільці, в якому щонайменше одне кільце є ароматичним та містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, що включає O, N та S. Гетероарильні групи в обсязі цього визначення включають, але не обмежуються тільки ними: акридиніл, карбазоліл, циннолініл, хіноксалініл, піразоліл, індоліл, бензотриазоліл, фураніл, тієніл, бензотієніл, бензофураніл, хінолініл, ізохінолініл, оксазоліл, ізоксазоліл, індоліл, піразиніл, піридазиніл, піридиніл, піримідиніл, піроліл, тетрагідрохінолін. У відповідності з приведеним нижче визначенням гетероциклілу, "гетероарил" також включає N-оксидну похідну будь-якого азот-вмісного гетероарилу. У випадках, коли гетероарильний замісник є біциклічним та одне кільце є неароматичним або не містить гетероатомів, приєднання відбувається через ароматичне кільце або через кільце, що містить гетероатом, відповідно.

Термін "гетероцикл" або "гетероцикліл" при використанні у даному винаході означає 5- - 10-членний ароматичний або неароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, що включає O, N та S, та включає біциклічні групи. Тому "гетероцикліл" включає зазначені вище гетероарили, а також їх дигідро- та тетрагідроаналогі. Інші приклади "гетероциклілу" включають, але не обмежуються тільки ними, наступні: бензімідазоліл, бензофураніл, бензофуразаніл, бензопіразоліл, бензотриазоліл, бензотіофеніл, бензоксазоліл, карбазоліл, карболініл, циннолініл, фураніл, імідазоліл, індолініл, індоліл, індолзазиніл, індозоліл, ізобензофураніл, ізоіндоліл, ізохіноліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, нафтіпиридиніл, оксадіазоліл, оксазоліл, оксазолін, ізоксазолін, оксетаніл, піраніл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридопиридиніл, піридазиніл, піридил, піримідил, піроліл, хіназолініл, хіноліл, хіноксалініл, тетрагідропіраніл, тетразоліл, тетразолопиридил, тіадіазоліл, тіазоліл, тієніл, триазоліл, азетидиніл, 1,4-діоксаніл, гексагідроазепініл, піперазиніл, піперидиніл, піридин-2-оніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл, дигідробензімідазоліл, дигідробензофураніл, дигідробензотіофеніл, дигідробензоксазоліл, дигідрофураніл, дигідроімідазоліл, дигідроіндоліл, дигідроізооксазоліл, дигідроізотіазоліл, дигідрооксадіазоліл, дигідрооксазоліл, дигідропіразиніл, дигідропіразоліл, дигідропіридиніл, дигідропіримідиніл, дигідропіроліл, дигідрохінолініл, дигідротетразоліл, дигідротіадіазоліл, дигідротіазоліл, дигідротієніл, дигідротриазоліл, дигідроазетидиніл, метилендіоксibenзоіл, тетрагідрофураніл та тетрагідротієніл та їх N-оксиди. Приєднання гетероциклільного замісника може відбуватися по атому вуглецю або по гетероатому.

Термін "ацил" включає сполуки та фрагменти, які містять ацильний радикал ($\text{CH}_3\text{CO}-$) або карбонільну групу. Термін "заміщений ацил" включає ацильні групи, у яких один або більша кількість атомів водню замінені, наприклад, на алкільні групи, алкінільні групи, галогени, гідроксил, алкілкарбонілоксигрупу, арилкарбонілоксигрупу, алкоксикарбонілоксигрупу, арилоксикарбонілоксигрупу, карбоксигрупу, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил,

фосфат, фосфонатну групу, фосфінатну групу, ціаногрупу, аміногрупу (включаючи алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу, ариламіногрупу, діариламіногрупу та алкілариламіногрупу), ациламіногрупу (включаючи алкілкарбоніламіногрупу, алкілкарбоніламіногрупу, карбамоїл та уреїдну групу), аміднову групу, імінову групу, сульфгідрил, алкілтіогрупу, арилтіогрупу, тіокарбоксигрупу, сульфогрупи, алкілсульфініл, сульфонатну групу, сульфамойл, сульфонамідну групу, нітрогрупу, трифторметил, ціаногрупу, азидну групу, гетероцикліл, алкіларил або ароматичний або гетероароматичний фрагмент.

Термін "ациламіногрупа" включає фрагменти, у яких ацильний фрагмент зв'язаний з аміногрупою. Наприклад, термін включає алкілкарбоніламіногрупу, алкілкарбоніламіногрупу, карбамоїл та уреїдну групи.

Термін "алкоксигрупа" включає заміщені та незаміщені алкільні, алкенільні та алкінільні групи, ковалентно зв'язані з атомом кисню. Приклади алкоксигруп включають метоксигрупу, етоксигрупу, ізопропілоксигрупу, пропоксигрупу, бутоксигрупу та пентоксигрупу та можуть включати циклічні групи, такі як циклопентоксигрупу. Приклади заміщених алкоксигруп включають галогеновані алкоксигрупи. Алкоксигрупи можуть містити як замісники такі групи, як алкеніл, алкініл, галоген, гідроксил, алкілкарбонілоксигрупа, арилкарбонілоксигрупа, алкоксикарбонілоксигрупа, арилоксикарбонілоксигрупа, карбоксигрупа, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфат, фосфонатна група, фосфінатна група, ціаногрупа, аміногрупа (включаючи алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу, ариламіногрупу, діариламіногрупу та алкілариламіногрупу), ациламіногрупа (включаючи алкілкарбоніламіногрупу, алкілкарбоніламіногрупу, карбамоїл та уреїдну групу), аміднова група, імінова група, сульфгідрил, алкілтіогрупа, арилтіогрупа, тіокарбоксигрупа, сульфогрупи, алкілсульфініл, сульфатна група, сульфамойл, сульфонамідна група, нітрогрупа, трифторметил, ціаногрупу, азидна група, гетероцикліл, алкіларил, або ароматичний або гетероароматичні фрагменти. Приклади галоген-заміщених алкоксигруп включають, але не обмежуються тільки ними, фторметоксигрупу, дифторметоксигрупу, трифторметоксигрупу, хлорметоксигрупу, дихлорметоксигрупу, трихлорметоксигрупу тощо.

Термін "карбоніл" або "карбоксигрупа" включає сполуки та фрагменти, які містять атом вуглецю, сполучений подвійним зв'язком з атомом кисню, та їх таутомерні форми. Приклади фрагментів, які містять карбоніл, включають альдегіди, кетони, карбонові кислоти, амідні, складні ефіри, ангідриди тощо. Термін "карбоксильний фрагмент" або "карбонільний фрагмент" означає групи, такі як "алкілкарбонільні" групи, у яких алкільна група ковалентно зв'язана з карбонільною групою, "алкенілкарбонільні" групи, у яких алкенільна група ковалентно зв'язана з карбонільною групою, "алкінілкарбонільні" групи, у яких алкінільна група ковалентно зв'язана з карбонільною групою, "арилкарбонільні" групи, у яких арильна група

ковалентно зв'язана з карбонільною групою. Крім того, термін також означає групи, у яких один або більшу кількість гетероатомів ковалентно зв'язані з карбонільним фрагментом. Наприклад, термін включає фрагменти, такі як, наприклад, амінокарбонільні фрагменти (у яких атом азоту зв'язаний з атомом вуглецю карбонільної групи, наприклад, амід), амінокарбонілоксильні фрагменти, у яких атом кисню та атом азоту обидва зв'язані з атомом вуглецю карбонільної групи (наприклад, що також називається "карбаматом"). Крім того, амінокарбоніламіногрупи (наприклад, сечовинні) також включають й інші комбінації карбонільних груп, зв'язаних з гетероатомами (наприклад, азотом, киснем, сіркою тощо, а також атомами вуглецю). Крім того, гетероатом може бути додатково заміщений одним або більшою кількістю алкільних, алкенільних, алкінільних, арильних, арилалкільних, ацильних та т. п. фрагментів.

Термін "тіокарбоніл" або "тіокарбоксігрупа" включає сполуки та фрагменти, які містять атом вуглецю, зв'язаний подвійним зв'язком з атомом сірки. Термін "тіокарбонільний фрагмент" включає фрагменти, які аналогічні карбонільним фрагментам. Наприклад, "тіокарбонільні" фрагменти включають амінотіокарбоніл, у якому аміногрупа зв'язана з атомом вуглецю тіокарбонільної групи, крім того, інші тіокарбонільні фрагменти включають, окситіокарбонільні групи (атом кисню зв'язаний з атомом вуглецю), амінотіокарбоніламіногрупи тощо.

Термін "простий ефір" включає сполуки або фрагменти, які містять атом кисню, зв'язаний з двома різними атомами вуглецю або гетероатомами. Наприклад, термін включає "алкоксиалкіл", який означає алкільну, алкенільну або алкінільну групу, ковалентно зв'язану з атомом кисню, який ковалентно зв'язаний з іншою алкільною групою.

Термін "складний ефір" включає сполуки та фрагменти, які містять атом вуглецю або гетероатом, зв'язаний з атомом кисню, який зв'язаний з атомом вуглецю карбонільної групи. Термін "складний ефір" включає алкоксикарбоксігрупи, такі як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, пентоксикарбоніл тощо. Алкільні, алкенільні та алкінільні групи є такими, як визначено вище.

Термін "простий тіоефір" включає сполуки та фрагменти, які містять атом сірки, зв'язаний з двома різними атомами вуглецю або гетероатомами. Приклади простих тіоефірів включають, але не обмежуються тільки ними алкілтіоалкіли, алкілтіоалкеніли та алкілтіоалкініли. Термін "алкілтіоалкіли" включає сполуки з алкільною, алкенільною або алкінільною групою, зв'язаною з атомом сірки, який зв'язаний з алкільною групою. Аналогічним чином, терміни "алкілтіоалкеніли" та "алкілтіоалкініли" означають сполуки або фрагменти, у яких алкільна, алкенільна або алкінільна група, зв'язана з атомом сірки, який ковалентно зв'язаний з алкінільною групою.

Термін "гідроксигрупа" або "гідроксил" включає групи, що містять -ОН або -O⁻.

Термін "галоген" включає фтор, бром, хлор, йод та т. п. Термін "пергалогенований" означає

фрагмент, у якому всі атоми водню замінені на атоми галогенів.

Терміни "поліциклілі" або "поліциклічний радикал" включають фрагменти, що містять два або більшу кількість кілець (наприклад, циклоалкіли, циклоалкеніли, циклоалкініли, арили та/або гетероцикліли), у яких два або більшу кількість атомів вуглецю є загальними для двох сусідніх кілець, наприклад, кільця є "конденсованими кільцями". Кільця, які сполучені двома несусідніми атомами, називаються "містковими кільцями". Кожне з кілець поліциклічної системи може містити як замісники, такі групи, як описані вище, наприклад, галоген, гідроксил, алкілкарбонілоксигрупу, арилкарбонілоксигрупу, алкоксикарбонілоксигрупу, арилоксикарбонілоксигрупу, карбоксігрупу, алкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, алкіламінокарбоніл, арилалкіламінокарбоніл, алкеніламінокарбоніл, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, арилалкілкарбоніл, алкенілкарбоніл, амінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфат, фосфонатну групу, фосфінатну групу, ціаногрупу, аміногрупу (включаючи алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу, ариламіногрупу, діариламіногрупу та алкілариламіногрупу), ациламіногрупу (включаючи алкілкарбоніламіногрупу, алкілкарбоніламіногрупу, карбамоїл та уреїдну групу), амідінову групу, імінову групу, сульфгідрил, алкілтіогрупу, арилтіогрупу, тіокарбоксігрупу, сульфогрупи, алкілсульфініл, сульфнатну групу, сульфоамід, сульфоамідну групу, нітрогрупу, трифторметил, ціаногрупу, азидну групу, гетероциклілі, алкіл, алкіларил або ароматичний або гетероароматичний фрагмент.

Термін "гетероатом" включає атоми будь-якого елементу крім вуглецю та водню. Кращими гетероатомами є азот, кисень, сірка та фосфор.

Крім того, вираз "будь-яка їх комбінація" означає, що будь-яку кількість зазначених функціональних груп та молекул можна об'єднати з утворенням більш великої молекулярної системи. Наприклад, терміни "феніл," "карбоніл" (або "=O"), "-O-", "-OH," та C₁-C₆ (тобто -CH₃ та -CH₂CH₂CH₂-) можна об'єднати з утворенням 3-метокси-4-пропоксibenзокарбонільного замісника. Слід розуміти, що при об'єднанні функціональних груп та молекул з утворенням більш великої молекулярної системи можна видаляти або приєднувати атоми водню у відповідності з валентністю кожного атому.

Слід розуміти, що всі сполуки, запропоновані у даному винаході, описані вище, додатково включають зв'язки між сусідніми атомами та/або з атомами водню у відповідності з валентністю кожного атому. Це означає, що зв'язки та/або атоми водню додають, щоб для кожного з зазначених нижче типів атомів утворювалася наступна кількість зв'язків: вуглець - чотири зв'язки, азот - три зв'язки, кисень - два зв'язки та сірка - два-шість зв'язків.

Слід відмітити, що структура деяких зі сполук, запропонованих у даному винаході, включає асиметричні атоми вуглецю. У відповідності з цим слід розуміти, що всі ізомери, утворення яких обумовлено такою асиметрією (наприклад, всі енантіомери, стереоізомери, обертові ізомери, таутомери,

діастереоізомери та рацемати), входять в обсяг даного винаходу. Такі ізомери можна одержати в основному у чистому вигляді за допомогою класичних методик розділення та стереохімічно контрольованим синтезом. Крім того, структури та інші сполуки та фрагменти, розглянуті в даній заявці, також включають всі їх таутомери. Сполуки, описані у даному винаході, можна одержати за схемою синтезу, відомими в даній галузі техніки.

Також слід відмітити, що замісники деяких зі сполук, запропонованих у даному винаході, включають ізомерні циклічні структури. У відповідності з цим слід розуміти, що структурні ізомери конкретних замісників включені в обсяг даного винаходу, якщо не зазначено інше. Наприклад, термін "тетразол" включає тетразол, 2Н-тетразол, 3Н-тетразол, 4Н-тетразол та 5Н-тетразол.

Застосування при раку, відторгнення трансплантатів та аутоімунних захворюваннях

Сполуки, запропоновані в даному винаході, мають цінні фармакологічні характеристики та застосовні для лікування захворювань. У деяких варіантах здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході, застосовні для лікування проліферативного захворювання або раку.

Проліферативними захворюваннями переважно є пухлинні захворювання (або рак) (та/або будь-які метастази). Композиції, запропоновані в даному винаході, є особливо підходящими для лікування пухлинних захворювань, якими є рак молочної залози, рак сечостатевої системи, рак легень, рак шлунково-кишкового тракту, епідермоїдний рак, меланома, рак яєчників, рак підшлункової залози, нейробластома, рак голови та/або шиї або рак сечового міхура, або, у більш широкому змісті, рак нирок, головного мозку або шлунку; зокрема, (i) пухлина молочної залози; епідермоїдна пухлина, така як епідермоїдна пухлина голови та/або шиї або пухлина роту; пухлина легень, наприклад, дрібноклітинна або недрібноклітинна пухлина легень; пухлина шлунково-кишкового тракту, наприклад, колоректальна пухлина; або пухлина сечостатевої системи, наприклад, пухлина передміхурової залози (особливо стійка до гормонів пухлина передміхурової залози); або (ii) проліферативне захворювання, що є стійким до лікування іншими хіміотерапевтичними засобами; або (iii) пухлина, що є стійкою до лікування іншими хіміотерапевтичними засобами внаслідок множинної стійкості лікарських препаратів.

У більш широкому змісті в даному винаході проліферативне захворювання також може включати гіперпроліферативний патологічний стан, такий як лейкоз, гіперплазія, фіброз (особливо легень, але й інші типи фіброзу, такі як фіброз нирок), ангіогенез, псоріаз, атеросклероз та проліферацію гладких м'язів у кровеносні судини, таку як рестеноз або рестеноз після ангіопластики.

Якщо вказується пухлина, пухлинне захворювання, карцинома або рак, то альтернативно або на додаток маєтись на увазі і метастазування в основний орган або тканину та/або в будь-яке інше положення поза залежності від розташування пухлини та/або метастазів.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, селективно токсичні або більш токсичні стосовно швидко проліферуючих клітин, ніж стосовно нормальних клітин, особливо клітин раку людини, наприклад, злоякісних пухлин, сполука має значний антипроліферативний вплив та стимулює диференціацію, наприклад, зупинку клітинного циклу та апоптоз.

У деяких інших варіантах здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході, застосовні для лікування відторгнення трансплантатів. Приклади відторгнення трансплантатів, які можна лікувати сполуками, запропонованими в даному винаході, включають, але не обмежуються тільки ними, реакцію "трансплантат проти хазяїна", відторгнення, пов'язане із ксенотрансплантацією, відторгнення, пов'язане із трансплантацією органу, відторгнення, пов'язане з невідкладною трансплантацією, відторгнення гетеротрансплантату або гомотрансплантату та ішемічне або реперфузійне ураження, що виникло при трансплантації органу.

У деяких інших варіантах здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході, застосовні для лікування аутоімунних захворювань. Приклади аутоімунних захворювань, що піддаються лікуванню сполуками, запропонованими в даному винаході, включають, але не обмежуються тільки ними, аутоімунну гемолітичну анемію, аутоімунну тромбоцитопенію немовлят, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, аутоімунну цитопенію, гемолітичну анемію, антифосфоліпідний синдром, дерматит, алергійний енцефаломієліт, міокардит, рецидивуючу поліхондрію, ревматичний порок серця, гломерулонефрит, розсіяний склероз, неврит, увеїт, офтальміт, поліендокринні синдроми, пурпуру, хворобу Рейтера, синдром негнучкої людини, аутоімунне запалення легень, аутизм, синдром Гійєна - Барре, цукровий інсулінозалежний діабет, аутоімунне запалення ока, аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз, системний червоний вовчак, синдром Гудпасчера, пемфігоїд, аутоімунні реакції рецептору, аутоімунну гемолітичну анемію, аутоімунну тромбоцитопенічну пурпуру, ревматоїдний артрит, змішане захворювання сполучної тканини, поліміозит/дерматоміозит, перніціозну анемію, ідіопатичну Аддисонову хворобу, безпліддя, гломерулонефрит, буллезний пемфігоїд, синдром Шегрена, цукровий діабет, адренергічну резистентність до лікарського засобу, хронічний активний гепатит, первинний біліарний цироз, вітіліго, васкуліт, стан після інфаркту міокарда, післякардіотомний синдром, уртикарію, atopічний дерматит, астму, запальні міопатії, хронічний активний гепатит, первинний біліарний цироз та опосередковані Т-клітинами алергійні захворювання.

Термін "застосування" включає будь-який один або більшу кількість наступних варіантів здійснення даного винаходу відповідно: застосування для лікування порушень, пов'язаних із протеїнкіназою; застосування для готування фармацевтичних композицій, призначених для застосування для лікування цих захворювань, наприклад, для готування лікарського засобу; способи застосування сполук, запропонованих у даному винаході, для лікування цих захворювань; фармацевтичні препарати, що

містять сполуки, запропоновані в даному винаході, призначені для лікування цих захворювань; та сполуки, запропоновані в даному винаході, призначені для застосування для лікування цих захворювань; якщо це є доцільним та підходящим, якщо не зазначене інше. Зокрема, захворювання, що піддаються лікуванню, й у такий спосіб, що є кращими для застосування сполуки, запропонованої в даному винаході, обрані із групи, що включає рак, відторгнення трансплантатів та аутоімунні захворювання, а також захворювання, які залежать від активності протеїнази. Термін "застосування" також включає варіанти здійснення композицій, запропонованих у даному винаході, які зв'язуються із протеїназою у такому ступені, що вони можуть виступати як маркування або мітки, таким чином, що при зв'язуванні із флуоресцентною або звичайною міткою або при надбанні радіоактивності їх можна використовувати як реагент для наукових досліджень або як діагностуючий або візуалізуючий реагент.

Аналізи

Інгібування активності протеїнази сполуками, запропонованими в даному винаході, можна досліджувати за допомогою цілого ряду аналізів, що використовуються в даній галузі техніки. Приклади таких аналізів описані в представленому нижче розділі "Приклади здійснення винаходу".

Фармацевтичні композиції

Вираз "ефективна кількість" сполуки означає кількість, необхідну або достатню для лікування або попередження порушення, пов'язаного із протеїназою, наприклад, попередження різних морфологічних та соматичних симптомів порушення та/або захворювання або патологічного стану, пов'язаного із протеїназою, описаного в даному винаході. В одному прикладі ефективна кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, означає кількість, достатню для лікування у суб'єкта порушення, пов'язаного із протеїназою. Ефективна кількість може мінятися залежно від таких факторів, як розмір та маса суб'єкта, тип захворювання або конкретна сполука, що використовується, запропонована в даному винаході. Наприклад, вибір сполуки, запропонованої в даному винаході, може вплинути на те, що становить "ефективну кількість". Фахівець із загальною підготовкою в даній галузі техніки повинен уміти досліджувати фактори, зазначені в даному винаході, та без надмірної кількості експериментальних досліджень визначити ефективну кількість сполук, запропонованих у даному винаході.

Режим введення може вплинути на те, що становить ефективну кількість. Сполуку, запропоновану в даному винаході, можна вводити суб'єктові до або після виникнення порушення, пов'язаного із протеїназою. Крім того, щодня можна вводити кілька розділених доз, а також вводити по черзі, або дозу можна вводити шляхом вливання або болюсного вливання. Крім того, дози сполуки (сполук), запропонованої в даному винаході, можна пропорційно збільшувати або зменшувати відповідно до вимог поточного лікування або профілактики.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна застосовувати для лікування патологічних станів, порушень або захворювань, описаних у даному винаході, або для готування фармацевтичних композицій, призначених для застосування для лікування цих захворювань. Способи застосування сполук, запропонованих у даному винаході, для лікування цих захворювань, або фармацевтичні препарати, що містять сполуки, запропоновані в даному винаході, призначені для лікування цих захворювань.

Вираз "фармацевтична композиція" включає препарати, придатні для введення ссавцям, наприклад, людям. Якщо сполуки, запропоновані в даному винаході, вводять у вигляді фармацевтичних засобів ссавцям, наприклад, людям, їх можна вводити в чистому вигляді або у вигляді фармацевтичної композиції, що містить, наприклад, від 0,1 до 99,5% (більш переважно - від 0,5 до 90%) активного інгредієнта в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм.

Вираз "фармацевтично прийнятний носій" відомий в даній галузі техніки та включає фармацевтично прийнятну речовину, композицію або розріджувач, придатний для введення ссавцям сполук, запропонованих у даному винаході. Носії включають рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, інертний наповнювач, розчинник або капсулюючу речовину, що бере участь у переносі або транспортуванні відповідного засобу від органу або частини органу до іншого органу або в іншу частину організму. Кожен носій повинен бути "прийнятним" у тому розумінні, що він повинен бути сполучним з іншими інгредієнтами композиції та не бути шкідливим для пацієнта. Деякі приклади речовин, які можуть виступати як фармацевтично прийнятні носії включають: цукри, такі як лактоза, глюкоза та сахароза; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль та картопляний крохмаль; целюлозу та її похідні, такі як натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, етилцелюлоза та ацетилцелюлоза; порошкоподібну трагакантову камедь; мальтозу; желатин; тальк; інертні наповнювачі, такі як масло какао та віск для супозиторіїв; масла, такі як арахісове масло, бавовняне масло, сафлорове масло, кунжутне масло, маслинове масло, кукурудзяне масло та соєве масло; гліколи, такі як пропіленгліколь; поліолі, такі як гліцерин, сорбіт, маніт та поліетиленгліколь; складні ефіри, такі як етилолеат та етиллаурат; агар; буферні речовини, такі як гідроксид магнію та гідроксид алюмінію; альгінову кислоту; апірогенну воду; ізотонічний сольовий розчин; розчин Рінгера; етиловий спирт; фосфатні буферні розчини та інші нетоксичні сумісні речовини, що використовуються у фармацевтичних препаратах.

У композиціях також можуть міститися змочувальні агенти, емульгатори та змашуючі речовини, такі як лаурилсульфат натрію та стеарат магнію, а також барвники, агенти, що забезпечують відділення від прес-форм, агенти для нанесення покриттів, підсолоджувачі, смакові добавки та віддушки, консерванти та антиоксиданти.

Приклади фармацевтично прийнятних антиоксидантів включають: розчинні у воді антиоксидан-

ти, такі як аскорбінова кислота, цистеїнгідрохлорид, бісульфат натрію, метабісульфіт натрію, сульфат натрію тощо; маслорозчинні антиоксиданти, такі як аскорбілпальмітат, бутильований гідроксисанізол (БГА), бутильований гідрокситолуол (БГТ), лецитин, пропілгаллат, α -токоферол тощо; та реагенти, що утворюють хелати з металами, такі як лимонна кислота, етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТК), сорбіт, винна кислота, фосфорна кислота тощо.

Препарати, запропоновані в даному винаході, включають придатні для перорального, назального, місцевого, кризьшкірного, трансбукального, сублінгвального, ректального, вагінального та/або парентерального введення. Препарати можна легко приготувати у вигляді разових дозованих форм та можна приготувати за будь-якими методиками, добре відомими в галузі фармацевтики. Кількість активного інгредієнта, яку можна об'єднати з носієм з одержанням разової дозованої форми, звичайно є такою кількістю сполуки, що приводить до терапевтичного ефекту. Звичайно ця кількість змінюється в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 99 % активного інгредієнта, переважно - від приблизно 5 до приблизно 70 %, найбільше переважно - від приблизно 10 до приблизно 30 %.

Методики одержання цих препаратів або композицій включають стадію об'єднання сполуки, запропонованої в даному винаході, з носієм та необов'язково з одним або більшою кількістю допоміжних інгредієнтів. Звичайно препарати готують шляхом ретельного та рівномірного об'єднання сполуки, запропонованої в даному винаході, з рідкими носіями або тонкоподрібненими твердими носіями або з обома типами носіїв, при необхідності з формуванням продукту.

Препарати, запропоновані в даному винаході, придатні для перорального введення, можуть бути у формі капсул, облаток, пігулок, таблеток, пастилок (з використанням смакової основи, звичайно сахарози та камеді акації або трагакантової камеді), порошоків, гранул, або у вигляді розчину або суспензії у водній або неводній рідині, або у вигляді рідкої емульсії типу масло-у-воді або вода-у-маслі, або у вигляді еліксиру або сиропу, або у вигляді коржів (з використанням інертної основи, такої як желатин та гліцерин, або сахарози, або камеді акації) та/або у вигляді рідин для полоскання рота тощо, кожна з яких містить заздалегідь задану кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, як активний інгредієнт. Сполуку, запропоновану в даному винаході, можна вводити у вигляді болюса, електуарія або пасти.

У твердих дозованих формах, запропонованих у даному винаході для перорального введення (капсули, таблетки, пігулки, драже, порошки, гранули та т.п.), активний інгредієнт змішаний з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних носіїв, таких як цитрат натрію або дикальційфосфат, та/або з кожною з наступних речовин: наповнювачі або засоби, що збільшують об'єм, такі як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт та/або кремнієва кислота; сполучні, такі як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідіон, сахароза та/або камедь акації;

вологоутримуючі речовини, такі як гліцерин; розпушувачі, такі як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або маніоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі силікати та карбонат натрію; агенти, що уповільнюють розчинення, такі як парафін; прискорювачі всмоктування, такі як четвертинні амонієві сполуки; змочувальні агенти, такі як, наприклад, цетиловий спирт та гліцеринмоностеарат; вибираючі засоби, такі як каолін та бентонітова глина; змашуючі речовини, такі як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію та їх суміші; та барвники. У випадку капсул, таблеток та пігулок фармацевтичні композиції також можуть включати буферні агенти. Тверді композиції аналогічного типу також можна використовувати як наповнювачі в заповнених капсулах з м'якого або твердого желатину із застосуванням таких інертних наповнювачів, як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколі, що мають велику молекулярну масу, тощо.

Таблетку можна приготувати шляхом пресування або формування, необов'язково з одним або більшою кількістю додаткових інгредієнтів. Пресовані таблетки можна приготувати з використанням сполучної речовини (наприклад, желатину або гідроксипропілметилцелюлози), змашуючої речовини, інертного розріджувача, консерванту, розпушувача (наприклад, натрієвої солі гліколяту крохмалю або зшитої натрієвої солі карбоксиметилцелюлози), поверхнево-активної або диспергуючої речовини. Формовані таблетки можна приготувати шляхом проведення в підходящій машині формування суміші порошокподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем.

