



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103628** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

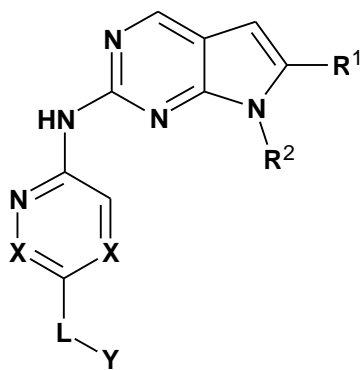
<p>(21) Номер заявки: а 2011 02052</p> <p>(22) Дата подання заявки: 20.08.2009</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.11.2013</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/091,037</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 22.08.2008</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 25.06.2011, Бюл.№ 12</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.11.2013, Бюл.№ 21</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2009/060793, 20.08.2009</p>	<p>(72) Винахідник(и): Безонг Гільберт (DE/GB), Брейн Крістофер Томас (GB/US), Брукс Клінтон А. (US/US), Конгрів Майлз Стюарт (GB/GB), Дагостін Клаудіо (IT/GB), Хі Гуо (US/US), Хоу Йінг (CN/US), Хауерд Стівен (GB/GB), Лі Йу (CN/CN), Лу Йіпін (CN/US), Мортенсон Поль (GB/GB), Сміт Трой (US/US), Санг Му (KR/US), Вудхед Стівен (GB/GB), Врона Войцех (US/US), Лагу Бхарат (US/US)</p> <p>(73) Власник(и): НОВАРТИС АГ, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland (CH), АСТЕКС ТЕРЕПЬЮТІКС ЛТД, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, United Kingdom (GB)</p> <p>(74) Представник: Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007/140222 A2; 06.12.2007 WO 2009/085185 A1; 09.07.2009 WO 2009/098236 A1; 13.08.2009</p>
--	--

(54) ПІРОЛОПІРИМІДИНИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

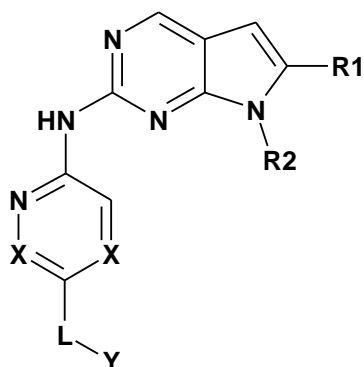
(57) Реферат:

Винахід стосується сполук формули (I)

UA 103628 C2



що належать до засобів лікування порушень, пов'язаних з протеїнкіназою, а також застосування необхідних сполук для лікування або попередження, або полегшення протікання одного або більшої кількості симптомів раку, відторгнення трансплантата та аутоімунних захворювань, крім того, способів модулювання активності протеїнкіназ, таких як CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 та CDK9, із застосуванням сполук, запропонованих в даному винаході.



Рівень техніки

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

5 Протеїнкінази являють собою велику групу структурно споріднених ферментів, які забезпечують регулювання різних процесів передачі сигналів в клітині. (Hardie, G. and Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, Calif.: 1995). Через збереження їх структури та каталітичні дії передбачається, що протеїнкінази утворилися із загального анцестрального гену. Майже всі кінази включають вихідний каталітичний домен, що
10 містить 250-300 амінокислот. Кінази можна розділити на групи у відповідності з субстратами, яких вони фосфорилують (наприклад, протеїнтирозин, протеїнсерін/треонін, ліпіди тощо). Ідентифіковані групи послідовностей, які звичайно відповідають кожній з 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.,
15 EMBO J. 1994, 13, 2352-2361).

Звичайно протеїнкінази опосередковують внутріклітинні сигнали шляхом впливу на перенос фосфорильних груп від нуклеозидтрифосфату до акцепторного білку, який приймає участь в шляху передачі сигналу. Ці акти фосфорилування виступають як молекулярні перемикачі, які
20 можуть модулювати або регулювати біологічні функції цільового білку. Ці акти фосфорилування в кінцевому рахунку ініціюються у відповідь на різні внутрішньоклітинні та інші впливи. Приклади таких впливів включають сигнали, викликані навколишнім середовищем та хімічними стресами (наприклад, осмотичний шок, тепловий шок, ультрафіолетове випромінювання, бактеріальний ендотоксин та H_2O_2), цитокіни (наприклад, інтерлейкін-1 (IL-1) та фактор α некрозу пухлини (TNF- α)) та фактор росту (наприклад, колонієутворюючий гранулоцитарно-моноцитарно-макрофагальний фактор (GM-CSF) та фактор росту фібробластів (FGF)). Позаклітинні впливи можуть впливати на одну або більшу кількість клітинних відповідей, пов'язаних з ростом, міграцією, диференціацією клітин, секрецією гормонів, активацією факторів транскрипції, скороченням м'язів, метаболізмом глюкози, регулюванням синтезу білку та регулюванням клітинного циклу.