На таблетки та інші тверді дозовані форми фармацевтичних композицій, запропонованих у даному винаході, такі як драже, капсули, пігулки та гранули, необов'язково можна нанести насічки або приготувати з покриттями та оболонками, такими як ентросоліюбільні покриття та інші покриття, добре відомі в технології готування фармацевтичних засобів. Їх також можна приготувати таким чином, щоб забезпечити повільне або регульоване вивільнення активного інгредієнта, що міститься в них, наприклад, з використанням гідроксипропілметилцелюлози при різних вмістах, що забезпечують необхідний режим вивільнення, інших полімерних матриць, ліпосом та/або мікросфер. Їх можна стерилізувати, наприклад, фільтруванням через затримуючий бактерії фільтр або шляхом введення стерилізуючих засобів, та одержати стерильні тверді композиції, які перед використанням можна розчинити в стерильній воді або іншому стерильному середовищі для ін'єкції. Ці композиції також необов'язково можуть містити агенти, що надають непрозорості, а також можуть мати таку сполуку, щоб активний інгредієнт (інгредієнти) вивільнявся тільки або переважно на певній ділянці кишечника, необов'язково в уповільненому режимі. Приклади речовин, які можна використовувати для таких цілей, включають полімерні речовини та воски. Активний інгредієнт також може бути у мікрокапсульованому вигляді, якщо це доцільно, то з

одним або більшою кількістю інертних наповнювачів, зазначених вище.

Рідкі дозовані форми для перорального введення сполук, запропонованих у даному винаході, включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири. На додаток до активного інгредієнта рідкі дозовані форми можуть містити інертні розріджувачі, що звичайно використовуються в даній галузі техніки, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізуючі агенти та емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, масла (зокрема, бавовняне, арахісове, кукурудзяне, із зародків, маслинове, касторове, кунжутне масла), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколи та складні ефіри сорбіту та жирних кислот та їх суміші.

Крім інертних розріджувачів композиції для перорального введення також можуть містити допоміжні речовини, такі як змочувальні агенти, емульгуючі та суспендуєчі агенти, підсолоджувачі, смакові добавки, віддушки та консерванти.

Суспензії на додаток до активних сполук можуть містити суспендуєчі агенти, такі як, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксieten, сорбіт та складні ефіри сорбіту, мікрокристалічну целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар та трагакантову камедь та їх суміші.

Препарати фармацевтичних композицій, запропоновані в даному винаході, призначені для ректального або вагінального введення, можуть являти собою супозиторії, які можна приготувати шляхом змішування однієї або більшої кількості сполук, запропонованих у даному винаході, з одним або більшою кількістю підходящих, не подразнюючих інертних наповнювачів або носіїв, таких як масло какао, поліетиленгліколь, віск для супозиторіїв або саліцилат, які є твердими при кімнатній температурі, але рідкими при температурі тіла та тому плавляться у прямій кишці або порожнині піхви та вивільняють активну сполуку.

Препарати, запропоновані в даному винаході, які придатні для вагінального введення, також включають пессарії, тампони, креми, гелі, пасти, пілки або спреї, що містять такі носії, які відомі в даній галузі техніки, як підходящі.

Дозовані форми для місцевого або кризьшкірного введення сполуки, запропонованої в даному винаході, включають порошки, спреї, мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, розчини, пластири та форми для інгаляції. Активну сполуку в стерильних умовах можна змішати з фармацевтично прийнятним носієм та будь-якими консервантами, буферними речовинами або пропелентами, які можуть знадобитися.

Мазі, пасти, креми та гелі на додаток до активної сполуки, запропонованої у даному винаході, можуть містити інертні наповнювачі, такі як тваринні та рослинні жири, масла, воски, парафіни, крохмаль, трагакантова камедь, похідні целюлози, поліетиленгліколи, силікони, бентоніти, кремнієва кислота, тальк та оксид цинку або їх суміші.

Порошки та спреї на додаток до сполуки, запропонованої у даному винаході, можуть містити інертні наповнювачі, такі як лактоза, тальк, кремнієва кислота, гідроксид алюмінію, силікати кальцію та порошкоподібний поліамід або суміші цих речовин. Спреї можуть додатково містити звичайні пропеленти, такі як хлорфторвуглеводні та леткі незаміщені вуглеводні, такі як бутан та пропан.

Крізьшкірні пластири мають ту додаткову перевагу, що забезпечують регульоване введення в організм сполуки, запропонованої в даному винаході. Такі дозовані форми можна приготувати шляхом розчинення або диспергування сполуки в підходящому середовищі. Для збільшення потоку сполуки через шкіру також можна використовувати засоби, що поліпшують всмоктування. Швидкість можна регулювати шляхом використання регулюючої швидкості мембрани або шляхом диспергування сполуки в полімерній матриці або гелі.

Офтальмологічні композиції, очні мазі, порошки, розчини, тощо, також входять в обсяг даного винаходу.

Фармацевтичні композиції, запропоновані в даному винаході, придатні для парентерального введення, являють собою одну або більшу кількість сполук, запропонованих у даному винаході, у комбінації з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних стерильних ізотонічних водних або неводних розчинів, дисперсій, суспензій або емульсій, або стерильні порошки, які безпосередньо перед застосуванням можна відновити в стерильні розчини або дисперсії для ін'єкцій, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатики, розчинені речовини, які роблять композицію ізотонічною із кров'ю передбачуваного реципієнта, або суспендуєчі або згущуючі агенти.

Приклади підходящих водних та неводних носіїв, які можна використовувати у фармацевтичних композиціях, запропонованих у даному винаході, включають воду, етанол, поліоли (такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь тощо) та підходящі їх суміші, рослинні масла, такі як маслинове масло, та придатні для ін'єкцій органічні складні ефіри, такі як етилолеат. Належну сипкість або плинність можна забезпечити, наприклад, шляхом нанесення покриттів такими речовинами, як лецитин, шляхом підтримки необхідного розміру часток у випадку дисперсій та шляхом використання поверхнево-активних речовин.

Ці композиції також можуть містити допоміжні речовини, такі як консерванти, змочуючі агенти, емульгуючі та диспергуєчі агенти. Попередження впливу мікроорганізмів можна забезпечити шляхом включення різних антибактеріальних та антигрибкових засобів, наприклад, парабену, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти тощо. Також може бути бажане включення в композиції ізотонічних засобів, таких як цукор, хлорид натрію тощо. Крім того, пролонговане всмоктування фармацевтичної форми, що вводять шляхом ін'єкції, можна забезпечити шляхом включення агентів, які затримують всмоктування, таких як моностеарат алюмінію та желатин.

У деяких випадках для пролонгування впливу лікарського засобу бажано уповільнити всмокту-

вання лікарського засобу при підшкірній або внутрішньом'язовій ін'єкції. Це можна здійснити шляхом використання рідкої суспензії кристалічної або аморфної речовини, погано розчинної у воді. У цьому випадку швидкість всмоктування лікарського засобу залежить від швидкості його розчинення, що, у свою чергу, може залежати від розміру кристала та кристалічної форми. Альтернативно, уповільнене всмоктування лікарської форми, введеної парентерально, забезпечують шляхом розчинення або суспендування лікарського засобу в маслоподібному розріджувачі.

Форми-депо, що вводять шляхом ін'єкції, одержують шляхом формування мікрокапсульованих матриць сполуки, що розглядається, у полімерах, що біологічно розкладаються, таких як полілактид-полігліколід. Швидкість вивільнення лікарського засобу можна регулювати шляхом зміни відношення кількості лікарського засобу до кількості полімеру та типу полімеру. Приклади інших полімерів, що біологічно розкладаються, включають складні поліортоєфіри та поліангідриди. Форми-депо, що вводять шляхом ін'єкції, також одержують шляхом включення лікарського засобу в ліпосоми або мікроемulsії, які сумісні із тканинами організму.

Препарати, запропоновані в даному винаході, можна вводити перорально, парентерально, місцево або ректально. Зрозуміло, що їх вводять у формах, придатних для відповідного шляху введення. Наприклад, їх вводять у формі таблеток або капсул, шляхом ін'єкції, інгаляції, у формі рідкого засобу для очей, мазі, супозиторію тощо, вводять шляхом ін'єкції, вливання або інгаляції; місцево за допомогою лосьйону або мазі; та ректально за допомогою супозиторію. Пероральне та/або внутрішньовенне введення є кращим.

Вираз "парентеральне введення" та "введений парентерально" при використанні в даному винаході означає шлях введення, що не є ентеральним та місцевим введенням, звичайно шляхом ін'єкції, та включає, але не обмежується тільки ними, внутрішньовенне, внутрішньом'язове, внутріартеріальне, внутріоболонкове, внутрікапсулярне, внутріорбітальне, внутрісерцеве, внутрішкірне, внутріочеревинне, трахеальне, підшкірне, підкутикулярне, внутрісуглобне, підкапсулярне, субарахноїдальне, внутріхребетне та надчеревне вливання та ін'єкцію.

Вираз "системне введення", "введений системно", "периферичне введення" та "введений периферично" при використанні в даному винаході означає введення сполуки, лікарського засобу або іншої речовини безпосередньо в центральну нервову систему, таким чином, що воно надходить у систему пацієнта та тому піддається метаболізму або змінюється за допомогою інших аналогічних процесів, наприклад, підшкірне введення.

Для проведення лікування ці сполуки можна вводити людям та іншим тваринам за допомогою будь-якого підходящого шляху введення, у тому числі перорально, назально, як, наприклад, у вигляді спрею, ректально, вагінально, парентерально, внутріцистернально та місцево за допомогою

порошків, мазей та крапель, у тому числі трансбукально та сублінгвально.

Незалежно від обраного шляху введення сполуки, запропоновані в даному винаході, які можна застосовувати в підходящій гідратованій формі, та/або фармацевтичні композиції, запропоновані в даному винаході, готують у фармацевтично прийнятних дозованих формах за звичайними методами, відомими фахівцям у даній галузі техніки.

Реальні дози активних інгредієнтів у фармацевтичних композиціях, запропонованих у даному винаході, можуть змінюватися, таким чином, щоб забезпечити кількість активного інгредієнта, що ефективна для досягнення необхідного терапевтичного ефекту для конкретного пацієнта, композиції та шляху введення, без токсичного впливу на пацієнта.

Обрана доза залежить від різних факторів, включаючи активність конкретної сполуки, що використовується, запропонованої в даному винаході, або її складного ефіру, солі або аміду, шляху введення, часу введення, швидкості виведення конкретної активної сполуки, що використовується, тривалості лікування, інших лікарських засобів, сполук та/або речовин, що застосовуються в комбінації з конкретною сполукою, що використовується, віку, статі, маси, стану, загального стану здоров'я та анамнезу пацієнта, що піддається лікуванню, та аналогічних факторів, добре відомих у медицині.

Лікар або ветеринар із загальною підготовкою в даній галузі техніки може легко визначити та призначити ефективну кількість необхідної фармацевтичної композиції. Наприклад, лікар або ветеринар може почати з доз сполук, запропонованих у даному винаході, що використовуються у фармацевтичній композиції з вмістами, що меншими, ніж ті, що вимагаються для досягнення необхідного терапевтичного ефекту, та поступово збільшувати дозу, поки не буде досягнутий необхідний ефект.

Звичайно підходяща добова доза сполуки, запропонованої в даному винаході буде такою, яка є найменшою дозою, достатньою для забезпечення терапевтичного ефекту. Така ефективна доза звичайно залежить від факторів, описаних вище. Звичайно внутрішньовенна та підшкірна дози сполук, запропонованих у даному винаході, що вводять пацієнтові для забезпечення необхідних анагетичних ефектів становить від приблизно 0,0001 до приблизно 100 мг/(кг маси тіла на добу), більш переважно - від приблизно 0,01 до приблизно 50 мг/(кг на добу) та ще більш переважно - від приблизно 1,0 до приблизно 100 мг/(кг на добу). Ефективна кількість являє собою кількість, необхідну для лікування порушення, пов'язаного із протеїнамією.

При необхідності ефективну добову дозу активної сполуки можна вводити у вигляді 2, 3, 4, 5, 6 або більшої кількості розділених доз, що вводять окремо через підходящі проміжки часу протягом доби, необов'язково, у разових дозованих формах.

Якщо сполуку, запропоновану в даному винаході, можна вводити окремо, то краще вводити сполуку у вигляді фармацевтичної композиції.

Методика синтезу

Сполуки, запропоновані в даному винаході, одержують із загальнодоступних сполук за методиками, відомими фахівцям у даній галузі техніки, включаючи будь-яку одну або більшу кількість зазначених нижче умов, але не обмежується тільки ними:

В обсязі даного опису тільки група, що легко видаляється, що не є компонентом конкретної шуканої кінцевої сполуки, запропонованої в даному винаході, називається "захисною групою", якщо в контексті не зазначене інше. Захист функціональних груп такими захисними групами, самі захисні групи та реакції їх відщиплення описані, наприклад, у стандартних довідниках, таких як, наприклад, *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 2005, 41627 pp. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (Electronic Version, 48 Volumes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, и Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Особливістю захисних груп є те, що їх можна видалити легко (тобто без протікання небажаних вторинних реакцій), наприклад, шляхом сольолізу, відновлення, фотолізу або, альтернативно, при фізіологічних умовах (наприклад, шляхом ферментативного відщиплення).

Солі сполук, запропонованих у даному винаході, що містять щонайменше одну солеутворюючу групу, можна одержати за відомими методиками. Наприклад, солі сполук, запропонованих у даному винаході, що містять кислотні групи, можна одержати, наприклад, шляхом обробки цих сполук сполуками металів, такими як солі лужних металів підходящих органічних карбонових кислот, наприклад, натрієвою сіллю 2-етилгексанової кислоти; органічними сполуками лужних металів або лужноземельних металів, такими як відповідні гідроксиди, карбонати або гідрокарбонати, такі як гідроксид, карбонат або гідрокарбонат натрію або калію, відповідними сполуками кальцію або аміаком або підходящим органічним аміном, переважно використовувати стехіометричні кількості або невеликий надлишок солеутворюючого реагенту. Солі приєднання з кислотами сполук, запропонованих у даному винаході, одержують звичайним чином, наприклад, шляхом обробки сполук кислотою або підходящим іонообмінним реагентом. Внутрішні солі сполук, запропонованих у даному винаході, що містять кислотну та основну солеутворюючу

групи, наприклад, вільну карбоксигрупу та вільну аміногрупу, можна одержати, наприклад, шляхом нейтралізації солей, таких як, солі приєднання з кислотами, до ізоелектричної точки, наприклад, слабкими основами, або шляхом обробки іонообмінниками.

Солі можна звичайним чином перетворити у вільні сполуки; солі металів та амонію можна перетворити, наприклад, шляхом обробки підходящими кислотами, та солі приєднання з кислотами, наприклад, шляхом обробки підходящим основним реагентом.

Суміші ізомерів, що одержують в контексті даного винаходи, можна розділити за відомою методикою на окремі ізомери; діастереоізомери можна розділити, наприклад, шляхом розподілу в багатофазній суміші розчинників, перекристалізацією та/або за допомогою хроматографічного розділення, наприклад, на силікагелі, або, наприклад, за допомогою рідинної хроматографії середнього тиску на колонці зі оберненою фазою, та рацемати можна розділити, наприклад, шляхом утворення солей з оптично чистими солеутворюючими реагентами, та одержувати таким чином суміш діастереоізомерів розділити, наприклад, за допомогою фракційної кристалізації або за допомогою хроматографії на колонках з оптично активними речовинами.

Проміжні та кінцеві продукти можна обробити та/або очистити за стандартними методиками, наприклад, за допомогою хроматографічних методик, методик розподілу, (пере)кристалізації тощо.

Загальні умови здійснення способу

Наведені нижче положення застосовні в цілому до всіх способів, зазначених у даному винаході.

Стадії способу для синтезу сполук, запропонованих у даному винаході, можна виконати при умовах проведення реакцій, які самі по собі відомі, переважно - при спеціально зазначених, за відсутності або звичайно в присутності розчинників або розріджувачів, переважно - розчинників або розріджувачів, які інертні по відношенню до використуваних реагентів та розчиняють їх, за відсутності або в присутності каталізаторів, конденсуючих або нейтралізуючих реагентів, наприклад, іонообмінників, таких як катіонообмінники, наприклад, в H^+ формі; залежно від природи реакції та/або реагентів при зниженій, нормальній або підвищеній температурі, наприклад, при температурі в діапазоні від приблизно

-100 до приблизно 190°C; переважно - від приблизно -80 до приблизно 150°C, наприклад, від -80 до -60°C, при КТ, від -20 до 40°C або при температурі кипіння; при атмосферному тиску або в закритій посудині, коли це доцільно, то під тиском та/або в інертній атмосфері, наприклад, в атмосфері аргону або азоту.

На всіх стадіях реакцій суміші ізомерів, що утворюються, можна розділити на окремі ізомери, наприклад, діастереоізомери або енантіомери, або на будь-яку необхідну суміш ізомерів, наприклад, рацемати або суміші діастереоізомерів, наприклад, за методиками, аналогічними описаним у публікації *Science of Synthesis: Houben-Weyl*

Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005.

Розчинники, із числа яких можна вибрати розчинники, які є підходящими для будь-якої конкретної реакції, включають зазначені спеціально або, наприклад, воду; складні ефіри, такі як (нижч.) алкіл-(нижч.) алканоати, наприклад, етилацетат; прості ефіри, такі як аліфатичні прості ефіри, наприклад, діетиловий ефір, або циклічні прості ефіри, наприклад, тетрагідрофуран та діоксан, рідкі ароматичні вуглеводні, такі як бензол та толуол, спирти, такі як метанол, етанол та 1- або 2-пропанол, нітрили, такі як ацетонітрил, галогеновані вуглеводні, такі як метиленхлорид та хлороформ, амідні кислот, такі як диметилформамід та диметилацетамід, основи, такі як гетероциклічні азотисті основи, наприклад, піридин або N-метилпіролідін-2-он, ангідриди карбонових кислот, такі як ангідриди (нижч.) алканових кислот, наприклад, оцтовий ангідрид, циклічні, лінійні або розгалужені вуглеводні, такі як циклогексан, гексан та ізопентан, або суміші цих розчинників, наприклад, водні розчини, якщо в описі способів не зазначене інше. Такі суміші розчинників також можна використовувати при обробці, наприклад, за допомогою хроматографії або розподілу.

Сполуки, включаючи їх солі, також можна одержати у вигляді гідратів або їх кристали можуть, наприклад, включати розчинник, що застосовується для кристалізації. Можуть міститися різні кристалічні форми.

Даний винахід також відноситься до таких варіантів здійснення способу, у яких одержувана на будь-якій стадії як проміжний продукт сполука застосовується як вихідна речовина, а потім виконуються інші стадії способу, або в яких вихідна речовина утворюється за умов проведення реакції або застосовується у вигляді похідної, наприклад, у захищеній формі або у формі солі, або сполука, одержувана способом, запропонованим у даному винаході, одержують за умов проведення реакції та потім обробляють *in situ*.

Проліки

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуки, запропоновані в даному винаході, та до способів лікування порушень, пов'язаних із протеїнкіназою, шляхом введення, фармацевтично прийнятних проліків сполук, запропонованих у даному винаході. Наприклад, сполуки, запропоновані в даному винаході, що містять вільні аміногрупи, амідогрупи, гідроксигрупи або карбоксигрупи, можна перетворити в проліки. Проліки включають сполуки, у яких амінокислотний залишок або поліпептидний ланцюг двох або більшої кількості (наприклад, двох, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків за допомогою амідного або складноефірного зв'язку зв'язана з вільною аміногрупою, гідроксигрупою або карбоксигрупою сполук, запропонованих у даному винаході. Амінокислотні залишки включають, але не обмежуються тільки ними, 20 природних амінокислот, звичайно позначуваних трибуквеними символами, і також включає 4-гідроксипролін, гідроксилізін, демозин, ізодемозин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гама-

аміномасляну кислоту, цитрулін, гомоцистеїн, гомосерін, орнітин та метіонінсульфон. Також включені додаткові типи проліків. Наприклад, вільні карбоксигрупи можна перетворити в похідні, такі як аміни або алкілові ефіри. Вільні гідроксигрупи можна перетворити в похідні за допомогою груп, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, гемісукцинати, фосфати, диметиламіноацетати та фосфорилоксиметоксикарбоніли, як це описано в публікації *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. Карбаматні проліки гідроксигруп та аміногруп також включені, а також карбонатні проліки, сульфонати та сульфати гідроксигруп. Також включені такі похідні гідроксигруп, як (ацилокси)метилові та (ацилокси)етилові прості ефіри, у яких ацильною групою може бути алкіловий складний ефір, необов'язково заміщений такими групами, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, як проста ефірна, аміногрупа та карбоксигрупа, або, у яких ацильною групою може бути складноефірна група амінокислоти. Проліки цього типу описані в публікації *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Вільні аміни можна перетворити в такі похідні, як амідні, сульфонамідні або фосфонамідні. Всі ці пролікарські фрагменти можуть включати, але не обмежуються тільки ними, прості ефірні групи, аміногрупи та карбоксигрупи.

Тому будь-яку вказівку на сполуку, запропоновану в даному винаході, слід розуміти, як вказівку та на відповідні проліки сполуки, запропонованої в даному винаході, якщо це є підходящим та доцільним.

Комбінації

Сполуку, запропоновану в даному винаході, також можна використовувати в комбінації з іншими засобами, наприклад, з додатковим інгібітором протеїнкінази, що є або не є сполукою, запропонованою в даному винаході для лікування в суб'єкта порушення, пов'язаного із протеїнкіназою.

Термін "комбінація" означає фіксовану комбінацію в одній разовій дозованій формі, або набір компонентів, призначений для комбінованого введення, за допомогою якого сполуку, запропоновану в даному винаході, та компонент комбінації можна вводити незалежно одночасно або окремо через проміжний час, які дозволяють компонентам комбінації виявити спільний, наприклад, синергетичний ефект, або будь-яку їх комбінацію.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна вводити одночасно або послідовно із протизапальним, антипроліферативним, хіміотерапевтичним засобом, імунодепресантом, протираковим, цитотоксичним засобом або інгібітором, які не є сполукою формули I або його сіллю. Інші приклади засобів, які можна вводити в комбінації зі сполуками, запропонованими в даному винаході, включають, але не обмежуються тільки ними, інгібітор ПТК, циклоспорин А, CTLA4-Ig, антитіла, вибрані з групи, що включає анти-ICAM-3, анти-IL-2 рецептор, анти-CD45RB, анти-CD2, анти-CD3, анти-CD4, анти-CD80, анти-CD86 та моноклональні антитіла OKT3, засоби, що блокують взаємодії між CD40 и gp39, білки злиття, утворені з CD40 та gp39, інгібітори NF-капа В функції, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, стероїди, сполуки

золота, антипроліферативні засоби, FK506, мікофенолят мофетил, цитотоксичні лікарські засоби, інгібітори TNF- α , анти-TNF антитіла або розчинний рецептор TNF, рапаміцин, лефлунімід, інгібітори циклооксигенази-2, паклітаксел, цисплатин, карбоплатин, доксорубіцин, карміноміцин, даунорубіцин, аміноптерин, метотрексат, метоптерин, мітоміцин С, ектеїнасцидин 743, порфіроміцин, 5-фторурацил, 6-меркаптопурин, гемцитабін, цитозинарабінозид, подофілотоксин, етопозид, етопозидфосфат, теніпозид, мелфалан, вінбластин, вінкристин, лейрозицин, епотилон, віндезин, лейрозин або їх похідні.

Сполуку, запропоновану в даному винаході, та будь-який додатковий засіб можна включити в різні дозовані форми. Альтернативно, для зменшення кількості дозованих форм, що вводять пацієнтові, сполуку, запропоновану в даному винаході, та будь-який додатковий засіб можна приготувати разом в будь-якій комбінації. Наприклад, сполуку, запропоновану в даному винаході, що є інгібітором, можна включити в одну дозовану форму та додатковий засіб можна включити разом в іншу дозовану форму. Будь-які окремі дозовані форми можна вводити в той самий час або в різні моменти часу.

Альтернативно, композиція, запропонована в даному винаході, включає додатковий засіб, описаний у даному винаході. Кожен компонент може міститися в окремих композиціях, комбінаціях композицій або в одній композиції.

Даний винахід додатково ілюструється наведеними нижче прикладами, які не слід розглядати, як додатково обмежуючі. При здійсненні даного винаходу, якщо не зазначене інше, використовуються звичайні методики біології клітин, культур клітин, молекулярної біології, трансгенної біології, мікробіології та імунології, які відомі в даній галузі техніки.

ЗАГАЛЬНІ МЕТОДИКИ СИНТЕЗУ

Всі вихідні речовини, структурні фрагменти, реагенти, кислоти, основи, дегідратуючі реагенти, розчинники та каталізатори, що використовуються для синтезу сполук, запропонованих у даному винаході, є в продажу або їх можна одержати за методиками органічного синтезу, відомими фахівцям із загальною підготовкою в даній галузі техніки (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Крім того, сполуки, запропоновані в даному винаході, можна одержати за методиками органічного синтезу, відомими фахівцям із загальною підготовкою в даній галузі техніки, наведеними у представлених нижче прикладах.

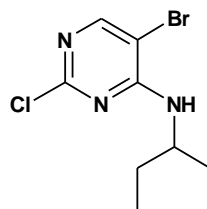
ПЕРЕЛІК АБРЕВІАТУР

БІНАФ	(\pm)-(1,1'-бінафталін-2,2'-дііл)біс(дифенілфосфін)
ДІЕА	діетиламін
ДІПЕА	діізопропілетиламін
ДМФА	диметилформамід
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
МСВР	мас-спектрометрія високого розділення
НВТУ	О-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфат

BOP	бензотриазол-1-ілокси-трис(диметиламіно)фосфонійгексафторфосфат
HOBT	1-гідрокси-1H-бензотриазол
PX/MC	рідинна хроматографія /мас-спектрометрія
NMM	N-метилморфолін
NMP	N-метилпіролідін
КТ	кімнатна температура
ТГФ	тетрагідрофуран
Et	етил
NBS	N-бромсукцинімід
ДІАД	діізопропілазодикарбоксилат
Ts	тозил
ТБАФ	тетра-н-бутиламонійфторид

Приклад 1

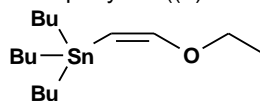
(5-Бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-амін



До розчину 5-бром-2,4-дихлорпіримідину (4,56 г, 20 ммоль) в етанолі (9 мл) при температурі навколишнього середовища додають 1-етилпропіламін (2,6 мл, 22 ммоль) та ДІЕА (7 мл, 40 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 16 год., потім концентрують у вакуумі та залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, етилацетат: гексан = від 3:97 до 30:70) та отримують (5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-амін. МС (ІЕР - іонізація електророзпиленням) m/z 280 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,1(s, 1H), 5,24(d, 1H), 4,1(m, 1H), 1,58(m, 4H), 0,93(t, 6H).

Приклад 2

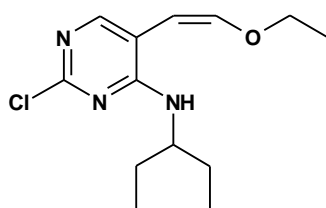
Трибутил-((Z)-2-етоксивініл)-станнан



До розчину етилетинілового ефіру (2,26 мл, 50% у гексані, 15 ммоль) в толуолі (40 мл) при температурі навколишнього середовища додають три-н-бутилгідрид (2,7 мл, 10 ммоль) та AIBN (81 мг, 0,5 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 100 °C протягом 16 год. Після охолодження суміш концентрують у вакуумі та отримують трибутил-((Z)-2-етоксивініл)-станнан. Неочищений продукт використовують без обробки.

Приклад 3

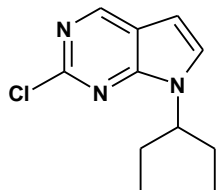
[2-Хлор-5-((Z)-2-етоксивініл)-піримідин-4-іл]-(1-етилпропіл)-амін



До розчину неочищеної сполуки прикладу 2 (4,25 г, ~75%, 8,8 ммоль) в CH_3CN (10 мл) при температурі навколишнього середовища додають (5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-амін (2,25 г, 8 ммоль), Et_4NCl (1,33 г, 8 ммоль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (280 мг, 0,4 ммоль). Реакційну суміш продувають за допомогою N_2 , герметизують в мікрохвильовому реакторі та нагрівають при 100°C протягом 17 хвил. Після охолодження суміш концентрують у вакуумі та залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, етилацетат : гексан = від 5:95 до 40:60) та отримують [2-хлор-5-((Z)-2-етоксивініл)-піримідин-4-іл]-(1-етилпропіл)-амін. МС (ІЕР) m/z 270 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц). δ 8,02 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,46 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,99 (q, 2H), 1,60-1,69 (m, 2H), 1,43-1,52 (m, 2H), 1,32 (t, 3H), 0,92 (t, 6H).