30 Багато захворювань пов'язано з аномальними відповідями клітин, викликаними опосередкованими 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 з цим в медичній хімії робились значні зусилля
35 щодо пошуку інгібіторів протеїнкінази, які ефективні як лікарські засоби.

Ініціювання, прогресування та закінчення 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.
40 Деякі з комплексів, найбільш важливих для регуляції клітинного циклу, включають циклін A (CDK1, що також позначається як cdc2 та CDK2), циклін B1-B3 (CDK1) та циклін D1-D3 (CDK2, CDK4, CDK5, CDK6), циклін E (CDK2). Кожен з цих комплексів приймає участь у конкретній фазі клітинного циклу. Однак не всі представники групи CDK приймають участь тільки в регулюванні клітинного циклу. Так CDK 7, 8, та 9 приймають участь в регулюванні транскрипції та CDK5
45 приймає участь в нейронній та секреторній функції клітини.

Активність CDK регулюється після трансляції за допомогою тимчасових асоціацій з іншими білками та за допомогою зміни їх положення в клітині. Розвинення пухлини тісно пов'язане з генетичною зміною та порушенням регуляції CDK та їх регуляторів та це показує, що інгібітори CDK можуть бути корисними протираковими лікарськими засобами, та дійсно, отримані раніше
50 результати показують, що змінені та нормальні клітини розрізняються за їх потребами, наприклад, в цикліні A/CDK2, та що можна розробити нові протипухлинні засоби, що не проявляють звичайної токсичності по відношенню до реципієнту, що спостерігається у звичайних цитотоксичних та цитостатичних лікарських засобів. Хоча інгібування зв'язаних з клітинним циклом CDK прямо відноситься, наприклад, до застосування в онкології, до неї може
55 не відноситися інгібування CDK, що регулюють РНК-полімеразу. З іншого боку, інгібування функції CDK9/циклін Т нещодавно було пов'язане з попередженням реплікації ВІЛ (вірус імунодефіциту людини) та дослідження нових біологічних характеристик CDK продовжує сприяти появі нових терапевтичних даних 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, опосередкована за допомогою CDK, включає реакції переносу фосфорвмісних груп від АТФ (аденозинтрифосфат) до макромолекулярного ферменту субстрату. Виявлено, що деякі групи сполук (огляд приведений, наприклад, в публікації Fischer, P. M. Curr. Opin. Drug Discovery Dev. 2001, 4, 623-634) мають антипроліферативну здатність внаслідок CDK-специфічного антагонізму до АТФ.

На молекулярному рівні для опосередкування активності комплексу cdk/циклін необхідна послідовність активуючого та інгібуючого фосфорилування або дефосфорилування. Фосфорилування cdk здійснює група активуючих cdk кіназ (CAK) та/або кіназ, таких як wee1, Myt1 та Mik1. Дефосфорилування здійснюють фосфатази, такі як cdc25(a та c), pp2a або KAP.

Активність комплексу cdk/циклін також можуть регулювати два сімейства ендегенних клітинних білкових інгібіторів: сімейства Kip/Cip або сімейства INK. Білки INK специфічно зв'язують cdk4 та cdk6. p16^{ink4} (також відомий, як MTS1) є потенційним пухлинним супресорним геном, який мутує або виключається у великій кількості первинних ракових захворювань. Сімейство Kip/Cip включає такі білки, як p21^{Cip1,Waf1}, p27^{Kip1} та p57^{kip2}. Як відмічено вище, p21 індукується за допомогою p53 та здатний інактивувати комплекси cdk2/циклін(E/A) та cdk4/циклін(D1/D2/D3). Атипово низькі рівні експресування p27 спостерігались при раку молочної залози, товстої кишки та передміхурової залози. Навпаки, показано, що надекспресування цикліну E в солідних пухлинах корелює з поганим прогнозом для пацієнта. Надекспресування цикліну D1 було пов'язане з карциномами стравоходу, молочної залози, плоскоклітинної та недрібноклітинної карциномами легенів.

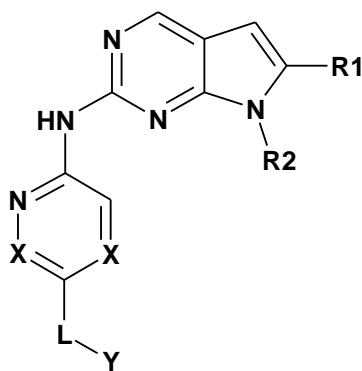
Ключова роль cdk та пов'язаних з ними білків в координації та здійсненні клітинного циклу проліферуючих клітин описана вище. Також описані деякі біохімічні шляхи, у яких cdk відіграють ключову роль. Тому вельми бажана розробка засобів монотерапії для лікування проліферативних порушень, таких як рак, з використанням засобів, спеціально направлених на cdk або конкретні cdk. Інгібітори cdk, можливо, можна використовувати для лікування інших патологічних станів, таких як, зокрема, вірусні інфекції, аутоімунні захворювання та нейродегенеративні захворювання. Лікарські засоби, що впливають на cdk, також можуть привести до сприятливих результатів при лікуванні описаних раніше захворювань при їх використанні в комбінованій терапії разом з наявними або новими лікарськими засобами. Протираккові лікарські засоби, що впливають на cdk, можливо, можуть мати переваги у порівнянні з багатьма існуючими протипухлинними засобами, оскільки вони безпосередньо не взаємодіють з ДНК та тому зменшують небезпеку розвинення вторинних пухлин.

Таким чином, постійно необхідно проводити пошук нових лікарських засобів для лікування захворювань людей. У відповідності з цим необхідні нові інгібітори протеїнкіназ, таких як CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 та CDK9.

Короткий виклад суті винаходу

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

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули I:



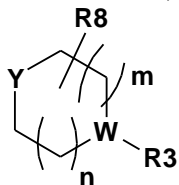
або до її фармацевтично прийнятних солей, у якій X позначає CR⁹ або N;

R^1 позначає C_1 - C_8 -алкіл, CN, $C(O)OR^4$ або $CONR^5R^6$, 5- – 14-членну гетероарильну групу або 3- – 14-членну циклогетероалکیلну групу;

R^2 позначає C_1 - C_8 -алкіл, C_3 - C_{14} -циклоалкіл або 5- – 14-членну гетероарильну групу та у якій R^2 може бути заміщений однією або більшою кількістю груп C_1 - C_8 -алкіл або OH;

5 L позначає зв'язок, C_1 - C_8 -алкілен, $C(O)$ або $C(O)NR^{10}$ та у якій L може бути заміщеним або незаміщеним;

Y позначає H, R^{11} , $NR^{12}R^{13}$, OH або Y є частиною наступної групи



10 , у якій Y позначає CR^9 або N; де може міститися 0-3 R^8 та R^8 позначає C_1 - C_8 -алкіл, оксогрупу, галоген, або два або більша кількість R^8 можуть утворювати місткову алکیلну групу;

W позначає CR^9 або N, або O (якщо W позначає O, тоді R^3 відсутній);

15 R^3 позначає H, C_1 - C_8 -алкіл, C_1 - C_8 -алкіл- R^{14} , C_3 - C_{14} -циклоалкіл, $C(O)C_1$ - C_8 -алкіл, C_1 - C_8 -галогеналкіл, C_1 - C_8 -алкіл-OH, $C(O)NR^{14}R^{15}$, C_1 - C_8 -ціаноалкіл, $C(O)R^{14}$, C_0 - C_8 -алкіл- $C(O)C_0$ - C_8 -алкіл- $NR^{14}R^{15}$, C_0 - C_8 -алкіл- $C(O)OR^{14}$, $NR^{14}R^{15}$, SO_2C_1 - C_8 -алкіл, C_1 - C_8 -алкіл- C_3 - C_{14} -циклоалкіл, $C(O)C_1$ - C_8 -алкіл- C_3 - C_{14} -циклоалкіл, C_1 - C_8 -алкоксигрупу або OH, які можуть бути заміщеними або незаміщеними, якщо R^3 не позначає H;