Приклад 7

2-Хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин

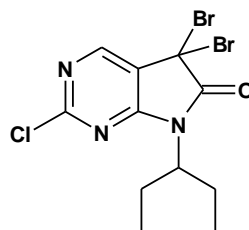


До розчину [2-хлор-5-((Z)-2-етоксивініл)-піримідин-4-іл]-(1-етилпропіл)-аміну (1,1 г, 4,07 ммоль) в EtOH (8 мл) при температурі навколишнього середовища додають концентровану HCl (0,1 мл). Реакційну суміш герметизують в мікрохвильовому реакторі та нагрівають при 100°C протягом 10 хвил. Після охолодження суміш концентрують у вакуумі та отримують 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин. Неочищений продукт використовують без обробки. Речовину можна очистити за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , EtOAc : гексан = 1 : 5).

МС (ІЕР) m/z 224 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц). δ 8,87 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,69 (m, 1H), 1,77 - 1,99 (m, 4H), 0,77 (t, 6H).

Приклад 8

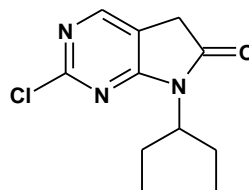
5,5-Дибром-2-хлор-7-(1-етилпропіл)-5,7-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-6-он



До суміші 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину (неочищеного, ~ 4,07 ммоль) з $t\text{-BuOH}$ (7 мл) при температурі навколишнього середовища додають 2 мл H_2O , потім до помаранчевого розчину додають NBS (2,28 г, 12,8 ммоль). Суміш перемішують при $28 - 30^\circ\text{C}$ протягом 2,5 год., потім концентрують та розчиняють в етилацетаті, промивають водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином. Органічні речовини сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують та отримують 5,5-дибром-2-хлор-7-(1-етилпропіл)-5,7-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-6-он. Неочищений продукт використовують без обробки. МС (ІЕР) m/z 398 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 9

2-Хлор-7-(1-етилпропіл)-5,7-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-6-он

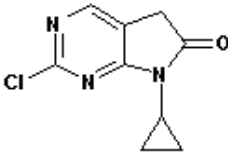
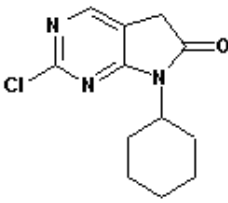
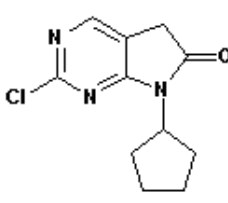
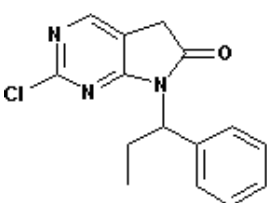


До розчину 5,5-дибром-2-хлор-7-(1-етилпропіл)-5,7-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-6-ону (неочищеного, ~ 5,3 ммоль) в оцтовій кислоті (6 мл) та ТГФ (4 мл) при 0°C додають Zn пил (1,37 г, 21 ммоль). Суміш перемішують при 0°C протягом 2 хвил. потім нагрівають до кімнатної температури, перемішують протягом 30 хвил. Суміш фільтрують через целіт, промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують у вакуумі та залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат : гексан = від 5:95 до 40:60) та отримують 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-5,7-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-6-он.

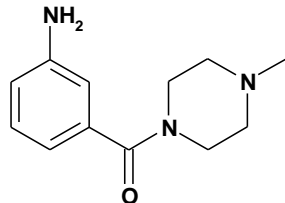
МС (ІЕР) m/z 240 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц). δ 8,17 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 0,84 (t, 6H).

Приклади 10-13

За методиками, описаними в прикладах 6-9, з використанням підходящих вихідних речовин отримують наступні сполуки.

Структура	MC IS(m/z) (M+1)
	210
	252
	238
	288

Приклад 14
(3-Амінофеніл)-(4-метилпіперазин-1-іл)-
метанон

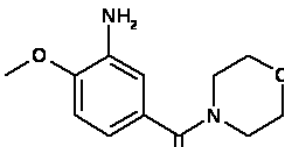
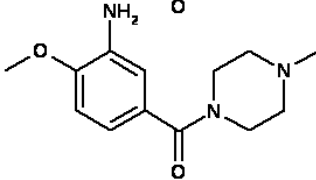
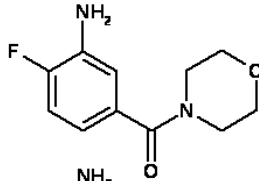
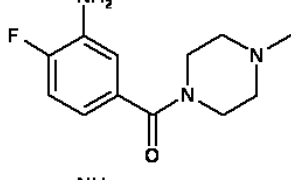
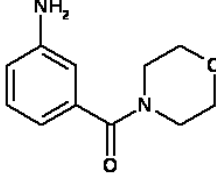
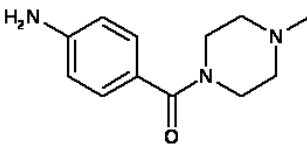


Розчин 3-амінобензойної кислоти (1,51 г, 11 ммоль), 1-метилпіперазину (1,1 мл, 10 ммоль), EDCI·HCl (2,87 г, 15 ммоль) та Et₃N (2,8 мл, 20 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 20 год.. Потім додають насичений водний розчин NaHCO₃. Водний шар екстрагують за допомогою CH₂Cl₂ та органічні екстракти сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, MeOH: CH₂Cl₂ = від 0,7:99,3 до 6:93) та отримують 1,75 г шуканої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

MC (IEP) m/z 220 (M+H)⁺

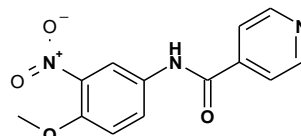
Приклади 15-20

За методиками, описаними в прикладі 14, з використанням підходящих вихідних речовин отримують наступні сполуки.

Структура	MC(m/z) (M-)
	237
	250
	225
	238
	207
	220

Приклад 21

N-(4-Метокси-3-нітрофеніл)-ізонікотинамід

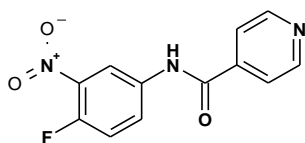


Суміш 4-метокси-3-нітроаніліну (168 мг, 1 ммоль) та ізонікотиноїл-хлорид-гідрохлориду (267 мг, 0,2 М, 1,5 ммоль) в піридині (1 мл) герметизують в мікрохвильовому реакторі та нагрівають при 100 °C мікрохвильовим опроміненням протягом 5 хвил. Потім до реакційної суміші додають 1 н. водний розчин NaOH. Після перемішування при кімнатній температурі протягом декількох хвилин суміш фільтрують. Тверду речовину промивають за допомогою H₂O та сушать на повітрі та отримують 263 мг шуканої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

MC (IEP) m/z 274 (M+H)⁺

Приклад 22

N-(4-Фтор-3-нітрофеніл)-ізонікотинамід

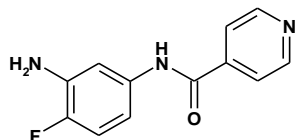


Використовують методику, описану в прикладі 21, та отримують шукану сполуку у вигляді рожевої твердої речовини.

МС (ІЕР) m/z 262 (M+H)⁺.

Приклад 23

N-(3-Аміно-4-фторфеніл)-ізонікотинамід

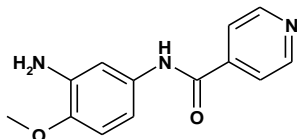


Суміш 4-фтор-3-нітроаніліну (100 мг, 0,38 ммоль) та хлориду олова (180 мг, 0,95 ммоль) в EtOH (1 мл) з 4 краплями концентрованої HCl нагрівають при 80 °C протягом 4 год. Потім додають насичений водний розчин NaHCO₃. Водний шар екстрагують за допомогою EtOAc та органічні екстракти промивають сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, MeOH:CH₂Cl₂ = від 1:99 до 10:90) та отримують 55,5 мг шуканої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР) m/z 232 (M+H)⁺

Приклад 24

N-(3-Аміно-4-метоксифеніл)-ізонікотинамід

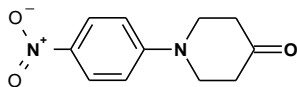


Можна використовувати методику, описану в прикладі 23, та отримати шукану сполуку у вигляді рожевої твердої речовини.

МС (ІЕР) m/z 244 (M+H)⁺.

Приклад 25

1-(4-Нітрофеніл)-піперидин-4-он

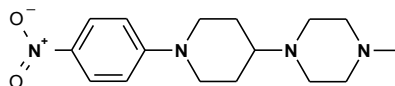


До розчину 1-(4-нітрофеніл)-піперидин-4-олу (100 мг, 0,45 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) протягом 2,5 год. додають періодинан Деса-Мартіна (286 мг, 0,675 ммоль). Реакцію зупиняють 1 н. водним розчином NaOH. Водний шар екстрагують за допомогою CH₂Cl₂ та органічні екстракти сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, EtOAc:гексан = від 12:88 до 100:0) та отримують 84 мг шуканої сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МС (ІЕР) m/z 221 (M+H)⁺

Приклад 26

1-Метил-4-[1-(4-нітрофеніл)-піперидин-4-іл]піперазин

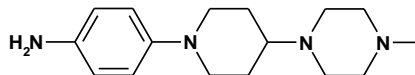


Суміш 1-(4-нітрофеніл)-піперидин-4-ону (84 мг, 0,38 ммоль) та 1-метилпіперазину (0,085 мл, 0,76 ммоль) в MeOH (2 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 5 год. Потім до реакційної суміші додають 0,2 мл HOAc, а потім NaCNBH₃ (72 мг, 1,14 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 0,5 год., потім концентрують. Залишок розчиняють в EtOAc, промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, 2 н. NH₃ в MeOH:CH₂Cl₂ = від 1:99 до 10:90) та отримують 46 мг шуканої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР) m/z 305 (M+H)⁺

Приклад 27

4-[4-(4-Метилпіперазин-1-іл)-піперидин-1-іл]-феніламін

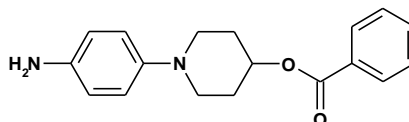


Суспензію 1-метил-4-[1-(4-нітрофеніл)-піперидин-4-іл]-піперазину (46 мг, 0,15 ммоль) та Pd/C (10%, 8 мг) в MeOH (2 мл) перемішують при кімнатній температурі в атмосфері H₂ (під тиском з балону) протягом 16 год., потім фільтрують через целіт, промивають за допомогою EtOAc, концентрують при зниженому тиску та отримують 42 мг шуканої сполуки у вигляді світло-сірої твердої речовини.

МС (ІЕР) m/z 275 (M+H)⁺

Приклад 28

1-(4-Амінофеніл)-піперидин-4-іловий ефір бензойної кислоти

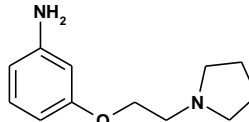


Використовують методику, описану в прикладі 23, та отримують шукану сполуку у вигляді рожевої твердої речовини.

МС (ІЕР) m/z 297(M+H)⁺.

Приклад 29

3-(2-Піролідин-1-ілетокси)-феніламін



До суміші PPh₃ (866 мг, 3,3 ммоль) з ТГФ (6 мл) додають ДІАД (0,65 мл, 3,3 ммоль) при 0 °C. Суспензію перемішують протягом 10 хвил., потім нагрівають до кімнатної температури. До суміші додають 4-нітрофенол (460 мг, 3,3 ммоль) та 1-(2-гідроксиетил)-піролідин (0,26 мл, 2,2 ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 год., потім концентрують. Залишок розчиняють в EtOAc, промивають 1 н. водним розчином NaOH та сольовим розчином, сушать над

Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ = від 1:99 до 10:90) та отримують 277 мг 1-[2-(4-нітрофенокси)-етил]-піролідину у вигляді білої твердої речовини.

МС (ІЕР) m/z 237 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Використовують методику, описану в прикладі 27 із застосуванням 1-[2-(4-нітрофенокси)-етил]-піролідину як вихідної речовини та отримують шукану сполуку у вигляді жовтого масла.

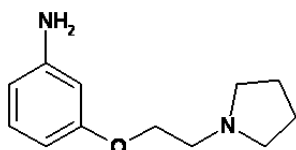
МС (ІЕР) m/z 207 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклади 30-33

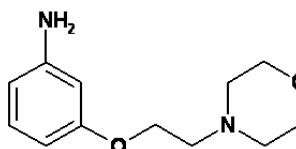
За методиками, описаними в прикладі 29, з використанням підходящих вихідних речовин отримують наступні сполуки.

Структура

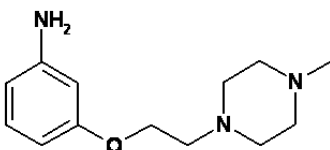
МС(m/z) ($\text{M}+1$)



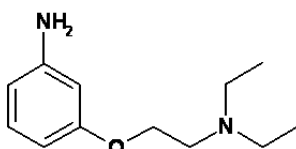
207



223



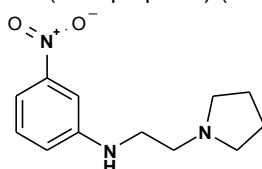
236



209

Приклад 34

(3-Нітрофеніл)-(2-піролідин-1-ілетил)-амін



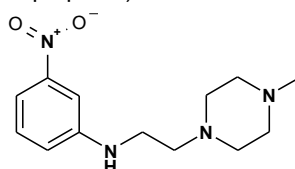
Суміш 1-фтор-3-нітробензолу (420 мг, 3 ммоль) з ДМФА (1,5 мл), N-(2-аміноетил)-піролідину (514 мг, 4,5 ммоль) та Cs_2CO_3 (977 мг, 3 ммоль) нагрівають при 100°C мікрохвильовим опроміненням протягом 2,5 год., потім концентрують. Суміш розбавляють за допомогою EtOAc , промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ = від 1:99

до 10:90) та отримують 130 мг шуканої сполуки у вигляді світло-коричневого масла.

МС (ІЕР) m/z 236 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Приклад 35

[2-(4-Метилпіперазин-1-іл)-етил]-(3-нітрофеніл)-амін

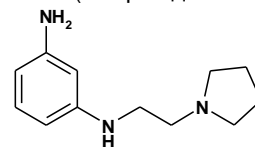


Використовують методику, описану в прикладі 34, та отримують шукану сполуку у вигляді жовтого масла.

МС (ІЕР) m/z 265 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 36

N-(2-Піролідин-1-ілетил)-бензол-1,3-діамін

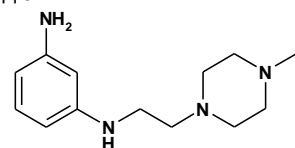


Використовують методику, описану в прикладі 27, та отримують шукану сполуку у вигляді світло-коричневого масла.

МС (ІЕР) m/z 206 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 37

N-[2-(4-Метилпіперазин-1-іл)-етил]-бензол-1,3-діамін

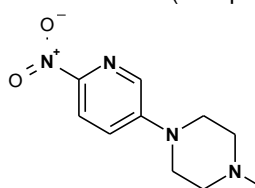


Використовують методику, описану в прикладі 27, та отримують шукану сполуку у вигляді світло-коричневого масла.

МС (ІЕР) m/z 235 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 38

1-Метил-4-(6-нітропіридин-3-іл)-піперазин

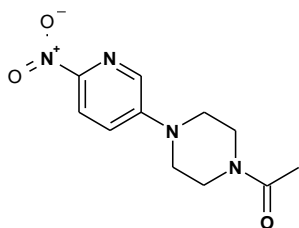


Суміш 5-бром-2-нітропіридину (500 мг, 2,46 ммоль) та 1-метилпіперазину (1 мл) нагрівають при 80 °C протягом 2 год. Потім додають воду. Водний шар екстрагують за допомогою EtOAc , та органічні екстракти промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ = від 0,7:99,3 до 6:93) та отримують 520 мг шуканої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР) m/z 223 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Приклад 39

1-[4-(6-Нітропіридин-3-іл)-піперазин-1-іл]-етанол

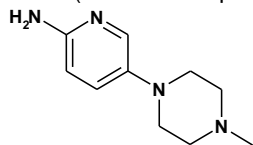


До суміші 5-бром-2-нітропіридину (406 мг, 2 ммоль) та 1-ацетилпіперазину (256 мг, 2 ммоль) в толуолі (5 мл) додають Cs_2CO_3 , потім додають $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (74 мг, 0,08 ммоль) та БІНАФ (100 мг, 0,16 ммоль). Суміш дегазують та нагрівають при 100°C протягом 16 год. Потім суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють за допомогою EtOAc та фільтрують через целіт. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ = від 0,7:99,3 до 6:93) та отримують 270 мг шуканої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР) m/z 251 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺

Приклад 40

5-(4-Метилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламін

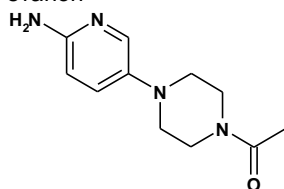


Використовують методику, описану в прикладі 27, та отримують шукану сполуку у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

МС (ІЕР) m/z 193 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺

Приклад 41

1-[4-(6-Амінопіридин-3-іл)-піперазин-1-іл]-етанон

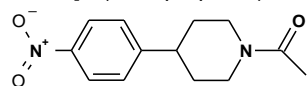


Використовують методику, описану в прикладі 27, та отримують шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини.

МС (ІЕР) m/z 221 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺

Приклад 42

1-[4-(4-Нітрофеніл)-піперадин-1-іл]-етанон



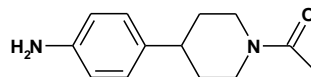
До розчину 4-(4-нітрофеніл)-піперадину (206 мг, 1 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) при 0°C додають AcCl (0,106 мл, 1,5 ммоль). Потім повільно додають Et_3N (0,253 мл, 1,8 ммоль). Суміш перемішують при 0°C протягом 10 хвил. Потім додають насичений водний розчин NaHCO_3 . Водний шар екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 та органічні екстракти сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ = від 0,7:99,3 до 6:93) та

отримують 273 мг шуканої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР) m/z 249 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺

Приклад 43

1-[4-(4-Амінофеніл)-піперадин-1-іл]-етанон

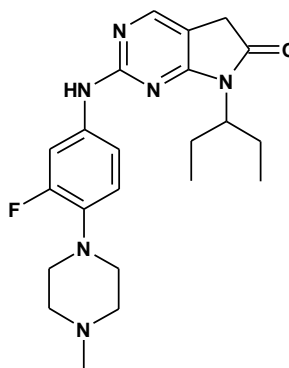


Використовують методику, описану в прикладі 27, та отримують шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР) m/z 219 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺

Приклад 44

7-(1-Етилпропіл)-2-[3-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-5,7-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-6-он



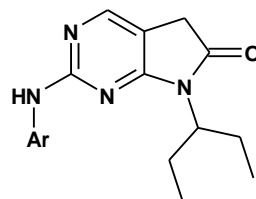
До суміші 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-5,7-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-6-ону (18 мг, 0,075 ммоль) з TsOH (1,12 мл, 0,2 М в 1,4-діоксані) при температурі навколишнього середовища додають 3-фтор-4-(4-метилпіперазин)анілін (23,5 мг, 0,1125 ммоль) та ДМФА (0,25 мл). Реакційну суміш герметизують в мікрохвильовому реакторі та нагрівають при 140°C протягом 30 хвил. Суміш розбавляють за допомогою EtOAc , промивають водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином, сушать (Na_2SO_4), фільтрують та концентрують. Неочищений продукт очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують 27 мг шуканої сполуки у вигляді коричневої твердої речовини.

МС (ІЕР) m/z 413 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺

^1H ЯМР (ДМСО (диметилсульфоксид), 400 МГц). δ 9,48 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,96 (s, 4H), 2,51 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 0,79 (t, 6H).

Приклади 45-90

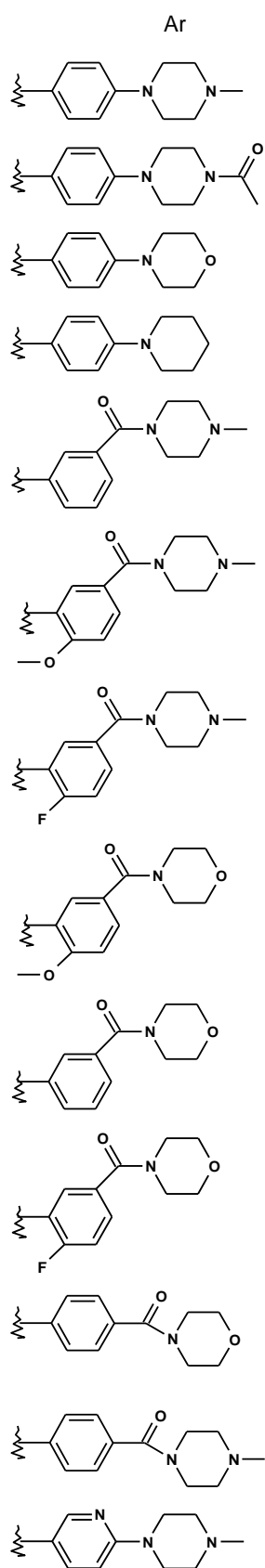
За методиками, описаними в прикладі 44, з використанням підходящих вихідних речовин отримують наступні сполуки.



103

95632

104

МС найдено
(M+H)
395

423

382

380

423

453

441

440

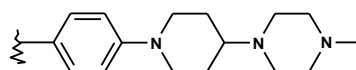
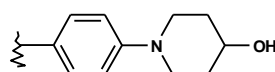
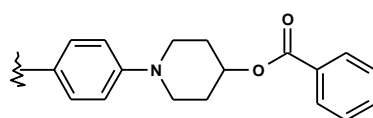
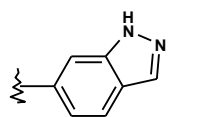
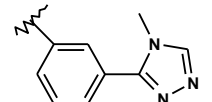
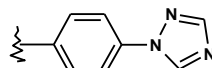
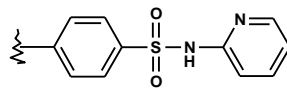
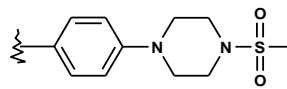
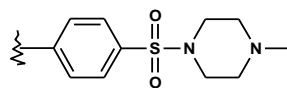
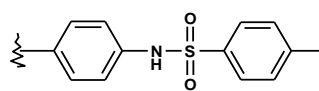
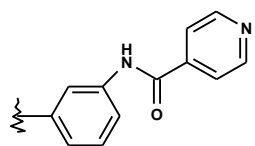
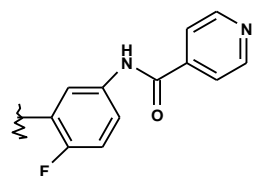
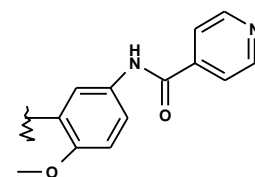
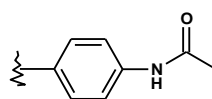
410

428

410

423

396



354

447

435

417

466

459

459

382

364

378

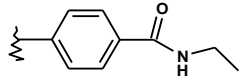
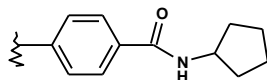
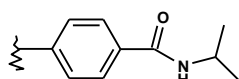
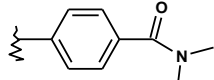
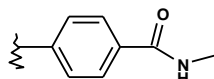
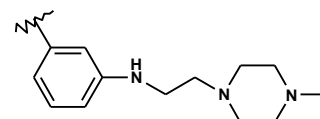
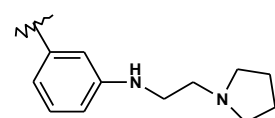
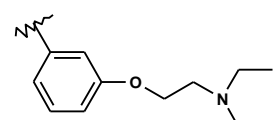
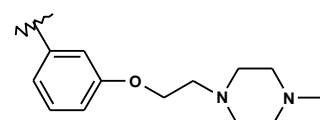
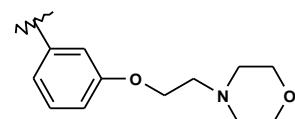
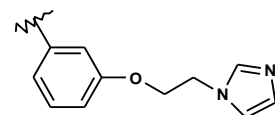
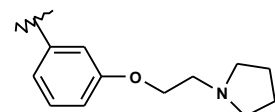
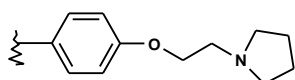
337

500

396

478

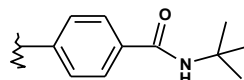
105



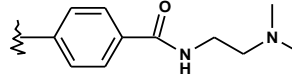
95632

106

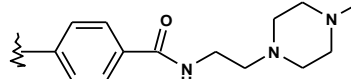
410



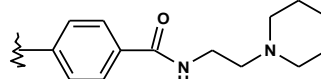
410



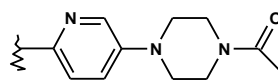
407



426



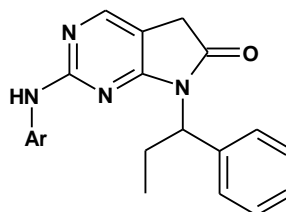
439



412

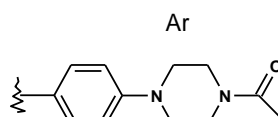
Приклади 91-93
За методиками, описаними в прикладі 44, з використанням підходящих вихідних речовин отримують наступні сполуки.

409

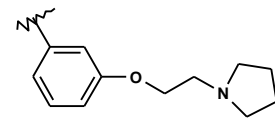


438

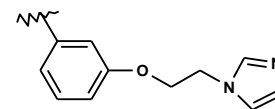
354



368



382



408

368

396

436

466

451

396

424

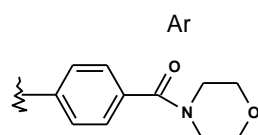
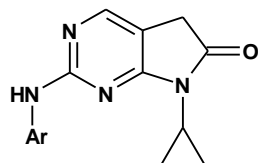
МС знайдено
(M+H)
455

45

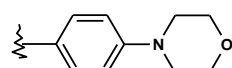
407

Приклади 94-97

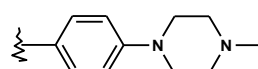
За методиками, описаними в прикладі 44, з використанням підходящих вихідних речовин отримують наступні сполуки.



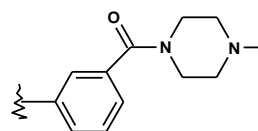
МС знайдено
(M+H)
380



352



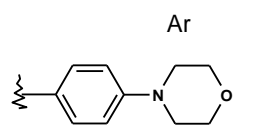
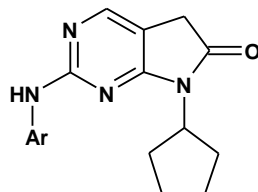
365



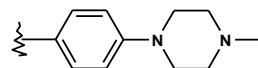
393

Приклади 98-99

За методиками, описаними в прикладі 44, з використанням підходящих вихідних речовин отримують наступні сполуки.



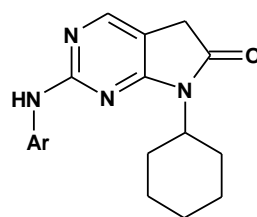
МС знайдено
(M+H)
380



393

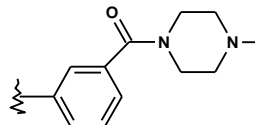
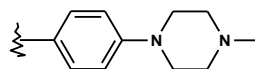
Приклади 100-101

За методиками, описаними в прикладі 44, з використанням підходящих вихідних речовин отримують наступні сполуки.



Ar

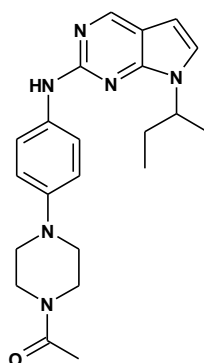
МС знайдено
(M+H)
407



435

Приклад 102

1-(1-{4-[7-(1-Етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперидин-4-іл)-етанон

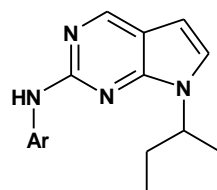


До суміші 1-[4-(4-амінофеніл)-піперазин-1-іл]-етанону (70,5 мг, 0,32 ммоль) та NaOtBu (38,4 мг, 0,4 ммоль) в 1,4-діоксані (0,3 мл) додають розчин 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (60 мг, 0,26 ммоль) в 1,4-діоксані (0,6 мл) та суспензію Pd₂(dba)₃ (12,2 мг, 0,013 ммоль) та БІНАФ (16,6 мг, 0,026 ммоль). Суміш дегазують та нагрівають при 100 °С протягом 3 год. Потім суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють за допомогою EtOAc та фільтрують через целіт. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують 84,9 мг шуканої сполуки у вигляді білуватої твердої речовини.

МС (ІЕР) m/z 407 (M+H)⁺

Приклади 103-117

За методиками, описаними в прикладі 102, з використанням підходящих вихідних речовин отримують наступні сполуки.

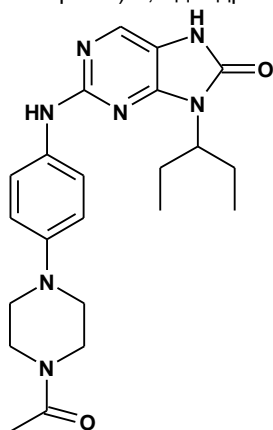


В посудину для мікрохвильової печі поміщають неочищений (2-хлор-5-амінопіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-амін (0,5 г, 2,329 ммоль) та безводний ДМФА (15 мл), а потім 1,1'-карбонілдіімідазол (1,133 г, 6,987 ммоль). Посудину герметизують та нагрівають мікрохвильовим опроміненням при 100 °С протягом 10 хвил. Реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc, промивають водою, сушать над Na₂SO₄ та концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, 1:1 EtOAc/гексан) забезпечує одержання шуканого продукту.

МС(ІЕР) m/z 241,1

Приклад 121

2-[4-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-9-(1-етилпропіл)-7,9-дигідропурин-8-он

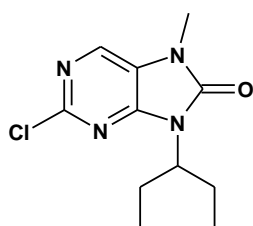


За методиками, описаними в прикладі 44, з використанням 2-хлор-9-(1-етилпропіл)-7,9-дигідропурин-8-ону як вихідної речовини отримують шуканий продукт.

МС (ІЕР) 424,2

Приклад 122

2-Хлор-9-(1-етилпропіл)-7-метил-7,9-дигідропурин-8-он

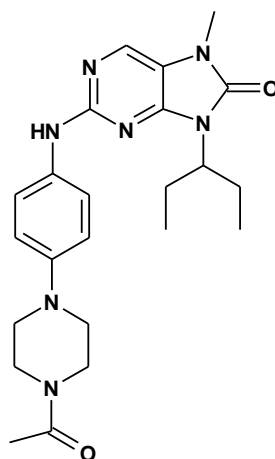


До розчину 2-хлор-9-(1-етилпропіл)-7,9-дигідропурин-8-ону (100 мг, 0,41 ммоль) в безводному ДМФА (2 мл) додають метилйодид (21 мкл, 0,41 ммоль), а потім NaH (50%, 22 мг, 0,4571 ммоль). Реакційну суміш перемішують в атмосфері азоту протягом 1,5 год. Реакцію зупиняють водою з льодом та екстрагують за допомогою EtOAc. Екстракти сушать над Na₂SO₄ та концентрують у вакуумі та отримують неочищений 2-хлор-9-(1-етилпропіл)-7-метил-7,9-дигідропурин-8-он. Неочищений продукт використовують без обробки.

МС (ІЕР) m/z 255,1

Приклад 123

2-[4-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-9-(1-етилпропіл)-7-метил-7,9-дигідропурин-8-он

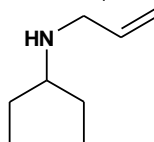


За методиками, описаними в прикладі 44, з використанням 2-хлор-9-(1-етилпропіл)-7-метил-7,9-дигідропурин-8-ону як вихідної речовини отримують шуканий продукт.

МС(ІЕР) m/z 438,2

Приклад 124

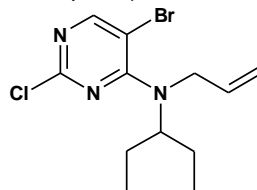
Аліл-(1-етилпропіл)-амін



До розчину 3-пентанону (1 г, 11,61 ммоль) в безводному 1,2-дихлоретані (45 мл) при температурі навколишнього середовища та в атмосфері азоту додають аліламін (0,872 мл, 11,61 ммоль), а потім NaBH(OAc)₃ (3,44 г, 16,254 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію зупиняють за допомогою 1 н. NaOH та екстрагують дихлорметаном. Екстракт сушать над Na₂SO₄ та концентрують у вакуумі та отримують аліл-(1-етилпропіл)-амін.

Приклад 125

Аліл-(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-амін

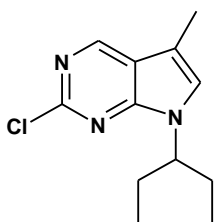


До розчину аліл-(1-етилпропіл)-аміну (10 ммоль) при температурі навколишнього середовища додають безводний ізопропанол (50 мл) та 5-бром-2,4-дихлорпіримідин (2,979 г, 5 ммоль), а потім діізопропілетиламін (2,61 мл, 15 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі та концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, 1:5 EtOAc/гексан) та отримують шуканий продукт.

МС (ІЕР) m/z 320,0.

Приклад 126

2-Хлор-7-(1-етилпропіл)-5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин

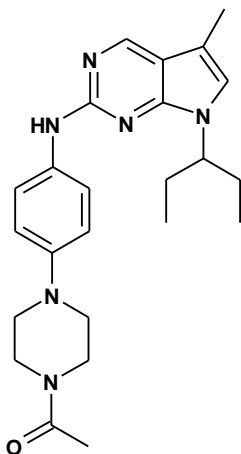


До розчину аліл-(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-аміну (2,76 г, 8,7 ммоль) в безводному ДМФА (15 мл) додають 8 мол.% Pd(OAc)₂ (156 мг, 0,69 ммоль) та 8 мол.% PPh₃ (182 мг, 0,69 ммоль) та триетиламін (2,4 мл, 17,3 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc, промивають водою, сушать над Na₂SO₄ та концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, 1:5 EtOAc/гексан) забезпечує одержання шуканого продукту.

МС (ІЕР) m/z 238,2

Приклад 127

1-(4-{4-[7-(1-Етилпропіл)-5-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперазин-1-іл)-етанон

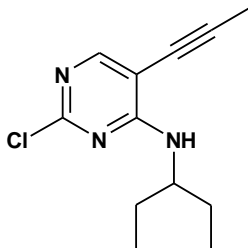


За методиками, описаними в прикладі 102, з використанням 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-5-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину як вихідної речовини отримують шуканий продукт.

МС (ІЕР) m/z 421,2

Приклад 128

(2-Хлор-5-проп-1-інілпіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-амін



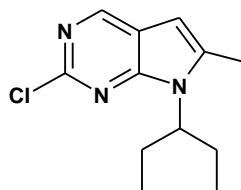
В посудину для мікрохвильової печі поміщають розчин (5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-аміну (0,5 г, 1,80 ммоль) в безводному толуолі (10 мл), трибутил(1-пропініл)-олово (1,1 мл, 3,6 ммоль) та 2 мол.% Pd(PPh₃)₄ (41,5 мг,

0,036 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 120 °С протягом 1 год. за допомогою мікрохвильового опромінення. Реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc, промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ та водою, сушать над Na₂SO₄ та концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, 1:5 EtOAc/гексан) забезпечує одержання 0,32 г шуканого продукту.

МС (ІЕР) m/z 238,2

Приклад 129

2-Хлор-7-(1-етилпропіл)-6-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин

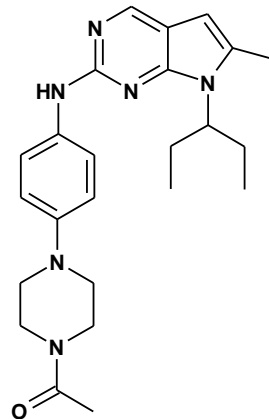


В посудину для мікрохвильової печі поміщають (2-хлор-5-проп-1-інілпіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-амін (0,22 г, 0,92 ммоль), безводний ДМФА (3 мл) та CuI (53 мг, 0,27 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 160 °С протягом 1 год. за допомогою мікрохвильового опромінення. Реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc, промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ та водою, сушать над Na₂SO₄ та концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, 1:4 EtOAc/гексан) забезпечує одержання 43 мг шуканого продукту.

МС (ІЕР) m/z 238,2.

Приклад 130

1-(4-{4-[7-(1-Етилпропіл)-6-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперазин-1-іл)-етанон

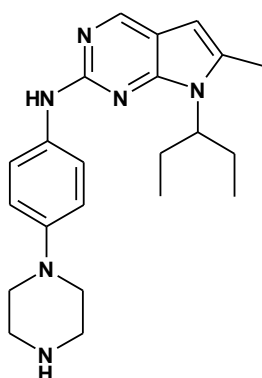


За методиками, описаними в прикладі 102, з використанням 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-6-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину як вихідної речовини отримують шуканий продукт.

МС (ІЕР) m/z 421,4

Приклад 131

[7-(1-Етилпропіл)-6-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іл]-(4-піперазин-1-ілфеніл)-амін

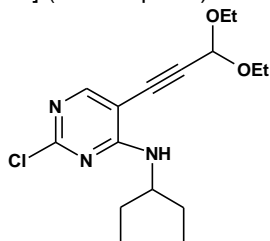


За методиками, описаними в прикладі 102, з використанням 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-6-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідину як вихідної речовини отримують шуканий продукт.

МС (ІЕР) m/z 379,1

Приклад 132

[2-Хлор-5-(3,3-діетоксипроп-1-ініл)-піримідин-4-іл]-(1-етилпропіл)-амін

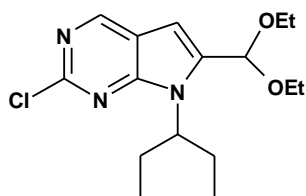


До суміші (5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-аміну (420 мг, 1,5 ммоль) та діетилацеталю пропіонового альдегіду (0,32 мл, 2,25 ммоль) в ДМФА (6 мл) додають $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (105 мг, 0,15 ммоль) та CuI (28 мг, 0,15 ммоль), а потім Et_3N (0,42 мл, 3 ммоль). Суміш дегазують та нагрівають при 55 °С протягом 16 год. Потім суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють за допомогою EtOAc , промивають водою та сольовим розчином. Органічний шар сушать (Na_2SO_4), фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , EtOAc :гептан = від 5:95 до 40:60) та отримують 182 мг шуканої сполуки у вигляді світло-коричневого масла.

МС (ІЕР) m/z 326 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Приклад 133

2-Хлор-6-діетоксиметил-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин



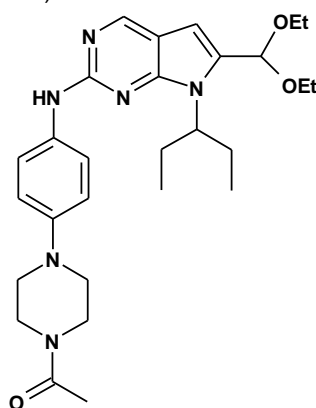
До розчину [2-хлор-5-(3,3-діетоксипроп-1-ініл)-піримідин-4-іл]-(1-етилпропіл)-аміну (326 мг, 1 ммоль) в ТГФ (2 мл) при температурі навколишнього середовища додають 1М розчин ТБАФ в ТГФ (5 мл, 5 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 68 °С протягом 2 год. Після охолодження су-

міш концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , EtOAc :гептан = від 5:95 до 40:60) та отримують 307 мг шуканої сполуки у вигляді безбарвного масла.

МС (ІЕР) m/z 326 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 134

1-(4-{4-[6-Діетоксиметил-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперазин-1-іл)-етанон

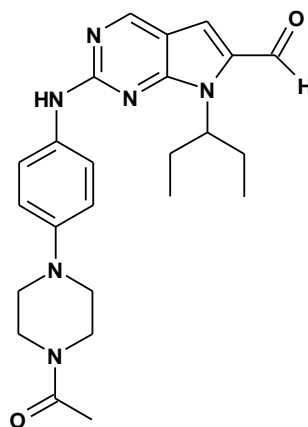


За методиками, описаними в прикладі 102, з використанням -хлор-6-діетоксиметил-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідину як вихідної речовини отримують шуканий продукт.

МС (ІЕР) m/z 509 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Приклад 135

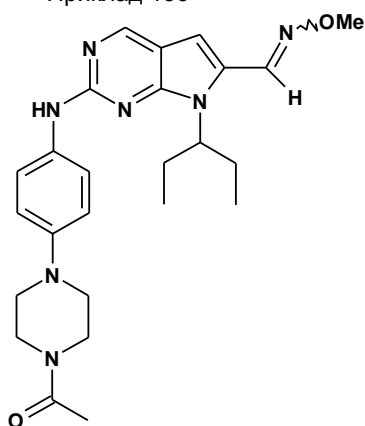
2-[4-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-6-карбальдегід



До розчину 1-(4-{4-[6-діетоксиметил-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперазин-1-іл)-етанону (178 мг, 0,35 ммоль) в 1,4-діоксані (2,8 мл) при температурі навколишнього середовища додають 0,8 мл концентрованої HCl . Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвил. Суміш нейтралізують 1 н. водним розчином NaOH та насиченим водним розчином NaHCO_3 , екстрагують за допомогою EtOAc . Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать Na_2SO_4 та концентрують при зниженому тиску та отримують 160 мг шуканої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР) m/z 435 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 136

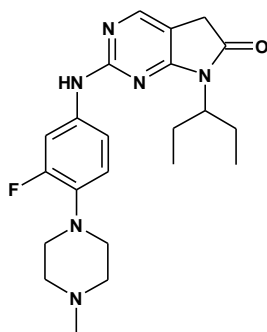


Суміш 2-[4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-6-карбальдегіду (25 мг, 0,057 ммоль), метокси-амін-гідрохлориду (20 мг, 0,22 ммоль) та 6 н. HCl (0,03 мл) в EtOH (1 мл) перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 6 год. Реакцію зупиняють насиченим водним розчином NaHCO₃, екстрагують за допомогою CH₂Cl₂. Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄ та концентрують при зниженому тиску та отримують неочищений продукт. Неочищений продукт очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують 12 мг шуканої сполуки у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР) m/z 464 (M+H)⁺.

Приклад 137

7-(1-Етилпропіл)-2-[3-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-5,7-дигідропіроло[2,3-д]піримідин-6-он



До розчину 5-бром-2,4-дихлорпіримідину (4,56 г, 20 ммоль) в етанолі (9 мл) при температурі навколишнього середовища додають 1-етилпропіламін (2,6 мл, 22 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (7 мл, 40 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. та концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, EtOAc/гексан від 3:97 до 30:70) та отримують (5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-амін. PX/МС: 280 (M+H)⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ □ 8,1 (s, 1H), 5,24 (d, 1H), 4,1 (m, 1H), 1,58 (m, 4H), 0,93 (t, 6H).

До розчину трибутил-((Z)-2-етоксивініл)-станнану (4,25 г, 8,8 ммоль) в CH₃CN (10 мл) додають (5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-(1-

етилпропіл)-амін (2,25 г, 8 ммоль), Et₄NCl (1,33 г, 8 ммоль) та Pd(PPh₃)₂Cl₂ (280 мг, 0,4 ммоль) при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш продувають за допомогою N₂, герметизують в мікрохвильовому реакторі та нагрівають при 100 °C протягом 20 хвил. Після охолодження до кімнатної температури, суміш концентрують у вакуумі та залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, EtOAc/гексан = від 5:95 до 40:60) та отримують [2-хлор-5-((Z)-2-етоксивініл)-піримідин-4-іл]-(1-етилпропіл)-амін.

PX/МС: 270 (M+H)⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц). δ □ 8,02 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,46 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,99 (q, 2H), 1,60-1,69 (m, 2H), 1,43-1,52 (m, 2H), 1,32 (t, 3H), 0,92 (t, 6H).

До розчину [2-хлор-5-((Z)-2-етоксивініл)-піримідин-4-іл]-(1-етилпропіл)-аміну (1,1 г, 4,07 ммоль) в EtOH (8 мл) при температурі навколишнього середовища додають концентровану HCl (0,1 мл). Реакційну суміш герметизують в мікрохвильовому реакторі та нагрівають при 100 °C протягом 10 хвил. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрують у вакуумі та отримують 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин. Неочищений продукт використовують без обробки. Неочищений продукт можна очистити за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, EtOAc/гексан 1: 5).

PX/МС: 224 (M+H)⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц). δ □ 8,87 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,69 (m, 1H), 1,77-1,99 (m, 4H), 0,77 (t, 6H).

До суміші 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідину (неочищеного, ~ 4,07 ммоль) в t-BuOH (7 мл) при температурі навколишнього середовища додають 2 мл H₂O, потім до помаранчевого розчину додають NBS (2,28 г, 12,8 ммоль). Суміш перемішують при 30 °C протягом 2,5 год., потім концентрують та розчиняють в етилацетаті, промивають водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічну порцію сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують та отримують 5,5-дибром-2-хлор-7-(1-етилпропіл)-5,7-дигідропіроло[2,3-д]піримідин-6-он. Неочищений продукт використовують без обробки.

PX/МС: 398 (M+H)⁺.

До розчину 5,5-дибром-2-хлор-7-(1-етилпропіл)-5,7-дигідропіроло[2,3-д]піримідин-6-ону (неочищеного, ~ 5,3 ммоль) в оцтовій кислоті (6 мл) та ТГФ (4 мл) при 0 °C додають Zn пил (1,37 г, 21 ммоль). Суміш перемішують при 0 °C протягом 2 хвил., потім нагрівають до кімнатної температури, перемішують протягом 30 хвил. Суміш фільтрують через шар целіту, промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують у вакуумі та залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, EtOAc/гексан від 5:95 до 40:60) та отримують 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-5,7-дигідропіроло[2,3-д]піримідин-6-он.

PX/МС: 240 (M+H)⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц). δ □ 8,17 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 0,84 (t, 6H).

До суміші 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-5,7-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-6-ону (18 мг, 0,075 ммоль) та TsOH (1,12 мл, 0,2 М в 1,4-діоксані) при температурі навколишнього середовища додають 3-фтор-4-(4-метилпіперазин)анілін (23,5 мг, 0,1125 ммоль), та ДМФА (0,25 мл). Реакційну суміш герметизують в мікрохвильовому реакторі та нагрівають при 140 °C протягом 30 хвил. Суміш розбавляють за допомогою EtOAc, промивають водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічні речовини сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують. Неочищений продукт очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують 27 мг 7-(1-етилпропіл)-2-[3-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-5,7-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-6-ону у вигляді коричневої твердої речовини.

РХ/МС: 413 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (ДМСО, 400 МГц). δ □ 9,48 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,96 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 0,79 (t, 6H).

Приклади 138-199

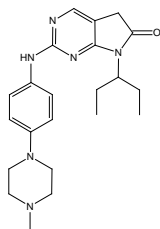
За методиками, описаними в прикладі 137, з використанням підходящих вихідних речовин отримують наступні сполуки.

Приклад

Структура

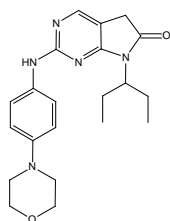
МС знайдено
(M+1)

138



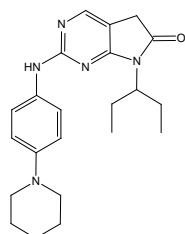
395

139



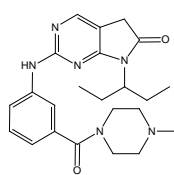
382

140



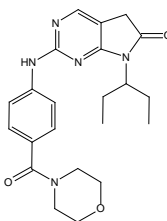
380

141



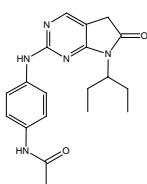
423

142



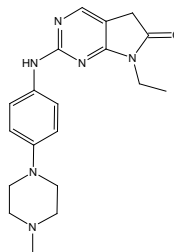
410

143



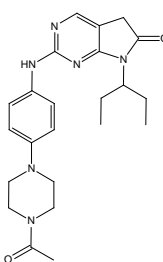
354

144



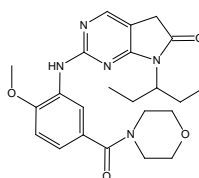
353

145



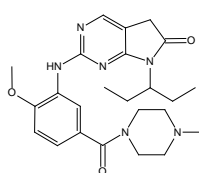
423

146



440

147



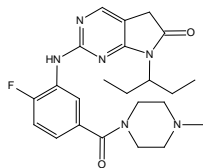
453

121

95632

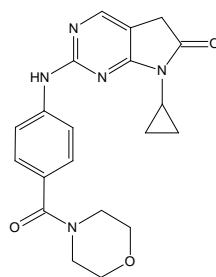
122

148



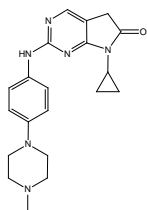
441

154



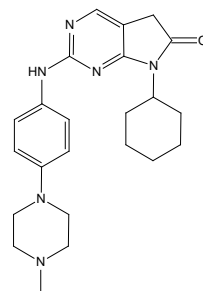
380

149



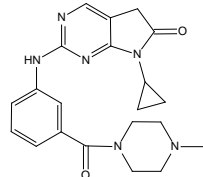
365

155



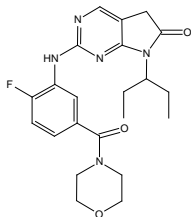
407

150



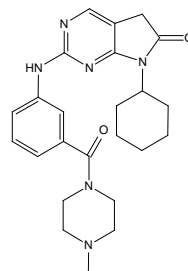
393

151



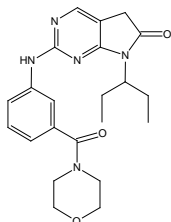
428

156



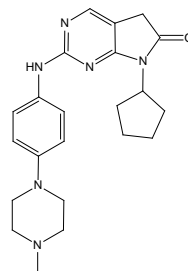
435

152



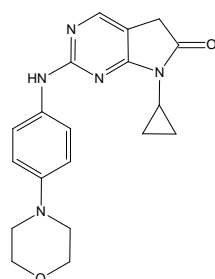
410

157



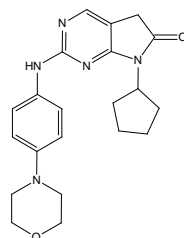
393

153



352

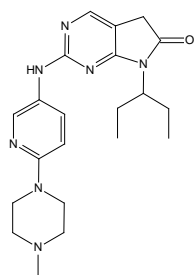
158



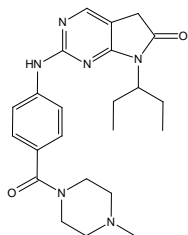
380

123

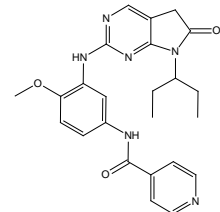
159



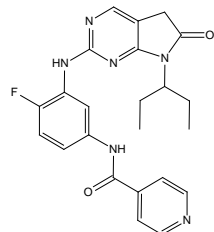
160



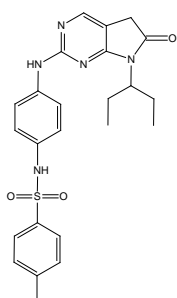
161



162



163



95632

396

423

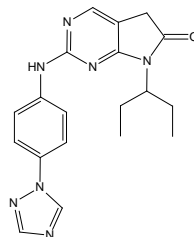
447

435

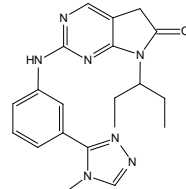
466

124

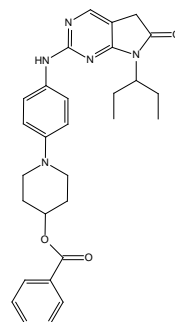
164



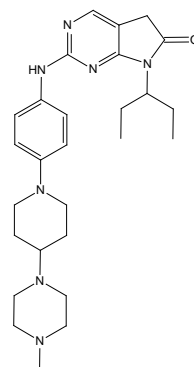
165



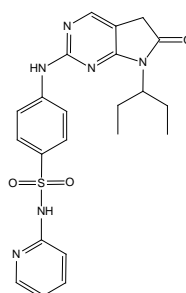
166



167



168



364

378

500

478

382

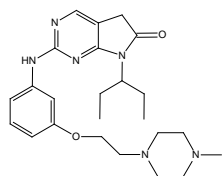
	125	95632	126	
169		417		410
170		396		459
171		337		426
172		410		417
173		459		455
				407

127

95632

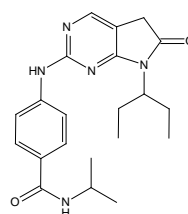
128

180



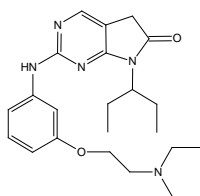
439

187



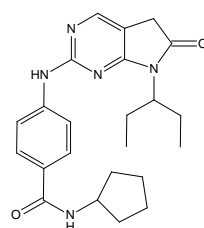
382

181



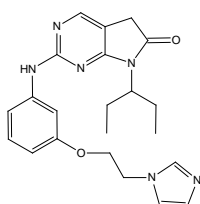
412

188



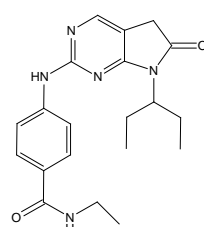
408

182



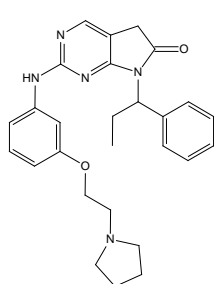
407

189



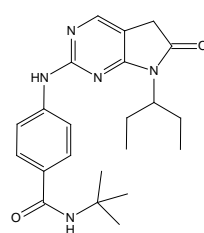
368

183



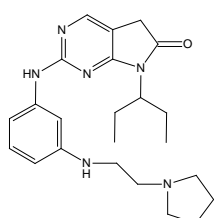
458

190



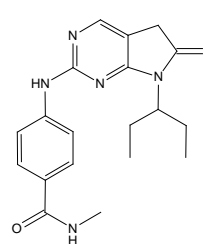
396

184



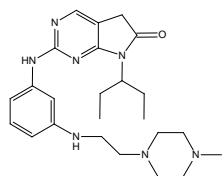
409

191



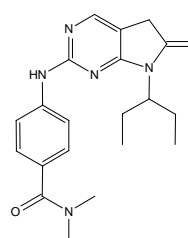
354

185



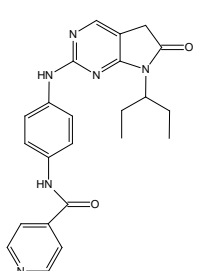
438

192



368

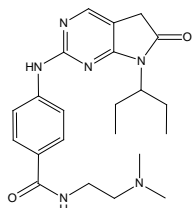
186



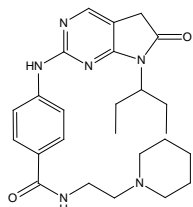
417

129

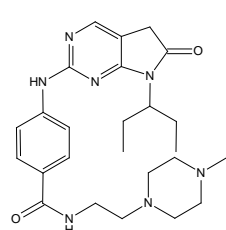
193



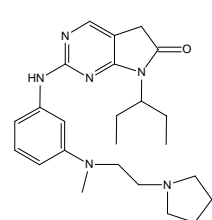
194



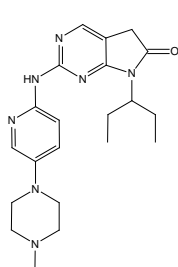
195



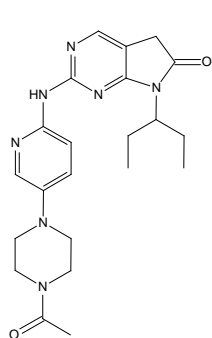
196



197



198



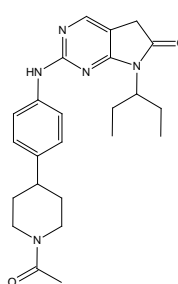
95632

130

436

199

422

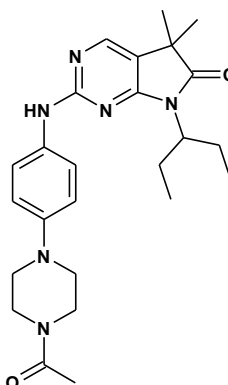


451

Приклад 200

2-[4-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7-(1-етилпропіл)-5,5-диметил-5,7-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-6-он

466



423

396

424

До розчину 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-5,7-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-6-ону (40 мг, 0,17 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) при 0 °С додають NaN (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 20 мг, 0,42 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвил. та потім охолоджують до 0 °С. Після додавання йодметану (0,023 мл, 0,37 ммоль) при 0 °С суміш перемішують протягом 3 год. Реакцію зупиняють водним розчином хлориду амонію та екстрагують етилацетатом. Органічні речовини промивають водним розчином карбонату натрію та сольовим розчином, сушать над безводним сульфатом натрію, випарюють у вакуумі. Залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, EtOAc/гексан 1:10) та отримують 20 мг 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-5,5-диметил-5,7-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-6-ону.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц). δ □ 8,11 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 0,82 (t, 6H).