R^9 позначає H або галоген;

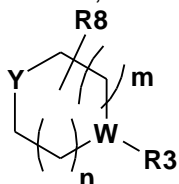
20 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} та R^{15} всі незалежно вибрані з групи, що включає H, C_1 - C_8 -алкіл, C_3 - C_{14} -циклоалкіл, 3- – 14-членну циклогетероалکیلну групу, C_6 - C_{14} -арильну групу, 5- – 14-членну гетероарильну групу, алкоксигрупу, $C(O)H$, $C(N)OH$, $C(N)OCH_3$, $C(O)C_1$ - C_3 -алкіл, C_1 - C_8 -алкіл- NH_2 , C_1 - C_6 -алкіл-OH, та у якій R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} та R^{13} , R^{14} та R^{15} , якщо вони не позначають H, можуть бути заміщеними або незаміщеними;

m та n незалежно дорівнюють 0-2; та

25 у якій L, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} та R^{13} , R^{14} та R^{15} можуть бути заміщені однією або більшою кількістю груп, що включають C_1 - C_8 -алкіл, C_2 - C_8 -алкеніл, C_2 - C_8 -алкініл, C_3 - C_{14} -циклоалкіл, 5- – 14-членну гетероарильну групу, C_6 - C_{14} -арильну групу, 3- – 14-членну циклогетероалکیلну групу, OH, (O), CN, алкоксигрупу, галоген або NH_2 .

Детальний опис винаходу

30 В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули I, у якій Y позначає H, OH або Y є частиною наступної групи



35 , де Y позначає N та W позначає CR^9 або N; та де може міститися 0-2 R^8 та R^8 позначає C_1 - C_8 -алкіл, оксогрупу, або два або більша кількість R^8 можуть утворювати місткову алکیلну групу. В одному варіанті здійснення Y позначає N та W позначає N. В одному варіанті здійснення m дорівнює 1 або 2. У іншому варіанті здійснення n дорівнює 1 або 2. В одному варіанті здійснення m дорівнює 1 та n дорівнює 2. У іншому варіанті здійснення m дорівнює 2 та n дорівнює 1. У іншому варіанті здійснення обидва m та n дорівнюють 1.

В одному варіанті здійснення в сполуках формули (I) міститься 0-2 R^8 . Слід розуміти, що якщо міститься 0 груп R^8 , тоді H приєднаний до атомів вуглецю циклічної структури.

40 В одному варіанті здійснення R^8 позначає метил, етил, пропіл, бутіл, оксогрупу, або два R^8 можуть утворювати місткову (циклоалکیلну) групу, таку як циклобутил, цикlopентил або циклогексил. В одному варіанті здійснення R^8 позначає метил. У іншому варіанті здійснення R^8 відсутній.

45 В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули I, у якій R^3 позначає H, C_1 - C_8 -алкіл, такий як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, пентил або гексил; C_3 - C_{14} -циклоалкіл, такий як циклопропіл, циклобутил, цикlopентил або циклогексил; $C(O)C_1$ - C_8 -алкіл, такий як $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$ або $C(O)CH_2CH_2CH_3$; C_1 - C_8 -алкіл-OH, такий як CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CHONCH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CHONCH_2CH_3$ або $CH_2CHONCH_3$; C_1 - C_8 -ціаноалкіл, такий як CH_2CN або CH_2CH_2CN ; C_0 - C_8 -алкіл- $C(O)C_0$ - C_8 -алкіл- $NR^{14}R^{15}$, такий як $CH_2C(O)CH_2NR^{14}R^{15}$; C_0 - C_8 -алкіл- $C(O)OR^{14}$, $NR^{14}R^{15}$, C_1 - C_8 -алкіл- C_3 - C_{14} -циклоалкіл, $C(O)C_1$ - C_8 -алкіл- C_3 - C_{14} -

циклоалкіл, C₀-C₈-алкоксигрупу, C₁-C₈-алкіл-R¹⁴, C₁-C₈-галогеналкіл або C(O)R¹⁴, який може бути заміщений однією або більшою кількістю груп, що включають OH, CN, F або NH₂, та у якій R¹⁴ та R¹⁵ всі незалежно вибрані з групи, що включає H, C₁-C₈-алкіл, C₃-C₁₄-циклоалкіл, алкоксигрупу, C(O)C₁-C₃-алкіл, C₁-C₈-алкіл-NH₂ та C₁-C₆-алкіл-OH.

В одному варіанті здійснення R¹⁴ та R¹⁵ всі незалежно вибрані з групи, що включає H, C₁-C₈-алкіл, такий як метил, етил, пропіл, бутил, пентил або гексил; C₃-C₁₄-циклоалкіл, такий як циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил; 3- – 14-членну циклогетероалкілну групу, таку як морфолін, піперидин або піперазин; C₆-C₁₄-арильну групу, таку як фенол; 5- – 14-членну гетероарильну групу, таку як піридин, піримідин або піридазин; алкоксигрупу, таку як метоксигрупу, етоксигрупу або пропоксигрупу; C(O)H, C(N)OH, C(N)OCH₃, C(O)C₁-C₃-алкіл, такий як C(O)CH₃, C(O)CH₂CH₃ або C(O)CH₂CH₂CH₃; C₁-C₈-алкіл-NH₂, такий як метилен-NH₂, етилен-NH₂ або пропілен-NH₂; C₁-C₆-алкіл-OH, такий як метилен-OH, етилен-OH або пропілен-OH; та R¹⁴ та R¹⁵, якщо вони не позначають H, можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або більшою кількістю наступних замісників: C₁-C₈-алкіл, C₂-C₈-алкеніл, C₂-C₈-алкініл, C₃-C₁₄-циклоалкіл, 5- – 14-членна гетероарильна група, C₆-C₁₄-арильна група, 3- – 14-членна циклогетероалкілна група, OH, (O), CN, алкоксигрупа, галоген або NH₂.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули I, у якій R³ позначає H, C₁-C₈-алкіл, такий як метил, етил, пропіл або ізопропіл; або C₁-C₈-алкіл-OH, такий як CH₂OH або CH₂CH₂OH. У іншому варіанті здійснення R³ позначає H, ізопропіл, CH₂OH або CH₂CH₂OH. У іншому варіанті здійснення R³ позначає H.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули I, у якій L позначає зв'язок, C₁-C₈-алкілен, такий як -CH₂-, -CH₂CH₂- або -CH₂CH₂CH₂-; C(O)NH або C(O).

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули I, у якій R² позначає C₃-C₁₄-циклоалкіл; такий як циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

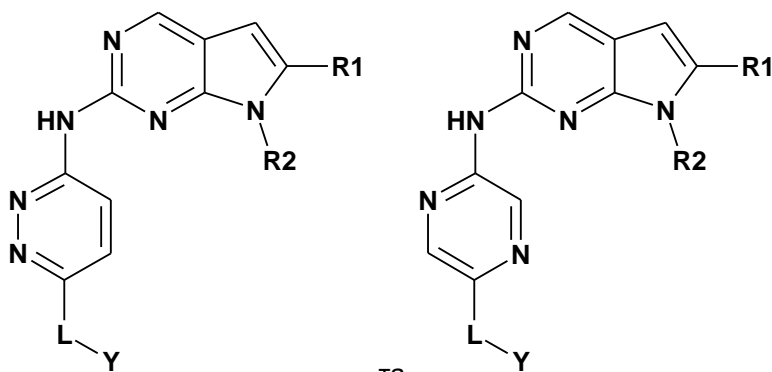
У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули I, у якій R² позначає циклопентил.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули I, у якій R¹ позначає CN, C(O)OR⁴, CONR⁵R⁶ або 5- – 14-членну гетероарильну групу.

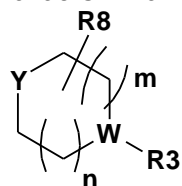
У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули I, у якій R¹ позначає CONR⁵R⁶ та R⁵ та R⁶ позначають C₁-C₈-алкіл. У іншому варіанті здійснення R¹ позначає CONR⁵R⁶, де R⁵ та R⁶ позначають метил. У іншому варіанті здійснення R¹ позначає CN.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули I, у якій X позначає CR⁹ та R⁹ позначає H або галоген, такий як Cl, F, Br або I.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули I, у якій один X позначає N та інший X позначає CR⁹. В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), таких як:

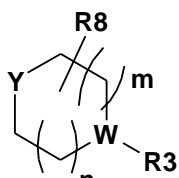


У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули I, у якій X позначає CR⁹ та Y позначає



, де m та n дорівнюють 1 та Y та W позначають N.