До розчину 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-5,5-диметил-5,7-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-6-ону (20 мг, 0,075 ммоль) в 1,4-діоксані (1 мл) та ДМФА (0,2 мл) додають 1-[4-(4-амінофеніл)-піперазин-1-іл]-етанон (24,5 мг, 0,11 ммоль) та п-толуолсульфонову кислоту (17 мг, 0,089 ммоль). Реакційну суміш герметизують в мікрохвильовому реакторі та нагрівають при 140 °С протягом 30 хвил. Суміш розбавляють за допомогою EtOAc та промивають 1 н. розчином NaOH. Органічні речовини сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують. Залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують 30 мг 2-[4-(4-

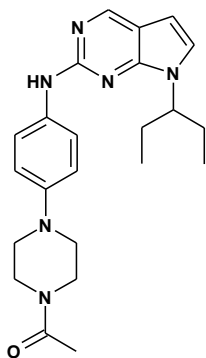
ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7-(1-етилпропіл)-5,5-диметил-5,7-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-6-ону у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

PX/MS: 451 (M+H)⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц). δ □ 7,95 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,91 (br s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,78 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 0,83 (t, 3H).

Приклад 201

1-(1-{4-[7-(1-Етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперидин-4-іл)-етанон



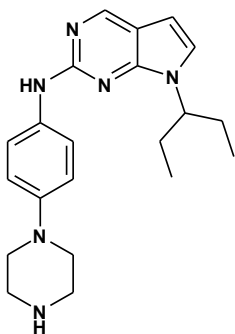
До суміші 1-[4-(4-амінофеніл)-піперазин-1-іл]-етанону (70,5 мг, 0,32 ммоль) та трет-бутоксиду натрію (38,4 мг, 0,4 ммоль) в 1,4-діоксані (0,3 мл) додають розчин 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (60 мг, 0,26 ммоль) в 1,4-діоксані (0,6 мл), Pd₂(dba)₃ (12,2 мг, 0,013 ммоль) та БІНАФ (16,6 мг, 0,026 ммоль). Суміш дегазують та нагрівають при 100 °С протягом 3 год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють за допомогою EtOAc та фільтрують через шар целіту. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують 84,9 мг 1-(1-{4-[7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперидин-4-іл)-етанону у вигляді білуватої твердої речовини.

PX/MS: 407,3 (M+H)⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц). δ □ 8,59 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,25 (br s, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,81 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,90 (m, 4H), 0,82 (t, 6H).

Приклад 202

[7-(1-Етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл]-{4-піперазин-1-ілфеніл}-амін



До суміші трет-бутилового ефіру 4-(4-амінофеніл)-піперазин-1-карбонової кислоти (133

мг, 0,48 ммоль) та трет-бутоксиду натрію (57,6 мг, 0,6 ммоль) в 1,4-діоксані (0,5 мл) додають розчин 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (90 мг, 0,4 ммоль) в 1,4-діоксані (1,0 мл), Pd₂(dba)₃ (18,3 мг, 0,02 ммоль) та БІНАФ (25 мг, 0,04 ммоль). Суміш дегазують та нагрівають при 100 °С протягом 3 год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють за допомогою EtOAc та фільтрують через целіт. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, EtOAc : гексан = 1 : 1) та отримують 167 мг трет-бутилового ефіру 4-{4-[7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперазин-1-карбонової кислоти у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

PX/MS: 465,5 (M+H)⁺

До розчину трет-бутилового ефіру 4-{4-[7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперазин-1-карбонової кислоти (167 мг, 0,36 ммоль) в дихлорметані (3 мл) додають трифтороцтову кислоту (1 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год. та концентрують у вакуумі. Залишок розбавляють дихлорметаном, промивають розчином NaHCO₃, сушать над Na₂SO₄ та концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ забезпечує одержання 130 мг [7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл]-{4-піперазин-1-ілфеніл}-аміну у вигляді жовтуватої твердої речовини.

PX/MS: 365,2 (M+H)⁺

Приклади 203 - 262

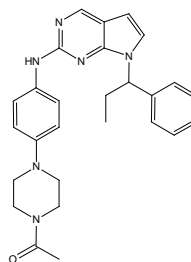
За методиками, описаними в прикладах 201 та 202, з використанням підходящих вихідних речовин отримують наступні сполуки.

Приклад

Структура

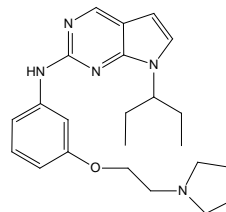
МС знайдено
(M+1)
455,2

203



204

394

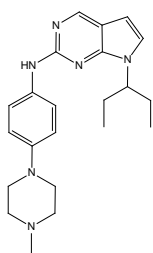


133

95632

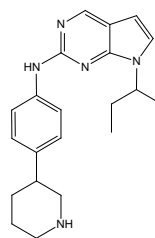
134

205



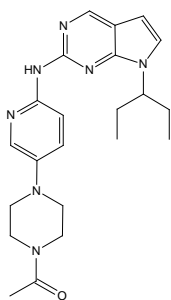
395

211



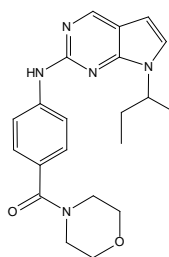
364

206



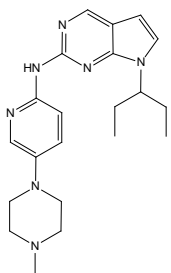
408

212



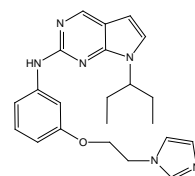
394

207



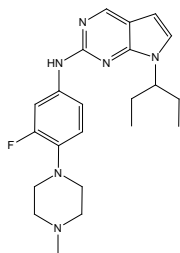
380

213



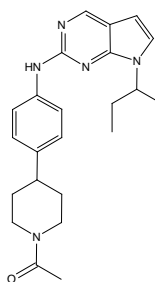
391

208



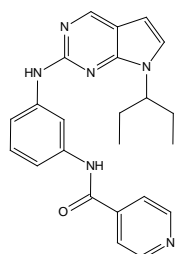
397

214



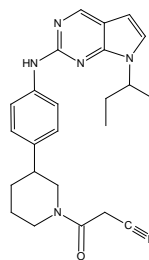
406

209



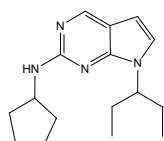
417

215



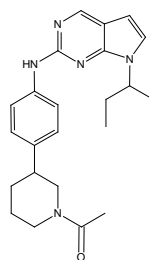
431

210

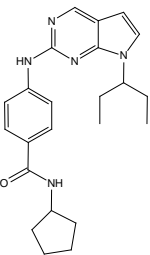
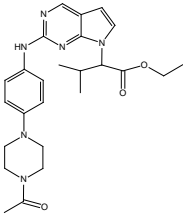
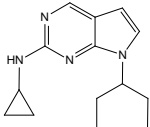
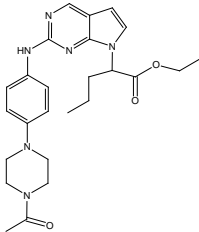
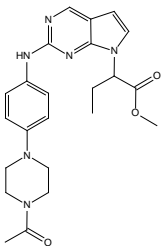
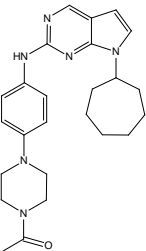
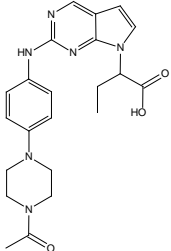
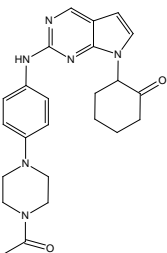
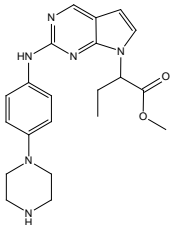
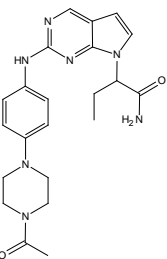
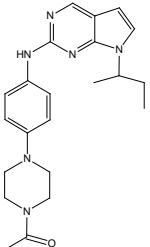


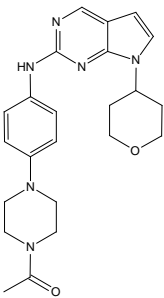
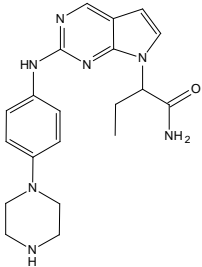
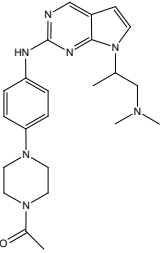
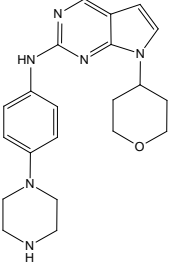
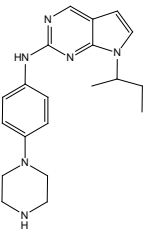
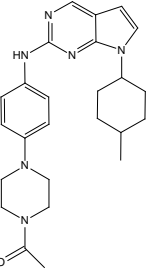
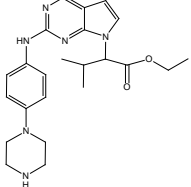
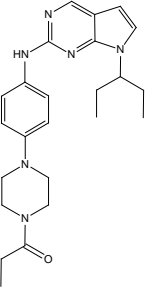
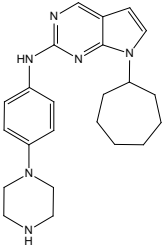
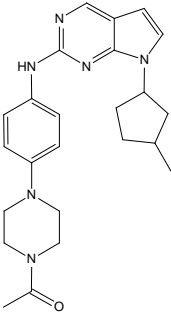
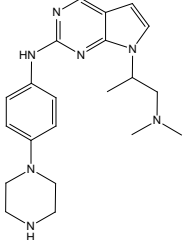
273

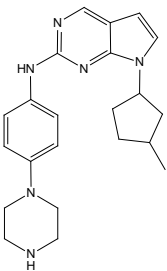
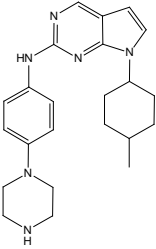
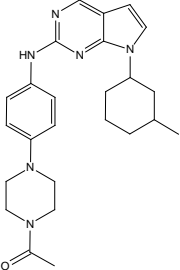
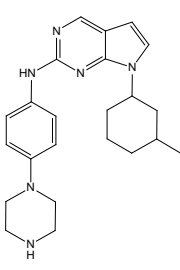
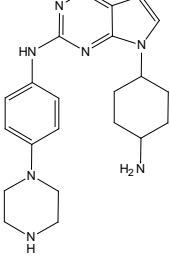
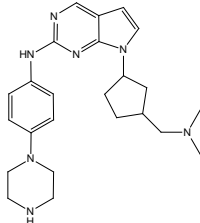
216



406

	135	95632	136	
217		392		465,3
218		245		465,4
219		437,4		433,3
220		423,4		433,2
221		395,3		422,4
222		393,2		

	137	95632	138	
228		421,4	234	380,3
				
229		422,4	235	379,2
				
230		351,2	236	433,3
				
231		423,2	237	421,3
				
232		391,2	238	419,4
				
233		380,3		

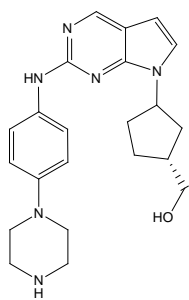
	139	95632	140	
239		377,4	244	393,3
240		391,3	245	429,2
241		433,4	246	377,2
242		391,3	247	379,3
243		392,3	248	407,3
			249	420,5
				

141

95632

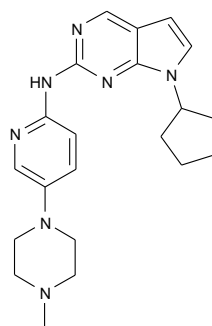
142

250



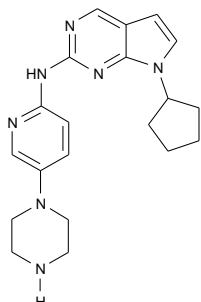
393,2

255



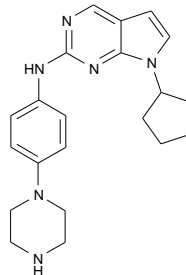
378

251



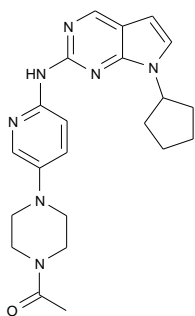
364

256



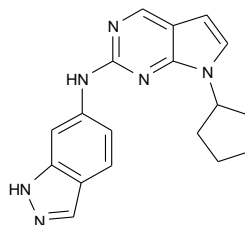
363,23

252



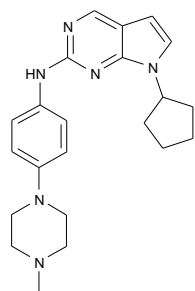
406

257



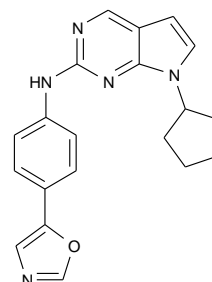
319,16

253



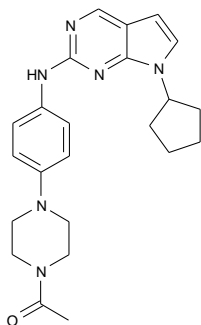
377

258



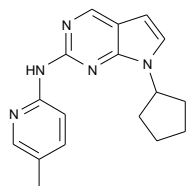
346,17

254



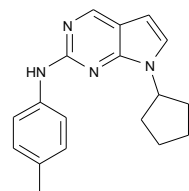
405

259



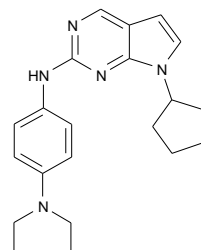
294,17

260



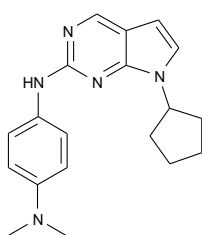
203,17

261



350,23

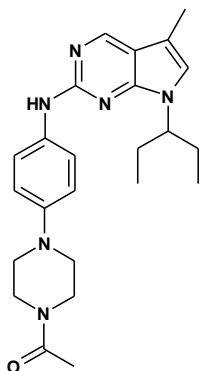
262



322,20

Приклад 263

1-(4-(4-[7-(1-Етилпропіл)-5-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно]-феніл)-піперазин-1-іл)-етанол



До розчину 3-пентанону (1 г, 11,6 ммоль) в безводному 1,2-дихлоретані (45 мл) при температурі навколишнього середовища додають аліламін (0,872 мл, 11,6 ммоль), а потім $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,44 г, 16,3 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію зупиняють за допомогою 1 н. NaOH та екстрагують дихлорметаном. Екстракт сушать над Na_2SO_4 та концентрують у вакуумі та отримують 1,27 г аліл-(1-етилпропіл)-аміну. Неочищений продукт використовують без обробки.

До розчину аліл-(1-етилпропіл)-аміну (1,27 г, 10 ммоль) при температурі навколишнього середовища додають безводний ізопропанол (50 мл) та 5-бром-2,4-дихлорпіримідин (3,0 г, 5 ммоль) та діізопропілетиламін (2,61 мл, 15 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі та концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , EtOAc /гексан 1:5) та отримують 2,76 г аліл-(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-аміну.

PX/MS: 320,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

До розчину аліл-(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-аміну (2,76 г, 8,7 ммоль) в безводному ДМФА (15 мл) додають $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (156 мг, 0,69 ммоль) та PPh_3 (182 мг, 0,69 ммоль) та триетиламін (2,4 мл, 17,3 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 100 °C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc , промивають водою, сушать над Na_2SO_4 та концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , EtOAc /гексан 1:2) забезпечує одержання 0,95 г 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-5-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину.

PX/MS: 238,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

За методиками, описаними в прикладі 65, з використанням 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-5-метил-7Н-

піроло[2,3-*d*]піримідину як вихідної речовини отримують 1-(4-(4-[7-(1-етилпропіл)-5-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно]-феніл)-піперазин-1-іл)-етанол.

PX/MS: 421,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Приклади 264 - 319

За методиками, описаними в прикладі 115, з використанням підходящих вихідних речовин отримують наступні сполуки.

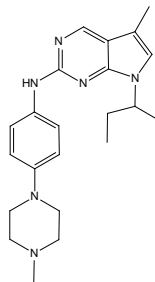
Приклад

Структура

МС знайдено

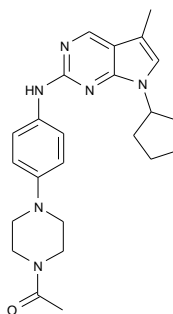
(M+1)

264



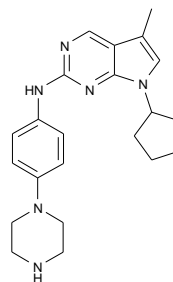
393,3

265



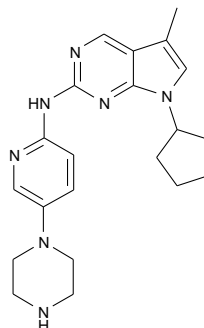
419,26

266

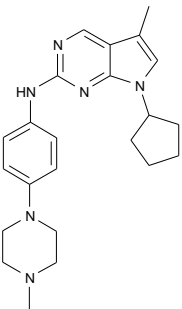
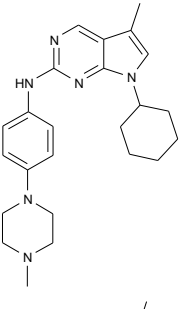
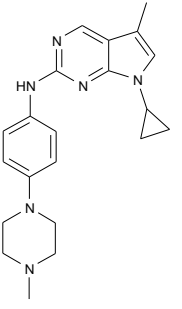
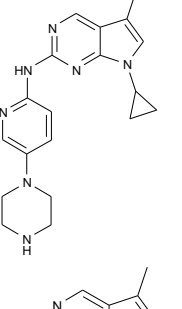
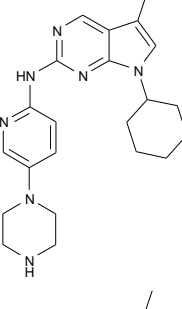
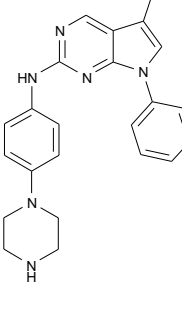



377,24

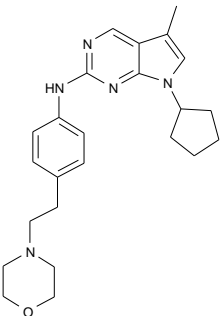
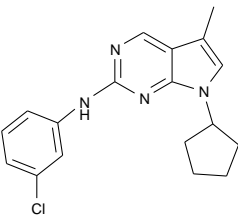
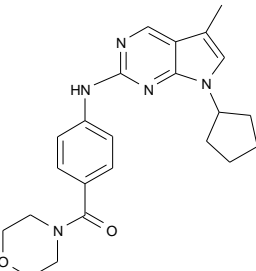
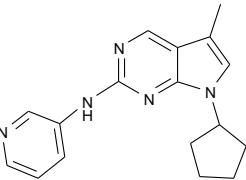
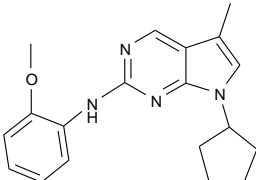
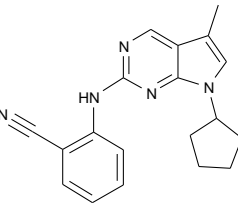
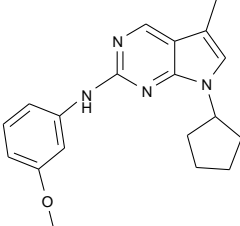
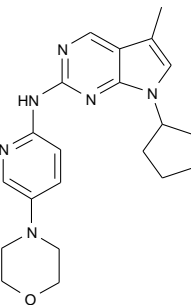
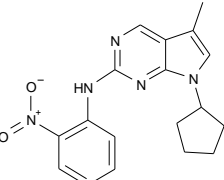
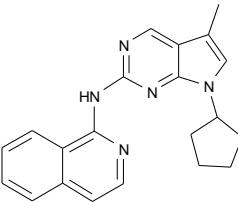
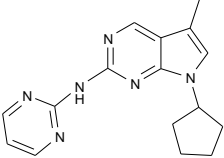
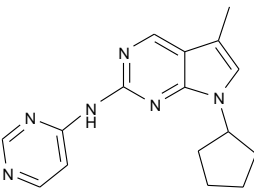
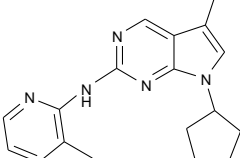
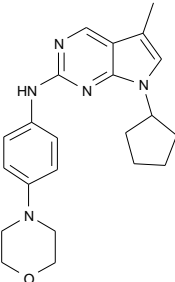
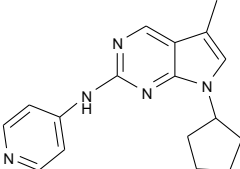
267

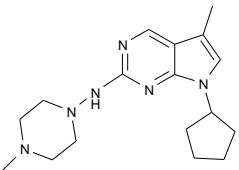
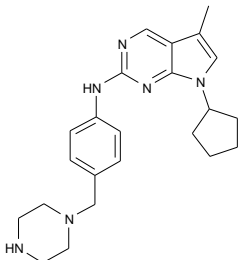
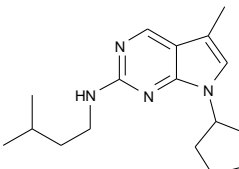
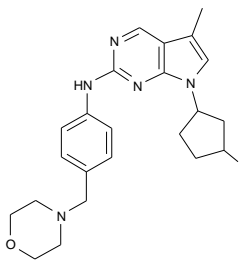
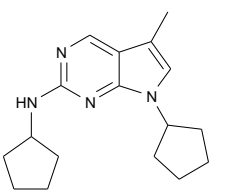
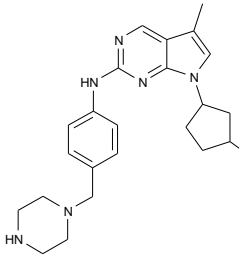
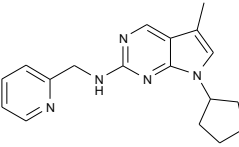
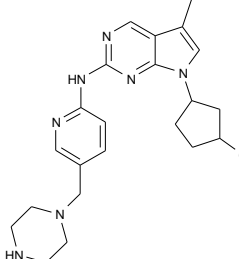
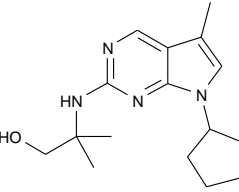
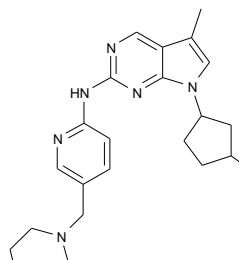
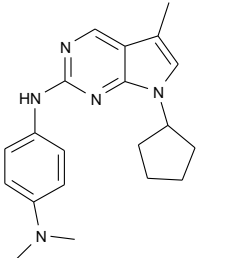
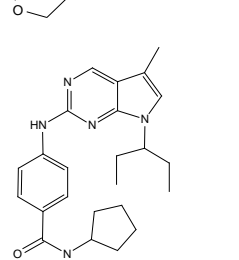
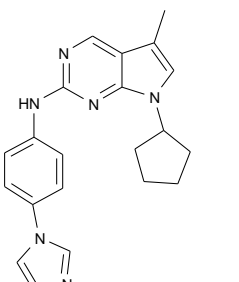
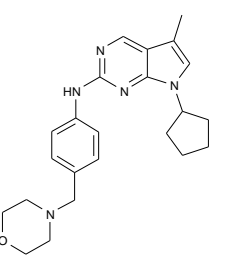


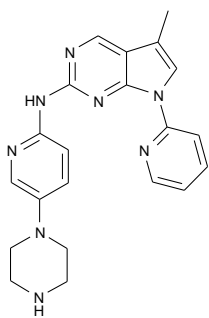
377,24

	145	95632	146	
268		391,26	274	433,28
269		405,28	275	391,22
270		363,23	276	349,21
271		350,21	277	293,2
272		392,26	278	376,6
273		385	279	349,2
				

	147	95632	148	
280		347,20	286	455,17
281		333,2		
282		332,2	287	456,1
283		378,24	288	372,07
284		377,24	289	441,21
285		395	290	405,24

149	95632	150	
291	406,26	299	327,1
			
292	406,22	300	294,2
			
293	323,2	301	318,2
			
294	323,2	302	379,22
			
295	338,1	303	344,2
			
296	295,2	304	295,2
			
297	308,2	305	378,2
			
298	294,2		
			

151	95632	152	
306	315,2	314	391,26
			
307	288,28	315	408,24
			
308	286,31	316	407,26
			
309	308,03	317	408,25
			
310	364,2	318	409,23
			
311	336,2	319	406,3
			
312	359,2		
			
313	392,25		
			
		<p>Приклад 320 (5-Метил-7-піридин-2-іл-7H-піроло [2,3-d]піримідин-2-іл)-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іл)- амін</p>	



Розчин 5-бром-2,4-дихлорпіримідину (5,0 г, 22 ммоль), аліламін (1,98 мл, 26,4 ммоль) та діізопропілетиламін (5,6 мл, 33,0 ммоль) при 50 °С перемішують в етанолі (100 мл) протягом ночі. Розчинник видаляють у вакуумі та залишок піддають розподіленню між етилацетатом та насиченим водним розчином хлориду амонію. Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над безводним сульфатом натрію та випарюють та отримують аліл-(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-амін у вигляді білої кристалічної твердої речовини (89%), яку використовують без додаткового очищення.

Суміш аліл-(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-аміну (1 г, 4 ммоль), ацетату паладію (II), (90 мг, 0,40 ммоль), трифенілфосфіну (211 мг, 0,80 ммоль) та триетиламіну (1,1 мл, 8,0 ммоль) в ДМФА (10 мл) нагрівають при 100 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляють етилацетатом та промивають сольовим розчином. Органічну фазу сушать (безводний Na_2SO_4) та розчинник випарюють. Неочищений продукт очищують за допомогою флеш-хроматографії (елювання в градієнтному режимі EtOAc:гептани від 0:0 до 1:1) на силікагелі та отримують 2-хлор-5-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин у вигляді білої твердої речовини (40%).

Суміш 2-хлор-5-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину (80 мг, 0,48 ммоль), 2-бромпіридину (113 мг, 0,72 ммоль), йодиду міді(I) (9,1 мг, 0,48 ммоль), K_3PO_4 (2,02 г, 23,84 ммоль), та транс-1,2-діаміноциклогексану (5,44 мг, 0,48 ммоль) в 1,4-діоксані (7 мл) перемішують при 90 °С протягом 1,5 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляють етилацетатом та промивають сольовим розчином. Органічну фазу сушать (безводний Na_2SO_4) та розчинник випарюють. Неочищений продукт очищують за допомогою флеш-хроматографії (елювання в градієнтному режимі етилацетат:гептани від 0:1 до 1:4) на силікагелі та отримують 2-хлор-5-метил-7-піридин-2-іл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин у вигляді білої твердої речовини (55%).

Суміш 2-хлор-5-метил-7-піридин-2-іл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину (15 мг, 0,06 ммоль), трет-бутилового ефіру 4-(6-амінопіридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти (20,5 мг, 0,075 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,8 мг, 0,0031 ммоль), БІНАФ (3,82 мг, 0,0061 ммоль), трет-бутоксиду натрію (8,84 мг, 0,092 ммоль) та 1,4-діоксану (4 мл) в атмосфері азоту нагрівають в герметизованій пробірці в приладі при 100 °С протягом 2,5 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну

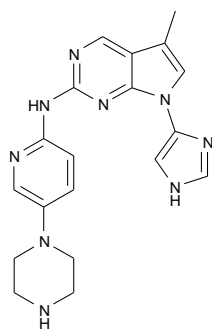
суміш розбавляють етилацетатом та промивають сольовим розчином. Органічну фазу сушать (безводний Na_2SO_4) та розчинник випарюють. Неочищений продукт розчиняють в ДХМ (дихлорметан) (2 мл) та додають ТФК (трифтороцтова кислота) (0,5 мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом та промивають сольовим розчином. Органічну фазу сушать (безводний Na_2SO_4) та розчинник випарюють. Неочищений продукт очищують за допомогою ВЕРХ та отримують (5-метил-7-піридин-2-іл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іл)-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іл)-амін у вигляді блідожовтої твердої речовини (27%, дві стадії), ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 8,80-8,81 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,0 - 8,11 (m, 1H), 8,0 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 3,04 - 3,06 (m, 4H), 2,86 - 2,89 (m, 4H), 2,32 (s, 3H). МС (ІЕР) m/z 387,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклади 321 - 325

За методикою, описаною в прикладі 320, з використанням 2-хлор-5-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину та підходящих вихідних речовин отримують наступні сполуки.

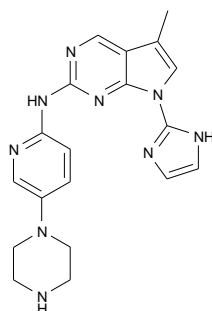
Приклад	Структура	МС знайдено ($\text{M}+1$)
321		393,16
322		386,11
323		393,03

324



376,04

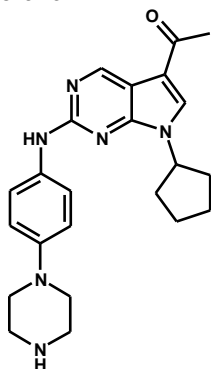
325



366

Приклад 326

1-[7-циклопентил-2-(4-піперазин-1-ілфеніламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-5-іл]-етанон



2-Хлор-7-(циклопентил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин отримують з цикlopentиламіну та 5-бром-2,4-дихлорпіримідину за методикою, подібною до використаної для одержання 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину, приведеною в прикладі 1.

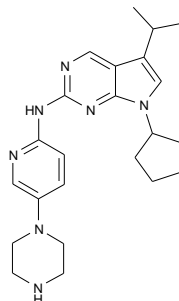
До розчину хлориду алюмінію (400 мг, 2,99 ммоль) та ацетилхлориду (711 мкл, 10 ммоль) в дихлорметані (2 мл) по краплях додають 2-хлор-7-(циклопентил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин (221 мг, 1,0 ммоль) в дихлорметані (5 мл). Через 20 хвил. додають насичений водний розчин бікарбонату натрію до pH = 9-10 та розчин екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу сушать над безводним Na₂SO₄ та концентрують та отримують 1-(2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-5-іл)-етанон (255 мг, 97%) у вигляді майже білої аморфної твердої речовини (97%). ¹H-ЯМР та РХ/МС.

1-[7-Циклопентил-2-(4-піперазин-1-ілфеніламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-5-іл]-етанон отримують з 1-(2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-5-іл)-етанону та трет-бутилового ефіру 4-(4-амінофеніл)-піперазин-1-

карбонової кислоти за методикою, подібною до використаної для одержання сполуки прикладу 202. [M+H]⁺ 405,2.

Приклад 327

(7-Циклопентил-5-ізопропіл-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іл)-амін



2-Хлор-7-циклопентил-5-ізопропіл-7Н-піроло[2,3-d]піримідин отримують з 2-хлор-7-(циклопентил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину та 2-хлорпропану за методикою, подібною до використаної для одержання 1-(2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-5-іл)-етанону, приведеною в прикладі 325.

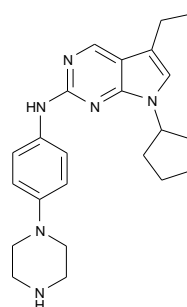
(7-Циклопентил-5-ізопропіл-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іл)-амін отримують з 2-хлор-7-циклопентил-5-ізопропіл-7Н-піроло[2,3-d]піримідину та трет-бутилового ефіру 4-(6-амінопіридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти за методикою, подібною до використаної для одержання сполуки прикладу 202. [M+H]⁺ 406,21

Приклад

Структура

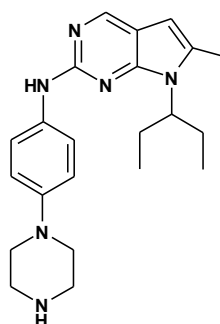
МС знайдено

328

(M+1)
391,26

Приклад 329

[7-(1-Етилпропіл)-6-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл]-(4-піперазин-1-ілфеніл)-амін



В посудину для мікрохвильової печі поміщають розчин (5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-аміну (0,5 г, 1,80 ммоль) в безводному толуолі (10 мл), трибутил(1-пропіл)-олово (1,1 мл, 3,6 ммоль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (41,5 мг, 0,036 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 120 °С протягом 1 год. за допомогою мікрохвильового опромінення. Реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc , промивають водним розчином NaHCO_3 та водою, сушать над Na_2SO_4 та концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , EtOAc /гексан 1:5) забезпечує одержання 0,32 г (2-хлор-5-проп-1-інілпіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-аміну.

PX/МС: 238,2 (M+H)⁺

В посудину для мікрохвильової печі поміщають (2-хлор-5-проп-1-інілпіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-амін (0,22 г, 0,92 ммоль), безводний ДМФА (3 мл) та CuI (53 мг, 0,27 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 160 °С протягом 1 год. за допомогою мікрохвильового опромінення. Реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc , промивають водним розчином NaHCO_3 та водою, сушать над Na_2SO_4 та концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , EtOAc /гексан 1:4) забезпечує одержання 43 мг 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-6-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідину. PX/МС: 238,2 (M+H)⁺

За методиками, описаними в прикладі 202, з використанням 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-6-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідину як вихідної речовини отримують [7-(1-етилпропіл)-6-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл]-(4-піперазин-1-ілфеніл)-амін.

PX/МС: 379,1 (M+H)⁺

Приклади 330 - 332

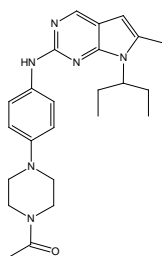
За методиками, описаними в прикладі 329, з використанням підходящих вихідних речовин отримують наступні сполуки.

Приклад

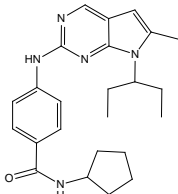
Структура

МС знайдено
(M+1)
421,4

330

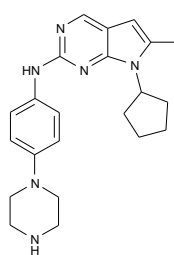


331



406,3

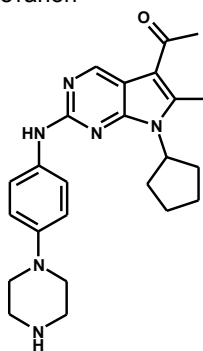
332



377,1

Приклад 333

1-[7-Циклопентил-6-метил-2-(4-піперазин-1-ілфеніламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-5-іл]-етанон



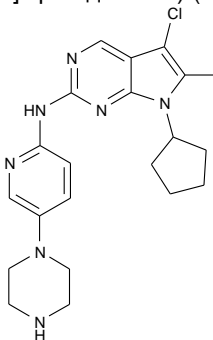
2-Хлор-7-циклопентил-6-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин отримують з циклопентиламіну та 5-бром-2,4-дихлорпіримідину за методикою, подібною до використаної для одержання 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-6-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідину, приведеною в прикладі 328.

1-(2-Хлор-7-циклопентил-6-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-5-іл)-етанон отримують з 2-хлор-7-циклопентил-6-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідину та ацетилхлориду за методикою, подібною до використаної для одержання 1-(2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-5-іл)-етанону, приведеною в прикладі 325.

1-[7-Циклопентил-6-метил-2-(4-піперазин-1-ілфеніламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-5-іл]-етанон отримують з 1-(2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-5-іл)-етанону та трет-бутилового ефіру 4-(4-амінофеніл)піперазин-1-карбонової кислоти за методикою, подібною до описаної для одержання сполуки прикладу 202. (M+H)⁺ 419,2

Приклад 334

(5-Хлор-7-циклопентил-6-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)-(4-піперазин-1-ілфеніл)-амін



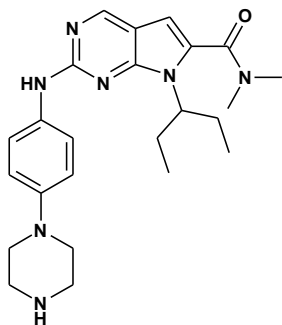
До розчину 2-хлор-7-циклопентил-6-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (164 мг, 0,70 ммоль) в дих-

лорметані (3 мл) протягом 1 год. додають N-хлорсукцинімід (0,4М в ДХМ, 1,1 екв.). Реакційну суміш перемішують протягом 3 днів при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють дихлорметаном та промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім сольовим розчином. Органічну фазу концентрують та неочищений продукт очищують за допомогою хроматографії з нормальною фазою (SiO_2 , EtOAc/гептан) та отримують 2,5-дихлор-7-циклопентил-6-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин (158 мг, 84%).

(5-Хлор-7-циклопентил-6-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)-(4-піперазин-1-ілфеніл)-амін отримують з 2,5-дихлор-7-циклопентил-6-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідину та трет-бутилового ефіру 4-(6-амінопіридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти за методикою, подібною до використаної для одержання сполуки прикладу 202. (M⁺H) 412,2.

Приклад 335

Диметиламід 7-(1-етилпропіл)-2-(4-піперазин-1-ілфеніламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



До суміші (5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-аміну (420 мг, 1,5 ммоль) та діетилацеталю пропаргілового альдегіду (0,32 мл, 2,25 ммоль) в ДМФА (6 мл) додають $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (105 мг, 0,15 ммоль) та CuI (28 мг, 0,15 ммоль), а потім Et_3N (0,42 мл, 3 ммоль). Суміш дегазують та нагрівають при 55 °C протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc, промивають водою та сольовим розчином. Органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , EtOAc/гептан від 5:95 до 40:60) та отримують 182 мг [2-хлор-5-(3,3-діетоксипроп-1-ініл)-піримідин-4-іл]-(1-етилпропіл)-аміну у вигляді світло-коричневого масла.

PX/MS: 326 (M⁺H)⁺

До розчину [2-хлор-5-(3,3-діетоксипроп-1-ініл)-піримідин-4-іл]-(1-етилпропіл)-аміну (326 мг, 1 ммоль) в ТГФ (2 мл) при температурі навколишнього середовища додають 1 н. ТБАФ в ТГФ (5 мл, 5 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 70 °C протягом 2 год. Після охолодження суміш концентрують у вакуумі та очищують на колонці BIOTAGE (EtOAc/гептан від 5:5 до 40:60) та отримують 307 мг 2-хлор-6-діетоксиметил-7-(1-етилпропіл)-7Н-

піроло[2,3-d]піримідину у вигляді світло-жовтого масла.

PX/MS: 326 (M⁺H)⁺.

До розчину 2-хлор-6-діетоксиметил-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (67 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-діоксані (0,7 мл) при температурі навколишнього середовища додають концентровану HCl (0,2 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвил., потім нейтралізують 2 н. водним розчином NaOH та насиченим водним розчином NaHCO_3 . Суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Екстракти промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують у вакуумі та отримують 54 мг 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбальдегіду у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищений продукт використовують без обробки.

PX/MS: 252 (M⁺H)⁺.

До суміші 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбальдегіду (283 мг, 1,11 ммоль) в ДМФА (3 мл) при кімнатній температурі додають оксон (820 мг, 1,33 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5 год. та реакцію зупиняють 20% водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Після перемішування протягом 10 хвил., реакційну суміш підкислюють 1 н. водним розчином HCl (pH = 5). Суміш екстрагують дихлорметаном, сушать над Na_2SO_4 та концентрують у вакуумі. Тверду речовину відфільтровують, промивають ацетонітрилом, та сушать у вакуумі та отримують 130 мг 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді біло-коричневої твердої речовини.

PX/MS: 268 (M⁺H)⁺.

До розчину 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (80 мг, 0,30 ммоль), BOP (159 мг, 0,36 ммоль) та N,N-діізопропілетиламіну (0,078 мл, 0,45 ммоль) в ДМФА (3 мл) при кімнатній температурі додають 0,164 мл 2 н. розчину диметиламіну в ТГФ. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год., реакцію зупиняють 1 н. водним розчином NaOH та екстрагують за допомогою EtOAc. Органічні екстракти промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , 5% MeOH в CH_2Cl_2) та отримують 64 мг диметиламід 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти.

PX/MS: 295,1 (M⁺H)⁺.

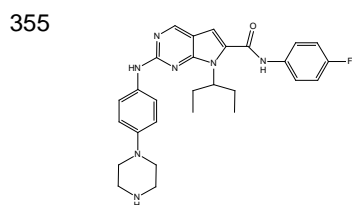
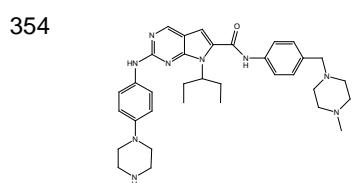
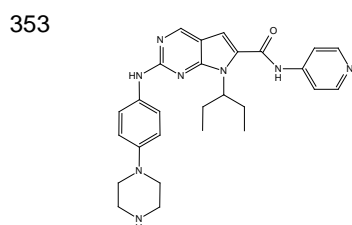
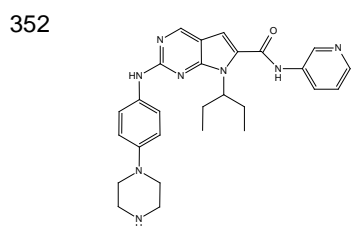
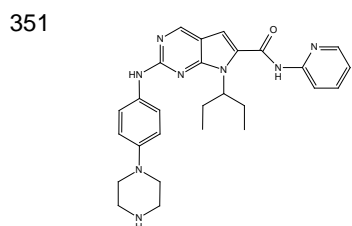
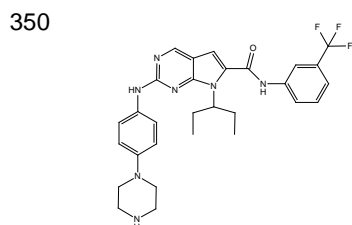
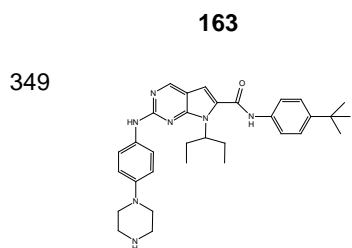
За методиками, описаними в прикладі 202, з використанням диметиламід 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти як вихідної речовини отримують 7-(1-етилпропіл)-2-(4-піперазин-1-ілфеніламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти диметиламід.

PX/MS: 436,3 (M⁺H)⁺.

Приклади 336 - 359

За методиками, описаними в прикладі 335, з використанням підходящих вихідних речовин отримують наступні сполуки.

161		95632	162	
Приклад	Структура	МС найдено (M+1)		
336		464,3	342	
337		462,3	343	
338		434,27	344	
339		448,28	345	
340		449,26	346	
341		433,27	347	
			348	
				450,30
				478,3
				476,3
				484,3
				422,2
				514,3
				498,3



95632

540,3

552,3

485,3

485,3

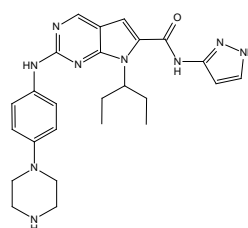
485,3

596,4

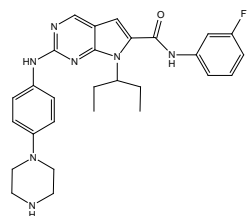
502,4

164

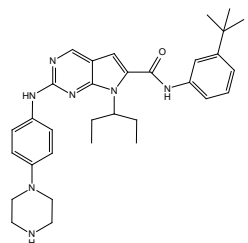
356



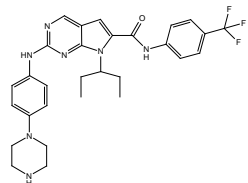
357



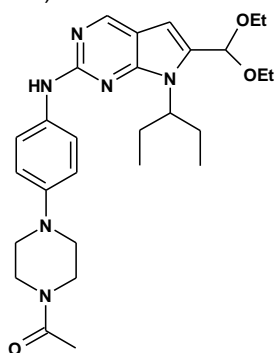
358



359



Приклад 360
1-(4-{4-[6-діетоксиметил-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперазин-1-іл)-етанон

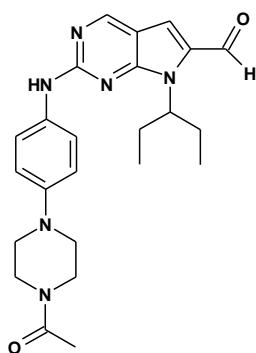


За методиками, описаними в прикладі 201, з використанням 2-хлор-6-діетоксиметил-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину як вихідної речовини отримують 1-(4-{4-[6-діетоксиметил-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперазин-1-іл)-етанон.

РХ/МС: 509 (M+H)⁺

Приклад 361

2-[4-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбальдегід

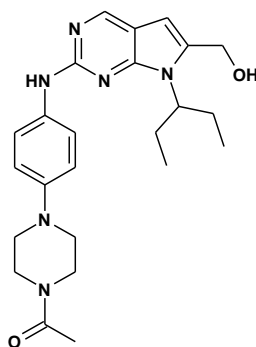


До розчину 1-(4-{4-[6-діетоксиметил-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперазин-1-іл)-етанону (0,178 г, 0,35 ммоль) в 1,4-діоксані (2,8 мл) при температурі навколишнього середовища додають 0,8 мл концентрованої HCl. Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвил. Суміш нейтралізують 1 н. водним розчином NaOH та насиченим водним розчином NaHCO₃, екстрагують за допомогою CH₂Cl₂. Екстракти промивають сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄ та концентрують при зниженому тиску та отримують 160 мг 2-[4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-6-карбальдегіду у вигляді жовтої твердої речовини.

PX/MS: 435 (M+H)⁺.

Приклад 362

1-(4-{4-[7-(1-Етилпропіл)-6-гідроксиметил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперазин-1-іл)-етанон

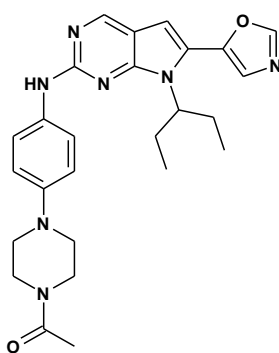


До розчину 2-[4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-6-карбальдегіду (20 мг, 0,046 ммоль) в MeOH (1 мл) додають NaBH₄ (3,5 мг, 0,092 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год. та концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують 15 мг 1-(4-{4-[7-(1-етилпропіл)-6-гідроксиметил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперазин-1-іл)-етанону.

PX/MS: 437,3 (M+H)⁺.

Приклад 363

1-(4-{4-[7-(1-Етилпропіл)-6-оксазол-5-іл-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперазин-1-іл)-етанон

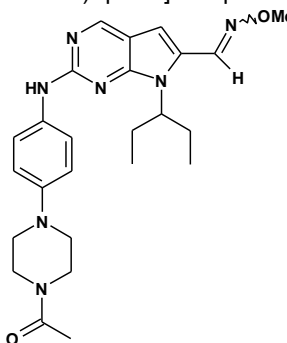


До розчину 2-[4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-6-карбальдегіду (30 мг, 0,07 ммоль) в MeOH (1 мл) додають п-толуколсульфонілізоціанід (16 мг, 0,08 ммоль) та K₂CO₃ (29 мг, 0,21 ммоль). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1,5 год. та концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують 21 мг 1-(4-{4-[7-(1-етилпропіл)-6-оксазол-5-іл-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперазин-1-іл)-етанону у вигляді блідо-коричневої твердої речовини.

PX/MS: 474,2 (M+H)⁺.

Приклад 364

1-(4-{4-[7-(1-Етилпропіл)-6-{1-метоксиіміноетил}-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперазин-1-іл)-етанон



Суміш

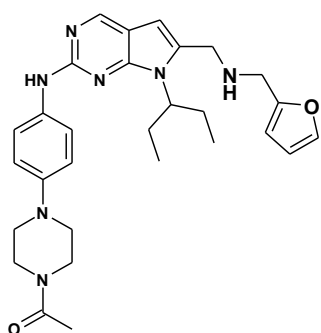
2-[4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-6-карбальдегіду (25 мг, 0,057 ммоль), метоксиламін-гідрохлориду (20 мг, 0,22 ммоль) та 6 н. HCl (0,03 мл) в EtOH (1 мл) перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 6 год. Реакцію зупиняють насиченим водним розчином NaHCO₃, екстрагують за допомогою CH₂Cl₂. Екстракти промивають сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄ та концентрують при зниженому тиску та отримують неочищений продукт. Неочищений продукт очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують 12 мг 1-(4-{4-[7-(1-етилпропіл)-6-{1-метоксиіміноетил}-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперазин-1-іл)-етанону у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини.

PX/MS: 464 (M+H)⁺.

Приклад 365

1-(4-{4-[7-(1-Етилпропіл)-6-[(фуран-2-ілметил)-аміно]-метил]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперазин-1-іл)-етанон

167



До розчину 2-[4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбальдегіду (30 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (1 мл) додають фурфуриламін (0,03 мл, 0,35 ммоль), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (45 мг, 0,21 ммоль) та оцтову кислоту (1 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 16 год. та концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують 20 мг 1-[4-[4-(7-(1-етилпропіл)-6-((фуран-2-ілметил)-аміно)-метил)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-феніл]-піперазин-1-іл]-етанону у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

РХ/МС: 516,3 (M+H)⁺.

Приклади 366 - 372

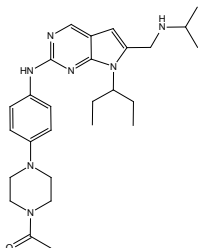
За методиками, описаними в прикладі 365, з використанням підходящих вихідних речовин отримують наступні сполуки.

Приклад

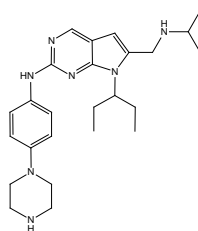
Структура

МС знайдено
(M+1)
478,6

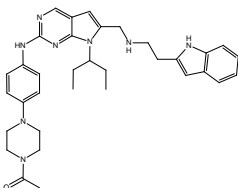
366



367



368



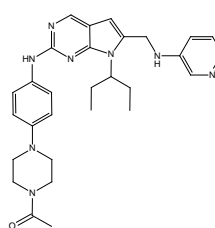
436,4

579,4

95632

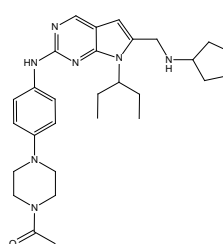
168

369



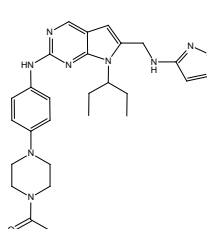
513,3

370



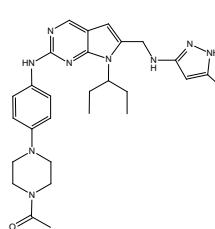
504,3

371



503,3

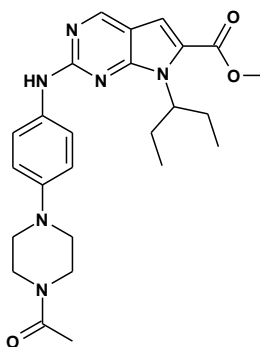
372



516,6

Приклад 373

Метилловий ефір 2-[4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



До розчину 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (13 мг, 0,049 ммоль) в MeOH (0,5 мл) додають (триметилсиліл)діазометан (0,07 мл 2,0 М в гексанах). Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. та концентрують у вакуумі та отримують 13 мг метилового ефіру 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-

піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти. Неочищений продукт використовують без обробки.

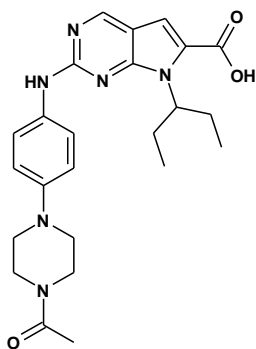
PX/MS: 282,2 (M+H)⁺.

До розчину 1-[4-(4-амінофеніл)-піперазин-1-іл]-етанону (12,1 мг, 0,055 ммоль) в 1,4-діоксані (0,5 мл) додають розчин метилового ефіру 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (13 мг, 0,046 ммоль) в 1,4-діоксані (0,6 мл), Pd₂(dba)₃ (2,2 мг, 0,0023 ммоль), Xantphos (9,9-диметил-4,6-біс(дифенілфосфіно)ксантен) (2,7 мг, 0,046 ммоль) та Cs₂CO₃ (22,5 мг, 0,069 ммоль). Суміш дегазують та нагрівають при 100 °С протягом 3 год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють за допомогою EtOAc, та фільтрують через шар целіту. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують 8,6 мг метилового ефіру 2-[4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді білуватої твердої речовини.

PX/MS: 465,4 (M+H)⁺.

Приклад 374

2-[4-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонова кислота

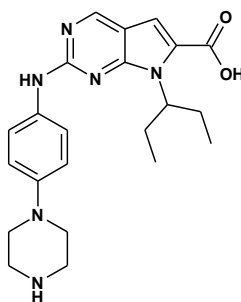


До розчину метилового ефіру 2-[4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (19 мг, 0,041 ммоль) в MeOH (1,5 мл) додають 2 н. водний розчин LiOH (0,5 мл). Реакційну суміш перемішують протягом ночі та концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують 13,6 мг 2-[4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти.

PX/MS: 451,4 (M+H)⁺.

Приклад 375

7-(1-Етилпропіл)-2-(4-піперазин-1-ілфеніламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонова кислота

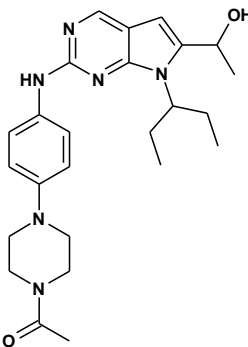


До розчину метилового ефіру 2-[4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (16 мг, 0,034 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) додають 2 н. водний розчин LiOH (1 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 36 год. та концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують 9,4 мг 7-(1-етилпропіл)-2-(4-піперазин-1-ілфеніламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти.

PX/MS: 409,4 (M+H)⁺.

Приклад 376

1-(4-{4-[7-(1-Етилпропіл)-6-(1-гідроксиетил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперазин-1-іл)-етанон



До суміші (5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-аміну (0,44 г, 1,58 ммоль), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (0,11 г, 0,16 ммоль) та CuI (0,03 г, 0,16 ммоль) в ДМФА (14 мл) додають 3-бутин-2-ол (0,19 мл, 2,37 ммоль) та триетиламін (0,44 мл, 3,16 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 55 °С протягом 16 год., розбавляють за допомогою CH₂Cl₂, фільтрують через шар целіту та концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, EtOAc/гексан 1:3) забезпечує одержання 0,23 г 4-[2-хлор-4-(1-етилпропіламіно)-піримідин-5-іл]-бут-3-ин-2-олу у вигляді жовтуватого масла.

PX/MS: 268 (M+H)⁺.

До розчину 4-[2-хлор-4-(1-етилпропіламіно)-піримідин-5-іл]-бут-3-ин-2-олу (0,23 г, 0,85 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) додають 1М ТБАФ (4,3 мл). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 16 год., розбавляють водою, екстрагують за допомогою EtOAc. Екстракти сушать над Na₂SO₄ та концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, EtOAc/гексан 1:3) та отримують 0,12 г 1-[2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-іл]-етанолу.

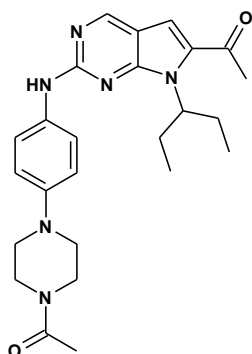
PX/MS: 268 (M+H)⁺.

За методиками, описаними в прикладі 65, з використанням 1-[2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-іл]-етанолу як вихідної речовини отримують 1-(4-{4-[7-(1-етилпропіл)-6-(1-гідроксиетил)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперазин-1-іл)-етанон.

РХ/МС: 451,4 (M+H)⁺.

Приклад 377

1-[2-[4-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-іл]-етанон



До розчину 1-[2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-іл]-етанолу (61 мг, 0,2 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) додають перйодинан Деса-Мартіна (242 мг, 0,5 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год., реакцію зупиняють сумішшю 10 % NaS₂O₃: насичений водний розчин NaHCO₃ (1:1) та екстрагують за допомогою CH₂Cl₂. Екстракти промивають водою та сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄ та концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, EtOAc/рексан 1:3) та отримують 58 мг 1-[2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-іл]-етанолу.

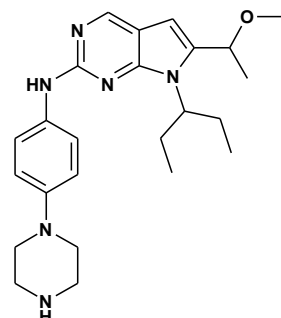
РХ/МС: 266 (M+H)⁺.

За методиками, описаними в прикладі 201, з використанням 1-[2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-іл]-етанолу як вихідної речовини отримують 1-[2-[4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-іл]-етанон.

РХ/МС: 449,4 (M+H)⁺.

Приклад 378

[7-(1-Етилпропіл)-6-(1-метоксиетил)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іл]-(4-піперазин-1-ілфеніл)-амін



До розчину 1-(4-{4-[7-(1-етилпропіл)-6-(1-гідроксиетил)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно]-феніл}-піперазин-1-іл)-етанолу (19 мг, 0,042 ммоль) в MeOH (1 мл) додають 4 н. HCl в діоксані

(1 мл). Реакційну суміш перемішують при 60 °C протягом 2 год. Суміш поміщають в твердофазну екстракційну колонку (сорбент: бензолсульфонова кислота), промивають за допомогою MeOH, елюють сумішшю EtOAc:MeOH:Et₃N (1:1:0,05), концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують 10 мг [7-(1-етилпропіл)-6-(1-метоксиетил)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іл]-(4-піперазин-1-ілфеніл)-аміну.

РХ/МС: 423,4 (M+H)⁺.

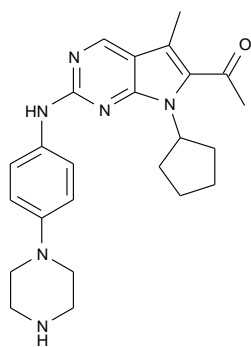
Приклади 379 - 382

За методиками, описаними в прикладі 378, з використанням підходящих вихідних речовин отримують наступні сполуки.

Приклад	Структура	МС знайдено (M+1)
379		451,3
380		436,3
381		509,4
382		409,3

Приклад 383

(7-Циклопентил-6-ізопропіл-5-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іл]-(4-піперазин-1-ілфеніл)-амін



(5-Бром-2-хлорпіримідин-4-іл)циклопентиламін отримують з циклопентиламіну та 5-бром-2,4-дихлорпіримідину за методикою, подібною до використаної для одержання (5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)аміну, приведеною в прикладі 137.

До розчину (5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)циклопентиламіну (1 г, 3,616 ммоль) додають хлорид літію (153,7 мг, 3,616 ммоль) та ацетат калію (887,12 мг, 9,03 ммоль) в ДМФА (50 мл). Розчин дегазують та повторно продувають за допомогою N_2 . Додають ацетат паладію(II) (40,6 мг, 0,18 ммоль) та розчин дегазують та знову тричі продувають азотом. Додають 3-пентин-2-ол (1,0 мл, 10,8 ммоль) та реакційну суміш нагрівають при 120°C протягом 5 год. Аналіз за допомогою РХ-МС вказує на відсутність вихідної речовини та утворення пари регіоізомерних продуктів. Після охолодження до кімнатної температури, суміш фільтрують через целіт, розбавляють водою, та тричі екстрагують етилацетатом. Органічні шари об'єднують, промивають сольовим розчином та сушать над безводним сульфатом натрію. Розчинник випарюють та неочищену речовину очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (30% етилацетат / 70% гексан) та отримують 1-(2-хлор-7-циклопентил-5-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-іл)-етанол у вигляді палевої порошкоподібної речовини (150 мг, 14,8%). $[M+H]^+ = 280,07$.

1-(2-Хлор-7-циклопентил-5-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-іл)-етанол отримують окисленням періодинамом Деса-Мартина 1-(2-хлор-7-циклопентил-5-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-іл)-етанолу за методикою, подібною до описаної для одержання 1-[2-хлор-7-(1-етилпропіл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-іл]-етанолу в прикладі 376. $[M+H]^+ = 278,03$.

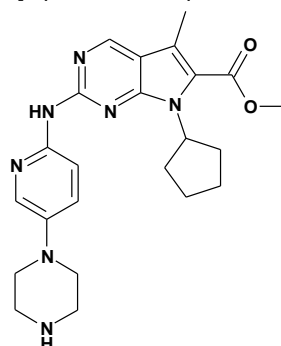
Розчин 1-(2-хлор-7-циклопентил-5-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-іл)-етанолу (40 мг, 0,144 ммоль), 1-[4-(4-амінофеніл)-піперазин-1-іл]-етанолу (37,9 мг, 0,172 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (6,7 мг, 0,007 ммоль), БІНАФ (9,15 мг, 0,014 ммоль) та $NaOtBu$ (20,7 мг, 0,216 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) дегазують та повторно тричі продувають азотом. Реакційну суміш нагрівають при 80 °C протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури додають воду та реакційну суміш тричі екстрагують етилацетатом. Органічні шари об'єднують, промивають сольовим розчином та сушать над безводним сульфатом натрію. Розчинник випарюють та неочищену речовину очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують 1-[2-[4-(4-

ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7-циклопентил-5-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-іл]-етанол (16 мг, 24%). $[M+H]^+ = 461,13$.

До розчину 1-[2-[4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7-циклопентил-5-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-іл]-етанолу (12 мг, 0,026 ммоль) в метанолі (3 мл) по краплях додають HCl (2 мл, 2М в діоксані). Розчин кип'ять зворотним холодильником протягом 2 год. Розчинник випарюють та неочищений продукт очищують за допомогою ВЕРХ та отримують сіль (7-циклопентил-6-ізопропіл-5-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іл)-(4-піперазин-1-ілфеніл)-аміну з ТФК у вигляді жовтої твердої речовини (7 мг, 42%). $[M+H]^+ = 419,17$.

Приклад 384

Метилловий ефір 7-циклопентил-5-метил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



Розчин

(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)циклопентиламіну (8 г, 28,93 ммоль), хлориду літію (1,23 г, 28,9 ммоль), карбонату калію (10 г, 72 ммоль) та ацетату паладію (324,68 мг, 1,45 ммоль) в ДМФА (300 мл) дегазують та повторно тричі продувають азотом. Додають метил-2-бутиноат (8,5 мл, 87 ммоль) та реакційну суміш нагрівають при 120 °C протягом 5 год. Аналіз за допомогою РХ-МС вказує на утворення двох регіоізомерів та відсутність вихідної речовини. Після охолодження до кімнатної температури розчин фільтрують через целіт, розбавляють водою та тричі екстрагують етилацетатом. Органічні шари об'єднують, промивають сольовим розчином та сушать над безводним сульфатом натрію. Розчинник випарюють та неочищений продукт очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (~20% етилацетат / 80% гексан) та отримують метилловий ефір 2-хлор-7-циклопентил-5-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини (2,11 г, 25%). $[M+H]^+ = 294,04$.

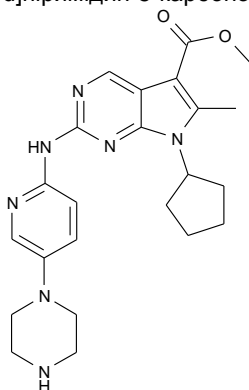
Суміш метилового ефіру 2-хлор-7-циклопентил-5-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (110 мг, 0,374 ммоль), трет-бутилового ефіру 4-(6-амінопіридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти (114,66 мг, 0,412 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (17,144 мг, 0,02 ммоль), Xantphos (21,67 мг, 0,037 ммоль) та карбонату цезію (183 мг, 0,562 ммоль) в діоксані (5 мл) дегазують та повторно тричі продувають азотом. Реакційну суміш нагрівають при 100°C протягом 4 год. Додають воду та розчин тричі екстрагують етилацетатом. Органічні шари об'єднують, промивають сольовим

розчином та сушать над безводним сульфатом натрію. Розчинник випарюють та неочищений продукт розчиняють в невеликій кількості етилацетату. Осаджується біла тверда речовина та її відфільтровують та отримують метиловий ефір 2-[5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (35 мг, 17%), яку використовують на наступній стадії без додаткового очищення. $[M+H]^+ = 536,35$.

До розчину метилового ефіру 2-[5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (35 мг, 0,065 ммоль) в ДХМ (8 мл) по краплях додають ТФК (2 мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчинник випарюють та неочищену речовину очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують соль метилового ефіру 7-циклопентил-5-метил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти з ТФК у вигляді жовтої твердої речовини (32 мг, 74%). $[M+H]^+ = 436,2458$.

Приклад 385:

Метиловий ефір 7-циклопентил-6-метил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбонової кислоти

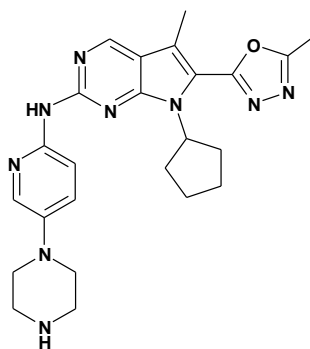


Метиловий ефір 2-хлор-7-циклопентил-6-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбонової кислоти отримують за методикою, описаною для одержання регіоізомеру метилового ефіру 2-хлор-7-циклопентил-5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти, приведеною в методиці синтезу в прикладі 384.

Метиловий ефір 7-циклопентил-6-метил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбонової кислоти отримують з метилового ефіру 2-хлор-7-циклопентил-5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти за методикою, подібною до описаної для одержання метилового ефіру 7-циклопентил-5-метил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти, приклад 384. $[M+H]^+ = 436,25$.

Приклад 386

[7-Циклопентил-5-метил-6-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл]-5-піперазин-1-ілпіридин-2-іл)-амін



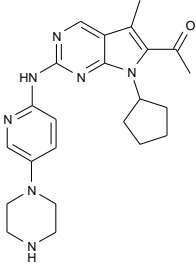
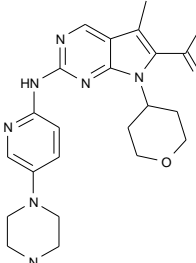
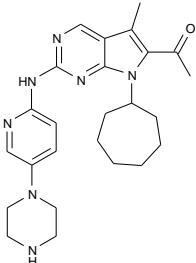
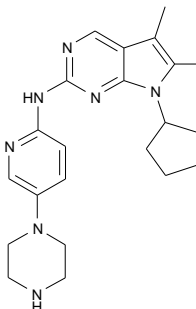
До суспензії метилового ефіру 2-[5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (250 мг, 0,467 ммоль) (отриманий за методикою, описаною для синтезу сполуки прикладу 384), в MeOH/H₂O/ДХМ (70 мл) додають розчин гідроксиду літію (39,2 мг, 0,93 ммоль) у воді (15 мл). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 год. Реакційній суміші дають охолотитися до кімнатної температури та концентрують у вакуумі. Отриманий розчин підкисляють до pH~3 насиченим водним розчином лимонної кислоти. Розчин випарюють та залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують 2-[5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонову кислоту у вигляді жовтої твердої речовини (105 мг, 53%). $[M+H]^+ = 522,3$

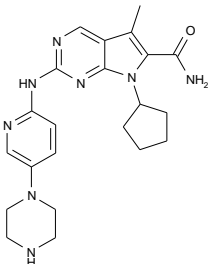
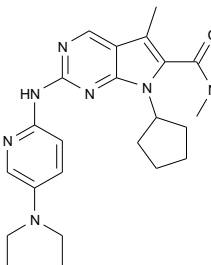
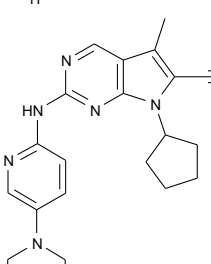
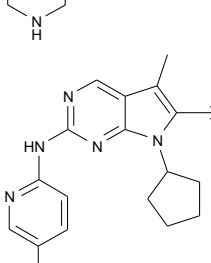
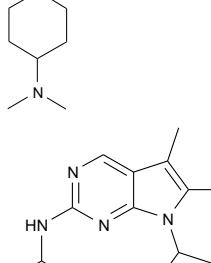
До розчину 12 2-[5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (120 мг, 0,23 ммоль), НВТУ (130,9 мг, 0,345 ммоль) та HOAt (46,97 мг, 0,345 ммоль) в сухому ДМФА (15 мл) додають розчин гідрозиду оцтової кислоти (34,09 мг, 0,46 ммоль) та діізопропілетиламіну (121 мкл, 0,693 ммоль) в сухому ДМФА (5 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють водою та тричі екстрагують етилацетатом. Органічні шари об'єднують, промивають сольовим розчином та сушать над безводним сульфатом натрію. Розчинник випарюють та неочищений продукт очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують трет-бутиловий ефір 4-{6-[6-(N'-ацетилгідразинокарбоніл)-7-циклопентил-5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно]-піридин-3-іл}-піперазин-1-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини (120 мг, 75,4%). $[M+H]^+ = 578,32$.

Суміш трет-бутилового ефіру 4-{6-[6-(N'-ацетилгідразинокарбоніл)-7-циклопентил-5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно]-піридин-3-іл}-піперазин-1-карбонової кислоти (80 мг, 0,139 ммоль) та поліфосфорної кислоти (20 мл) нагрівають при 120°C протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляють холодною водою в бані з води з льодом та нейтралізують до pH~8 6 н. розчином гідроксиду натрію. Водний розчин тричі екстрагують етилацетатом. Органічні шари об'єднують, промивають сольовим розчином та сушать над безводним сульфатом натрію. Розчинник випарюють та

неочищений продукт промивають за допомогою MeOH та отримують [7-циклопентил-5-метил-6-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-7Н-піроло[2,3d]піримідин-2-іл]-(5-піперазин-1-іл)піридин-2-іл)-амін у вигляді жовтої твердої речовини (28 мг). Метанольний розчин очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують сіль [7-циклопентил-5-метил-6-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-7Н-піроло[2,3d]піримідин-2-іл]-(5-піперазин-1-іл)піридин-2-іл)-аміну з ТФК у вигляді жовтої твердої речовини (20 мг). $[M+H]^+ = 460,2572$.

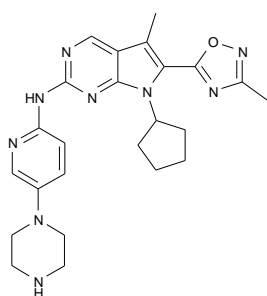
Сполуки прикладів 387 - 408 отримують за методикою, подібною до описаної для синтезу сполук прикладів 383-386 та стандартними методиками синтезу, що використовують для одержання азолових гетероциклів при відповідному виборі вихідних речовин.

Приклад	Структура	МС знайдено (M+1)
387		420,25
388		436
389		448,3
390		422,23

391		421,25
392		449,28
393		403,24
394		буде одержано
395		буде одержано

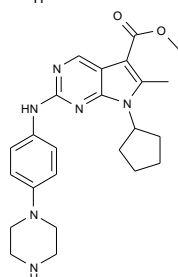
	179	95632	180	
396		буде одержано		459,25
397		333,2		458,26
398		444,25		459,26
399		445,25		458,23
400		473,3		459,26
				459,27

407



460,26

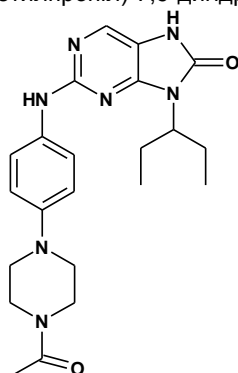
408



435,25

Приклад 409

2-[4-(4-Ацетилпиперазин-1-іл)-феніламіно]-9-(1-етилпропіл)-7,9-дигідропурин-8-он



До розчину 2,4-дихлор-5-нітропіримідину (2 г, 10,3 ммоль) в безводному EtOH (20 мл) при 0 °C додають 1-етилпропіламін (1,3 мл, 11,3 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (2,7 мл, 15,5 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 8 год. та концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють EtOAc, промивають насиченим розчином NaHCO₃ та сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄ та концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, EtOAc/гексан 1:3) забезпечує одержання 1,5 г (2-хлор-5-нітропіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-аміну.

PX/МС: 245,1 (M+H)⁺

До розчину (2-хлор-5-нітропіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-аміну (1 г, 4,1 ммоль) в безводному EtOH (50 мл) при температурі навколишнього середовища додають хлорид олова(II) (2,3 г, 12,3 ммоль) та концентровану HCl (1 мл). Реакційну суміш нагрівають при 80 °C протягом 1 год. та реакцію зупиняють за допомогою 1 н. NaOH при 0 °C. Суміш екстрагують за допомогою EtOAc, промивають сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄ та концентрують у вакуумі та отримують 0,5 г (2-хлор-5-амінопіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-аміну. Неочищений продукт використовують без обробки.

PX/МС: 215,2 (M+H)⁺

В посудину для мікрохвильової печі поміщають неочищений (2-хлор-5-амінопіримідин-4-іл)-(1-етилпропіл)-амін (0,5 г, 2,3 ммоль) та безводний ДМФА (15 мл), а потім 1,1'-карбонілдіімідазол (1,1 г, 7,0 ммоль). Посудину герметизують та нагрівають мікрохвильовим опроміненням при 100 °C протягом 10 хвил. Реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc, промивають водою, сушать над Na₂SO₄ та концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, EtOAc/гексан 1:1) забезпечує одержання 0,3 г 2-хлор-9-(1-етилпропіл)-7,9-дигідропурин-8-ону. PX/МС: 241,1 (M+H)⁺

До суміші 2-хлор-9-(1-етилпропіл)-7,9-дигідропурин-8-ону (95 мг, 0,4 ммоль) та TsOH (1,6 мл, 0,2 М в 1,4-діоксані) в ДМФА (0,25 мл) додають 1-[4-(4-амінофеніл)-пиперазин-1-іл]-етанол (105 мг, 0,5 ммоль). Реакційну суміш герметизують в мікрохвильовому реакторі та нагрівають при 140 °C протягом 30 хвил. Суміш розбавляють за допомогою EtOAc та промивають водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічний шар сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують. Неочищений продукт очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують 52 мг 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-іл)-феніламіно]-9-(1-етилпропіл)-7,9-дигідропурин-8-ону у вигляді кричової твердої речовини.

PX/МС: 424,2 (M+H)⁺

Приклади 410 - 418

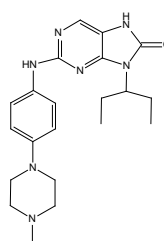
За методиками, описаними в прикладі x1, з використанням підходящих вихідних речовин отримують наступні сполуки.

Приклад

Структура

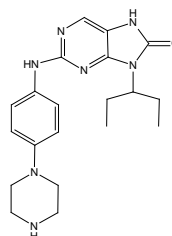
МС знайдено
(M+1)

410

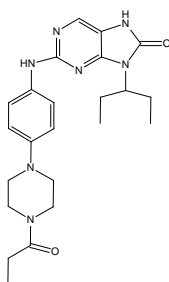
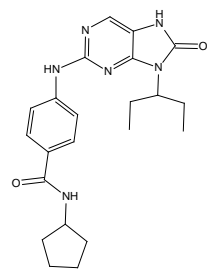
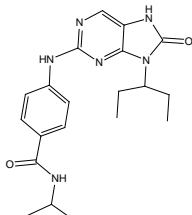
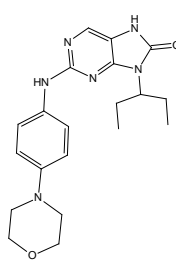
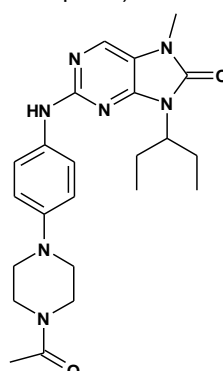
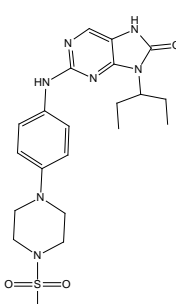
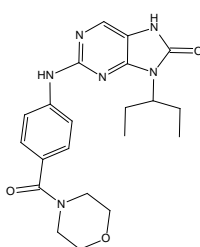
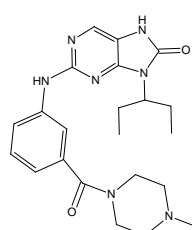


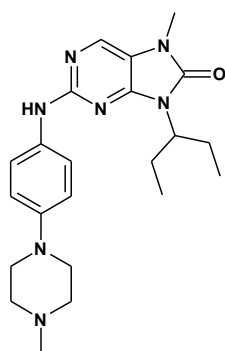
395,5

411



382,2

	183	95632	184	
412		438,2	418	
				409,2
413		383,2	Приклад 419 2-[4-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-9-(1-етилпропіл)-7-метил-7,9-дигідропурин-8-он	
414		383,2		
415		460,2	<p>До розчину 2-хлор-9-(1-етилпропіл)-7,9-дигідропурин-8-ону (100 мг, 0,41 ммоль) в безводному ДМФА (2 мл) додають метилйодид (21 мкл, 0,41 ммоль) та NaH (50% дисперсія в мінеральному маслі, 22 мг, 0,46 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1,5 год. Реакцію зупиняють водою з льодом та екстрагують за допомогою EtOAc. Екстракти сушать над Na₂SO₄ та концентрують у вакуумі та отримують 104 мг 2-хлор-9-(1-етилпропіл)-7-метил-7,9-дигідропурин-8-ону. Неочищений продукт використовують без обробки.</p> <p>RX/MS: 255,1 (M+H)⁺</p> <p>До суміші 2-хлор-9-(1-етилпропіл)-7-метил-7,9-дигідропурин-8-ону (102 мг, 0,4 ммоль) та TsOH (1,6 мл, 0,2 М в 1,4-діоксані) в ДМФА (0,25 мл) додають 1-[4-(4-амінофеніл)-піперазин-1-іл]-етанон (105 мг, 0,5 ммоль). Реакційну суміш герметизують в мікрохвильовому реакторі та нагрівають при 140 °C протягом 30 хвил. Суміш розбавляють за допомогою EtOAc та промивають водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічні речовини сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують. Неочищений продукт очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують 50 мг 2-[4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-9-(1-етилпропіл)-7,9-дигідропурин-8-ону.</p> <p>RX/MS: 437,6 (M+H)⁺</p> <p>Приклад 420</p> <p>9-(1-Етилпропіл)-7-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7,9-дигідропурин-8-он</p>	
416		411,2		
417		424,2		

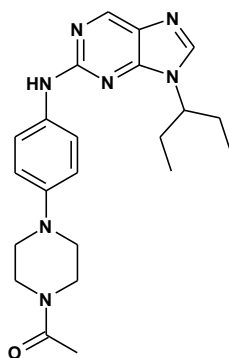


За методиками, описаними в прикладі x11, з використанням підходящих вихідних речовин отримують 9-(1-етилпропіл)-7-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-7,9-дигідропурин-8-он.

PX/MS: 409,5 (M+H)⁺

Приклад 421

1-(4-{4-[9-(1-Етилпропіл)-9Н-пурин-2-іламіно]-феніл}-піперазин-1-іл)-етанон



До розчину 2-хлор-9-(1-етилпропіл)-7,9-дигідропурин-8-ону (0,5 г, 2,3 ммоль) в ДМФА (5 мл) додають триетилортоформіат (3,8 мл, 23 ммоль) та TsOH (0,88 г, 2,6 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі. Реакцію зупиняють водою з льодом та екстрагують за допомогою EtOAc. Екстракти сушать над Na₂SO₄ та концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою флеш-

хроматографії (SiO₂, EtOAc/гексан 1:3) забезпечує одержання 0,39 г 2-хлор-9-(1-етилпропіл)-9Н-пурину.

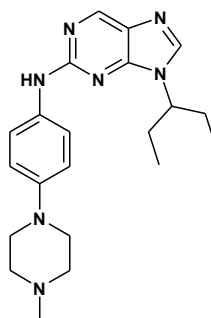
PX/MS: 225,1 (M+H)⁺

До суміші 2-хлор-9-(1-етилпропіл)-9Н-пурину (90 мг, 0,4 ммоль) та TsOH (1,6 мл, 0,2 М в 1,4-діоксані) в ДМФА (0,25 мл) додають 1-[4-(4-амінофеніл)-піперазин-1-іл]-етанон (105 мг, 0,5 ммоль). Реакційну суміш герметизують в мікрохвильовому реакторі та нагрівають при 140 °С протягом 30 хвил. Суміш розбавляють за допомогою EtOAc та промивають водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічні речовини сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують. Неочищений продукт очищують за допомогою препаративної ВЕРХ та отримують 40 мг 1-(4-{4-[9-(1-етилпропіл)-9Н-пурин-2-іламіно]-феніл}-піперазин-1-іл)-етанону.

PX/MS: 407,5 (M+H)⁺

Приклад 422

[9-(1-Етилпропіл)-9Н-пурин-2-іл]-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніл]-амін



За методиками, описаними в прикладі x13, з використанням підходящих вихідних речовин отримують [9-(1-етилпропіл)-9Н-пурин-2-іл]-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніл]-амін.

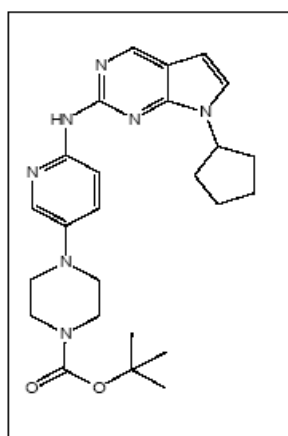
PX/MS: 379,5 (M+H)⁺

Сполуки зазначених нижче прикладів також отримують з використанням речовин та методик, описаних вище.

Структура

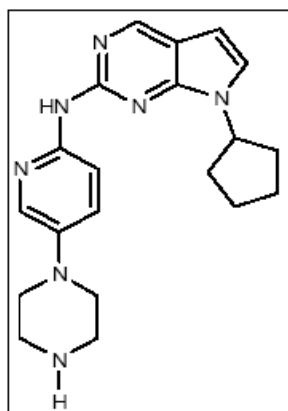
Приклад
№

МС



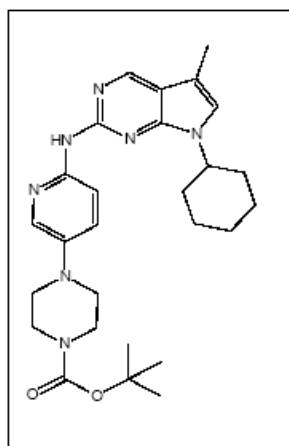
423

464



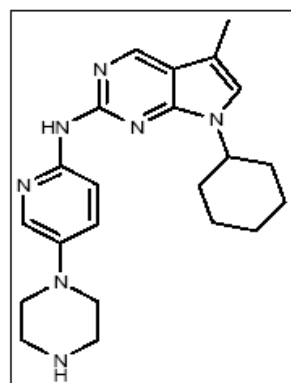
424

364



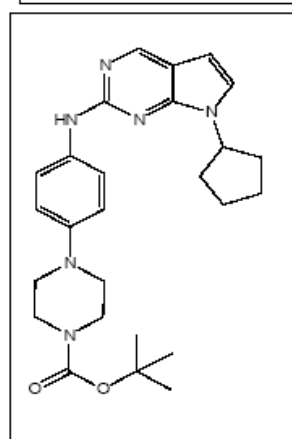
425

492,3075



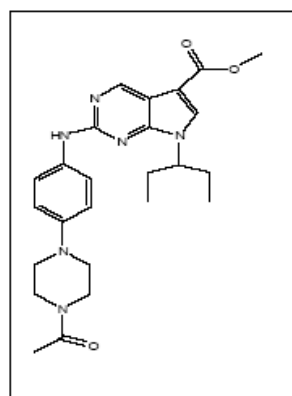
426

392,2561



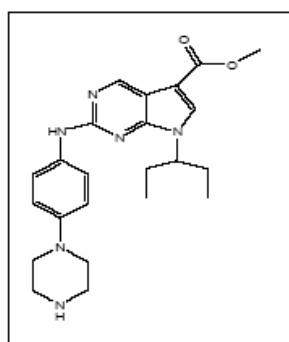
427

463,2818



428

429



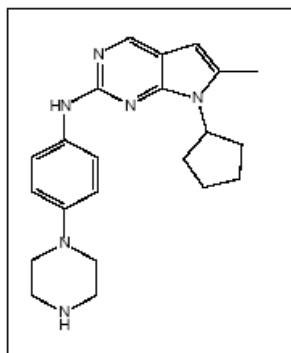
189

95632

190

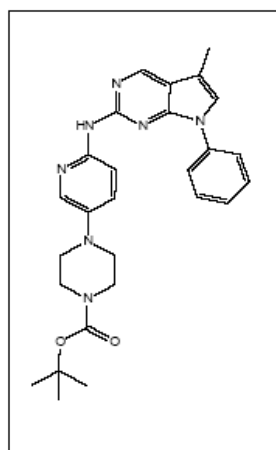
430

377,1



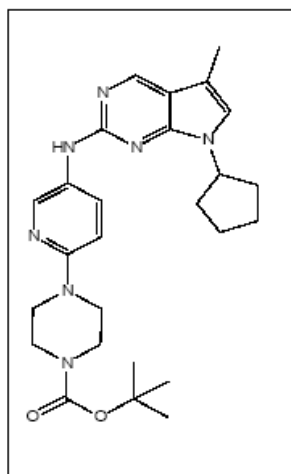
436

486,22



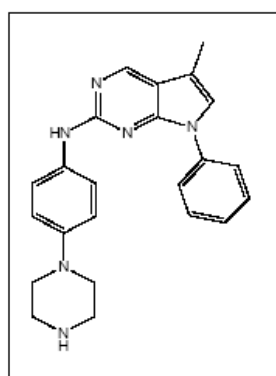
431

478,2925



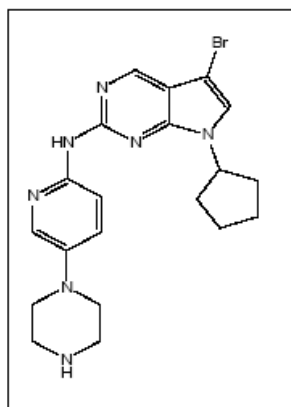
437

385,2



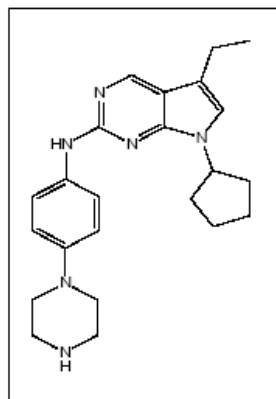
432

442,1345



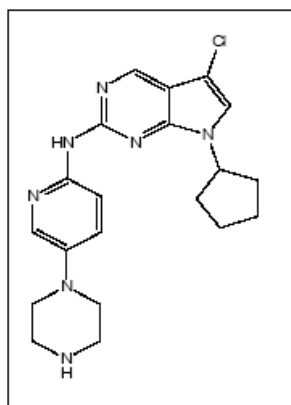
438

391,2605



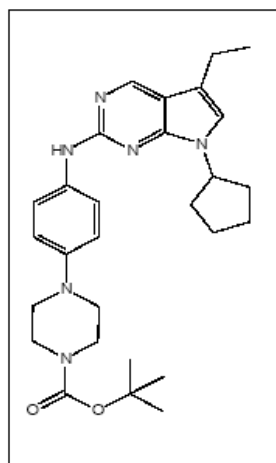
433

398,1864

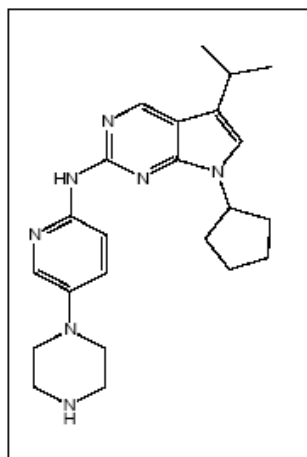


439

491,3114



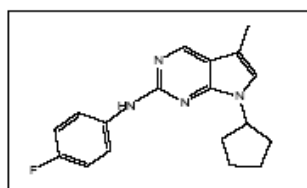
191



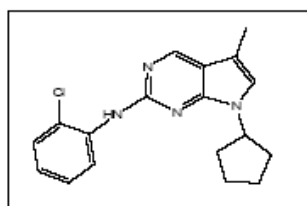
440

95632

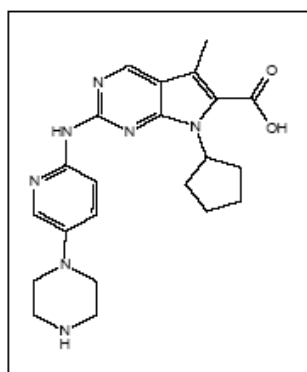
406,21



442

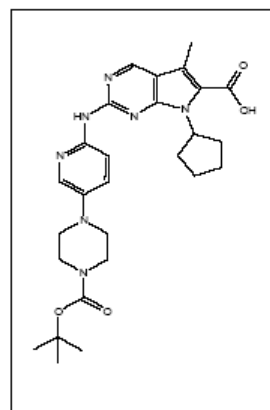


443



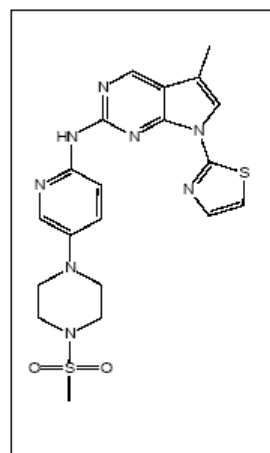
444

192



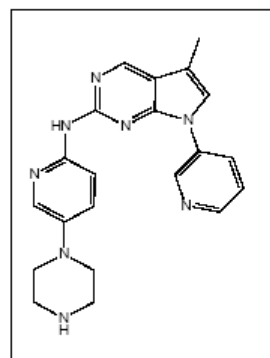
445

522,283



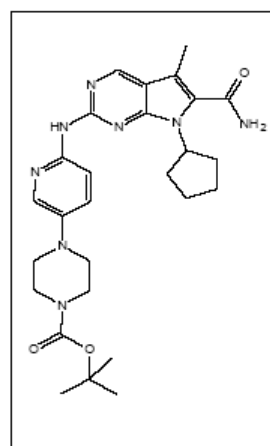
446

471



447

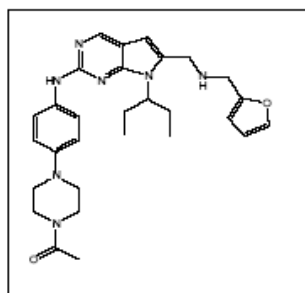
387,04



448

521,298

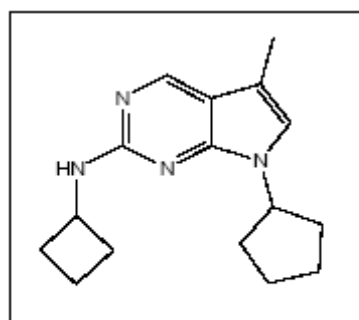
193



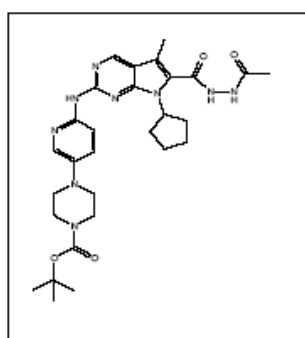
449

95632

194

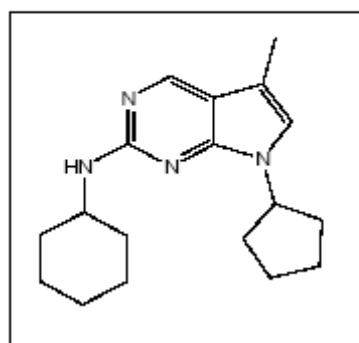


453

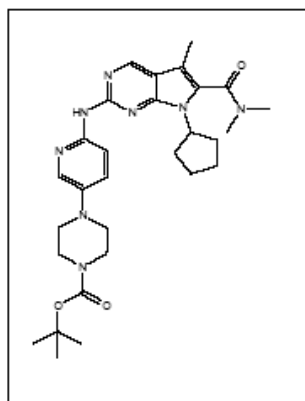


450

578,3204

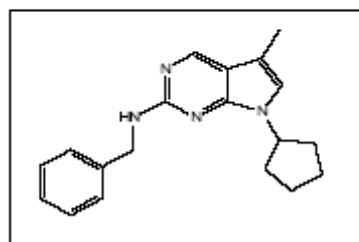


454

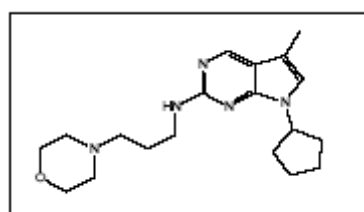


451

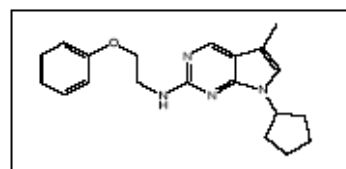
549,3301



455



452

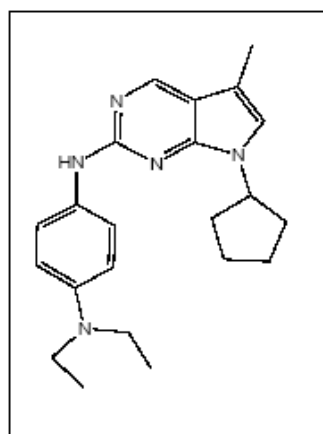


456

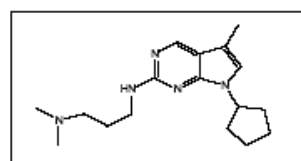
195

95632

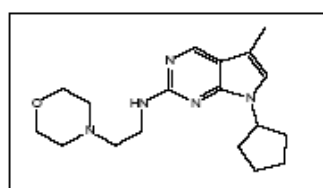
196



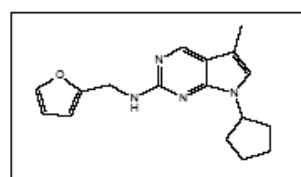
457



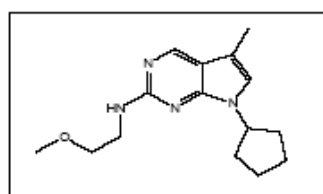
460



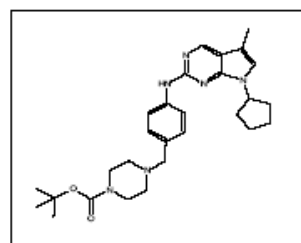
458



461

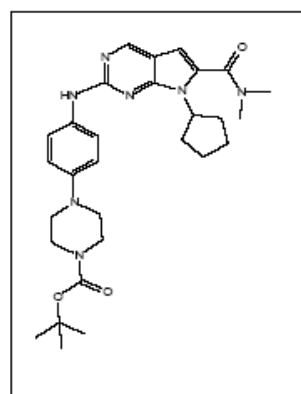


459



462

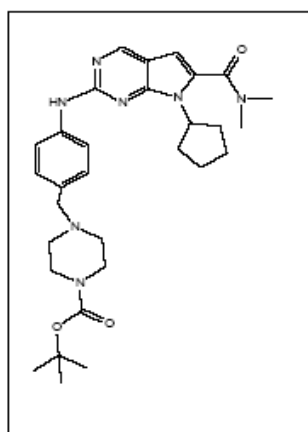
491,3124



463

534,32

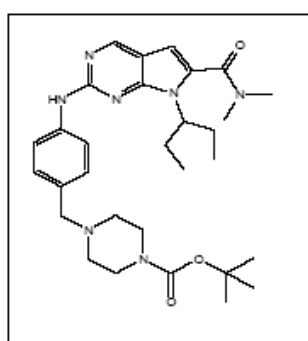
197



464

95632

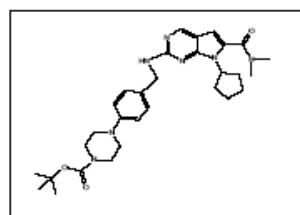
548,34



465

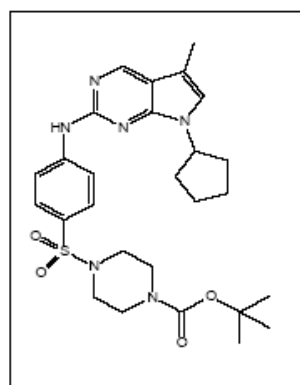
550,3506

198



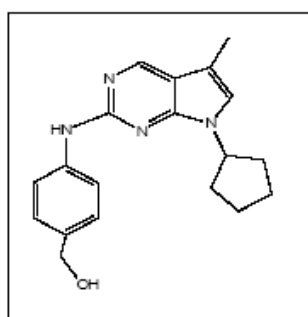
468

548,34



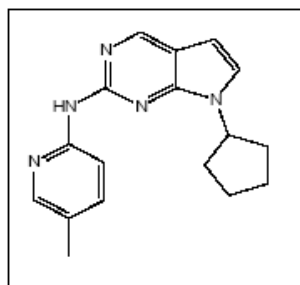
469

541,2626

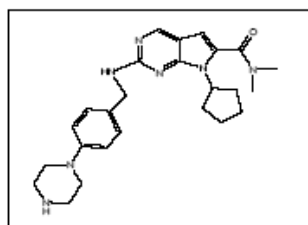


466

323,19

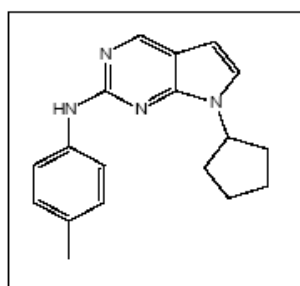


434

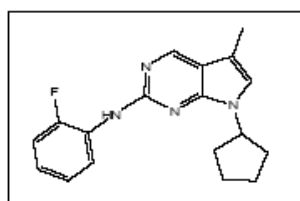


467

448,28



435



БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Зв'язування цитокінів та деяких факторів росту з рецепторами, що відповідають їм, ініціює активацію кінази Janus, які фосфорилують представників групи STAT. Фосфорильовані молекули STAT димеризуються та переміщуються до ядер, де вони зв'язуються із ДНК та ініціюють транскрипцію генів, що відповідають. Інгібітори шляхів рецепторів цитокінів/факторів росту в прямому напрямку є терапевтично перспективними при деяких показаннях. Розроблено ферментативне дослідження JAK-3 та JAK-2 для ідентифікації інгібіторів, селективних стосовно Т-клітин. Використовують конструкції злиття GST кіназних доменів обох ферментів та як субстрат використовують пептид, що містить тирозин. Фосфорилування цього пептиду відповідною кіназою кількісно досліджують за допомогою мічених європієм антифосфотирозинових антитіл (Eu-PT66) як донорів енергії та кон'югату стрептавідин-алофікоціанін (SA-APC) як акцептор енергії. Це дослідження проводять у 384-лункових планшетах.

При дослідженні JAK LANCE™ біотинильований пептид інкубують зі сполуками та АТФ у буфері. Реакція фосфорилування починається після додавання кінази JAK. Після інкубування при КТ реакцію зупиняють за допомогою ЕДТК (етилендіамінтетраоцтова кислота) та продукт реєструють шляхом додавання кон'югату стрептавідин-алофікоціанін та мічених європієм антифосфотирозинових антитіл. Сигнал вимірюють за допомогою зчитуючого пристрою EnVision. збудження: 320 нм, випромінювання, донор: 615 нм та випромінювання, акцептор: 665 нм у режимі розділення за часом із затримкою 60 с та діапазоном вимірювання 100 с.

Дані, отримані для сполук, запропонованих у даному винаході, за допомогою цих досліджень, наведені в таблицях А та В.

Для вивчення активності сполук, запропонованих у даному винаході, стосовно CDK4 можна використати імуноферментний аналіз (ELISA), у якому ферментом є очищений активний комплекс CDK4/циклін-D1-кіназа та субстратом є очищений білок ретинобластоми (Rb). Активний комплекс CDK4/циклін-D1-кіназа фосфорилує субстрат Rb по залишку серін-780 та потім фосфорильований Rb/S780 реєструють за допомогою антитіл, специфічних стосовно сайту фосфорилування. Сполуки, які інгібують активності кінази CDK4, будуть пригнічувати вихідний сигнал у цьому дослідженні. Дані, отримані для сполук, запропонованих у даному винаході, за допомогою цих досліджень, наведені в таблиці С.

Для вивчення активності сполук, запропонованих у даному винаході, стосовно CDK2, дослідження CDK2 проводять із використанням поляризації флуоресценції, у якому ферментом є очищений активний комплекс CDK2/циклін-А-кіназа та субстратом є синтетичний пептид, отриманий з гістона H1. У цьому дослідженні використовують методологію IMAP фірми Molecular Devices. Активний комплекс CDK2/циклін-А фосфорилує пептидний субстрат, що кон'югований з

міткою TAMRA. Потім фосфорильований сайт реєструють за допомогою молекули, що містить метал, що взаємодіє з міткою TAMRA та викликає значну поляризацію флуоресценції. Сполуки, які інгібують активності кінази CDK2, будуть пригнічувати вихідний сигнал флуоресценції в цьому дослідженні. Дані, отримані для сполук, запропонованих у даному винаході, за допомогою цих досліджень, наведені в таблиці С.

Дослідження клітин p-Rb/S780 за допомогою ELISA

На планшеті Maxisorp (Nunc 442404) наносять 50 мкл 1 мкг/мл антитіл (4H1 Cell Signaling 9309L) до повного фосфорильованого ретинобластного білку (pRb), розведених в DPBS (забуферений фосфатом фізіологічний розчин), та витримують протягом ночі при 4°C. Наступного дня планшети блокують за допомогою Superblock в TBST (Pierce 37535) протягом від 1 год. до протягом ночі та за цей час блокуючу речовину один раз замінюють. Клітини поміщають в 96-лункові планшети (Corning 3585) до ступеня змикання моношару, що становить 50-60% в 100 мкл повного середовища (середовище, що містить фетальну бичачу сироватку (ФБС) (Gibco 1600-044), 2 mM L-глутамін (Gibco 25030) та 1% пеніцилін/стрептоміцин (Gibco 15140-122) та вирощують протягом ночі у вологій камері при 37°C та 5% CO₂. Сполуки (у ДМСО) розводять у середовищі з одержанням 7 серійних розведень сполуки при концентраціях від 110 до 0,027 мкМ. До клітин додають 10 мкл розведених сполук з одержанням кінцевих концентрацій клітин у діапазоні від 10 до 0,002 мкМ. Клітини обробляють протягом 24 год. у вологій камері при 37°C та 5% CO₂. Після інкубації зі сполуками клітини піддають лізису за допомогою 40 мкл/лунку літичного буферу (50 mM Tris-HCl (Tris - tris(гідроксиметиламінометан)) pH 7,5 (Invitrogen 15567-027), 120 mM NaCl (Promega V4221), 1 mM ЕДТК (Gibco 15575-038), 6 mM ЕГТО (етиленглікольтетраоцтова кислота) (Fisher 02783-100), 1% Nonidet P40 (Fluka R02771). Планшети поміщають у струшуючий пристрій для планшетів для титрування (Labline model 4625) на 5 хвил. при 4°C для лізису клітин. Після лізису в кожну лунку блокованого та утримуючого покриття планшету додають 10 мкл лізату клітин та 50 мкл 1 × ЗФФ (забуферений фосфатом фізіологічний розчин)/10% Superblock (Gibco 10010 та Pierce 37535) та проводять зв'язування при кімнатній температурі протягом 2 год. в апараті Oribtron Rotator II (Boekel Industries Model 260250). Потім планшети тричі промивають за допомогою 1 × TBST (Teknova T9201) з використанням пристрою для промивання планшетів Biotek, забезпеченого пристроєм Biostack. Останній промивний розчин не відсмоктують. Останній промивний розчин видаляють шляхом струшування та постукування планшета об паперові рушники. Антитіла ppRb780 (Cell Signaling 9307L) розводять у співвідношенні 1:1000 в 1 × ЗФФ/10% Superblock (Gibco 10010 and Pierce 37535) та по 50 мкл додають у кожну лунку. Потім планшети інкубують протягом 1 год. в апараті Oribtron Rotator II (Boekel Industries Model 260250).

Потім планшети промивають, як описано вище. Козячі анти-кролячі HRP (Promega W401B) розводять у співвідношенні 1:2500 в 1 × 3ФФ/10% Superblock (Gibco 10010 and Pierce 37535) та по 50 мкл додають у кожну лунку. Потім планшети інкубують протягом 30 хвил. в апараті Oribtron Rotator II. Потім планшети промивають, як описано вище. Потім у кожну лунку додають 50 мкл Ultra TMB ELISA (Pierce 34028). Планшети інкубують протягом 5-20 хвил. до появи синього забарвлення. Потім у кожну лунку додають 50 мкл 2М сірчаної кислоти (Mallinckrodt 2468-46) для зупинки реакції. Поглинання при 450 нм для кожного планшета реєструють за допомогою приладу Spectramax Plus (Molecular Devices). Результати цього дослідження наведені в таблиці Е.

Дослідження BrdU

Для цього дослідження використовують набір для вивчення проліферації клітин ELISA BrdU (колориметрично), що випускається фірмою Roche Diagnostic (Cat. #: 11647229001, 9115 Hague Road,

Indianapolis, IN 50414). Коротко, методика полягає в наступному: клітини поміщають в 96-лункові планшети до ступеня змикання моношару, що становить 50-60%, у середовищі RPMI 1640. Наступного дня клітини обробляють сполуками в необхідному діапазоні концентрацій та потім інкубують протягом 24 год. у вологій камері при 37°C та 5% CO₂. За методикою, прикладеною до набору, клітини мітять реагентом BrdU протягом 2 год. та потім фіксують за допомогою 200 мкл FixDenat протягом 30 хвил. при кімнатній температурі. До клітин додають 100 мкл антитілу анти-BrdU та інкубують протягом 2 год. при кімнатній температурі. Потім клітини тричі промивають за допомогою 3ФФ по 200 мкл/лунку та потім у кожну лунку додають 100 мкл розчину, що проявляє забарвлення. Після інкубації протягом 5-10 хвил. реєструють поглинання при 370 нм за допомогою приладу Spectramax Plus (Molecular Devices). Результати цього дослідження наведені в таблиці Е.

ТАБЛИЦЯ Е

Приклад №	CDK4 ELISA IC ₅₀ [мкмоль/л]	CDK4 HTRF/IC ₅₀ [мкмоль/л]	CDK2cyA IMAP/IC ₅₀ [мкмоль/л]	hCDK1/B /IC ₅₀ [мкмоль/л]
201			< 10	
201A	< 10		< 1	
205	< 10		< 10	
206	> 10		> 10	
207	< 10		> 10	
208	< 10		< 10	
209	< 10		< 10	
210	> 10			
211	< 10		< 10	
212	< 10		< 1	
213	< 10		< 1	
214	< 10		> 10	
215	> 10			
216	< 10		< 10	
265	< 10		< 10	
266		< 1	< 10	< 10
266A	< 1	< 1	< 10	< 10
267	< 10	< 10	> 10	> 10
217	> 10			
218	> 10			
263	> 10		> 10	
269	< 10		> 10	
264	> 10		> 10	
423	> 10			
424	> 10	< 1	> 10	
252	> 10		> 10	
253	< 10		< 10	
254	> 10		< 1	
330	> 10		< 1	
255	> 10	< 10	> 10	
269			> 10	
319	> 10			
360	> 10		> 10	
361	< 1	< 1	< 1	
362	> 10		< 1	
274			> 10	

203

95632

204

270			> 10	
271	< 10		> 10	
331	> 10		< 1	
329	> 10		< 1	
426	< 10	< 1	> 10	
275	8	> 10	> 10	
379	> 10	< 10	> 10	
380	> 10	< 10		
381	> 10	> 10		
382	> 10	< 1	< 10	
427	> 10	> 10		
364	> 10	< 1	< 10	
256	< 10	< 1	< 10	
276	< 10	> 10	> 10	
373	< 10	< 10	< 10	
280	< 10	> 10	> 10	
375	< 1	< 1	< 1	
374	< 1	< 1	< 1	
428	> 10			
383	< 1	< 1	< 1	
429	> 10			
257	< 10		< 10	
387	< 1	< 1	10	
430	< 1	< 1	< 1	
326	> 10	10		
333	< 10	10	10	
219	< 10	< 10	< 10	
220	> 10	> 10		
221	< 10	< 10	< 10	
222	< 10	< 10	< 10	
223	< 10	< 10	> 10	
224	> 10	> 10		
225	< 1	< 1	< 10	
226	< 10	< 10	> 10	
227		< 10	< 10	
228		< 10	< 10	
229		< 10		
230		< 1	< 10	
231		< 1	> 10	
232		< 1	< 1	
376		< 1	< 10	
377		< 1	< 1	
398		< 1	< 1	< 1
234		< 10	> 10	
235		< 10	> 10	
399		< 1	< 10	
399A		< 1	< 10	< 10
399C		< 1	> 15	< 10
432		> 10	> 10	
433		< 1	> 10	
283		< 10	> 10	
285		< 10	< 10	
258		> 10	< 10	
202		< 1	< 10	
434		> 10	> 10	
435		> 10	< 10	
261		> 10	< 10	
262		> 10	< 10	
385		> 10	> 10	
408		> 10	> 10	
273		> 10	> 10	
437		< 10	> 10	

205

95632

206

236		< 10	< 1	
237		< 10	< 10	
438		< 10	< 10	
238		< 1	< 10	< 10
384		< 1	> 10	
239		< 1	< 10	< 1
440		< 10	> 10	
320		< 10	>10	
240		< 1	< 10	
241		< 10	< 10	
242		< 1	< 10	
388		< 10	> 10	
246		< 1	< 1	
321		< 10	> 10	
287		10	> 10	
404		< 1	> 10	
405		< 10	> 10	
243		< 1	< 1	
244		< 1	< 1	
245		< 1	< 1	
378		< 1	< 10	
441		10	> 10	
336		< 10	> 10	
337		< 10	> 10	
442		10	< 10	
443		10	>10	
363		< 1	< 1	
247		< 1	< 1	< 1
335		< 1	< 10	
343		< 10	> 10	
344		< 10	> 10	
444		< 1	>10	
446		10	< 10	
286		< 10	< 10	
447		10	> 10	
345		< 1	< 10	
345A		< 1	< 10	< 1
288		< 10	< 1	
322		< 10	> 10	
293		10	> 10	
334		< 1	> 10	
248		< 1	< 10	
249		< 10	< 10	
366		< 10	< 10	
367		< 10	< 10	
294		10	< 10	
295		10	> 10	
296		10	> 10	
297		10	> 10	
299		10	< 10	
300		< 10	< 1	
301		10	> 10	
298		< 10	< 1	
346		< 1	< 10	< 10
250		< 1	< 1	< 1
303		> 10	> 10	> 10
304		> 10	> 10	> 10
391		< 1	> 10	> 10
305		> 10	< 10	< 10
406		< 1	> 10	> 10
368		< 1	< 1	< 10
449		< 10	< 10	< 10

369		< 10	< 10	< 10
370		< 10	< 10	< 10
371		< 10	< 10	< 1
372		< 10	< 1	< 10
232		> 10	> 10	> 10
306		> 10	> 10	> 10
324		< 1	> 10	> 10
325		< 10	> 10	> 10
389		< 1	< 10	> 10
400		< 1	< 1	< 1
386		< 1	< 10	< 10
386A		< 1	> 10	< 10
277		> 10	> 10	> 10
278		< 10	> 10	> 10
312		< 10	< 10	< 10
392		< 10	< 10	> 10
279		< 1	< 10	< 10
393		< 1	< 10	< 10
407		< 1	< 10	< 10
302		< 10	> 10	> 10
457		> 10	> 10	> 10
311		< 10	> 10	> 10
313		< 1	< 10	< 10
347		< 1	> 10	>10
348		< 1	> 15	> 15
349		< 10	> 15	> 15
350		< 1	> 15	>10
782		< 1	> 15	< 10
351		< 1	< 10	< 10
352		< 1	>10	< 10
353		< 1	> 15	> 15
282		> 10	> 15	> 15
284		> 10	> 15	> 15
462		< 10	> 15	> 15
354		< 10	> 15	> 15
314		< 1	< 10	< 10
356		< 1	< 10	< 10
357		< 1	< 10	< 10
358		< 1	> 15	> 15
359		< 1	< 10	< 10
397		< 1	> 15	> 15
281		< 10	< 10	< 10
401		< 1	< 1	< 1
402		< 1	< 1	< 1
315		< 1	< 1	< 10
315A		< 1	< 10	< 10
316		< 1	< 1	< 10
463		< 1	< 10	< 10
338		< 1	< 10	< 10
339		< 1	>10	>10
340		< 1	< 10	< 10
290		< 1	< 10	< 10
465		< 1	< 10	< 10
291		< 1	>10	< 10
341		< 1	>10	< 10
342		< 1	< 10	< 10
292		< 10	< 10	< 10
403		< 1	< 10	< 10
466		< 10	< 10	< 10
467		< 10	> 15	> 15
468		> 10	> 15	> 15
394		< 1	>10	> 15

209

95632

210

395		< 1	< 1	< 1
396		< 1	< 1	< 1

Еквіваленти

Спеціалісти в даній галузі техніки повинні встановити або за допомогою досліджень, що не виходять за межі стандартних, визначити багаточисельні еквіваленти кращих варіантів здійснення та способів, описаних у даному винаході. Такі

еквіваленти входять в обсяг формули винаходу, яка додається.

Включення як посилання

Повний зміст всіх патентів, опублікованих заявок на патенти та іншої літератури, процитованої у даному винаході, у всій своїй повноті напевно включено в даний винахід як посилання.

В описі до патенту на винахід графічні зображення та текст подаються в редакції заявника

Комп'ютерна верстка Т. Чепелева

Підписне

Тираж 23 прим.

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