В одному варіанті здійснення сполукою є сполука формули I, у якій L позначає зв'язок, C₁-C₈-алкілен або C(O)NH, або C(O); та Y позначає H, OH або Y є частиною наступної групи



, де Y позначає N та W позначає CR⁹ або N; де може міститися 0-2 R⁸, та R⁸ позначає C₁-C₈-алкіл, оксогрупу, або два або більша кількість R⁸ можуть зв'язуватися з утворенням місткової алкільної групи та

R³ позначає H, C₁-C₈-алкіл, C₁-C₈-алкіл-R¹⁴, C₁-C₈-галогеналкіл, C(O)C₁-C₈- алкіл, C₀-C₈-алкіл-OH, C(O)R¹⁴ або C₀-C₈-алкіл-C(O)C₀-C₈-алкіл-NR¹⁴R¹⁵, C₀-C₈-алкіл-C(O)OR¹⁴ або NR¹⁴R¹⁵; та

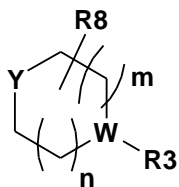
R¹⁴ та R¹⁵ всі незалежно вибрані з групи, що включає H, C₁-C₈-алкіл, C₃-C₁₄-циклоалкіл, алкоксигрупу, C(O)C₁-C₃-алкіл, C₁-C₈-алкіл-NH₂, C₁-C₆-алкіл-OH.

В одному варіанті здійснення сполукою є сполука формули I, у якій R³ позначає H, C₁-C₈-алкіл, C₃-C₁₄-циклоалкіл, C(O)C₁-C₈- алкіл, C₀-C₈-алкіл-OH, C₁-C₈-ціаноалкіл, C₀-C₈-алкіл-C(O)C₀-C₈-алкіл-NR¹⁴R¹⁵, C₀-C₈-алкіл-C(O)OR¹⁴, NR¹⁴R¹⁵, C₁-C₈-алкіл-C₃-C₁₄-циклоалкіл, C(O)C₁-C₈-алкіл-C₃-C₁₄-циклоалкіл, C₀-C₈-алкоксигрупу, який може бути заміщений однією або більшою кількістю груп, що включають OH, CN, F або NH₂.

В одному варіанті здійснення сполукою є сполука формули I, у якій R³ позначає H або C₁-C₈-алкіл.

В одному варіанті здійснення сполукою є сполука формули I, у якій R¹ позначає C(O)OR⁴, CONR⁵R⁶ або 5- – 14-членну гетероарильну групу.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули I, у якій Y позначає

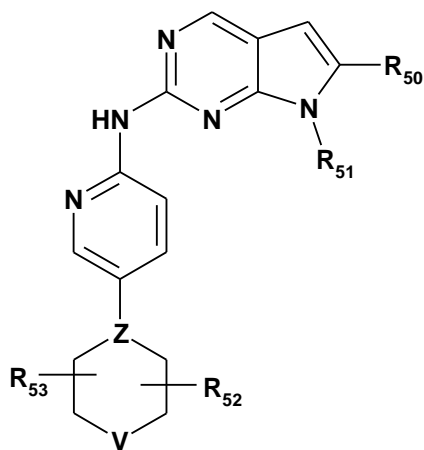


, де m та n дорівнюють 1 або 2 та Y та W позначають N.

В одному варіанті здійснення сполукою є сполука формули I, у якій L позначає зв'язок.

В одному варіанті здійснення сполукою є сполука формули I, у якій L позначає зв'язок та Y не позначає H.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули I(a):



25 I(a)

та їх фармацевтично прийнятних солей, у якій:

R⁵⁰ позначає CONR⁵⁴R⁵⁵ або CN;

R⁵¹ позначає C₃-C₁₄-циклоалкіл, який може бути незаміщеним або заміщеним групою C₁-C₃-алкіл або OH;

30 Z позначає CH або N; та

V позначає NR⁵⁶ або CHR⁵⁷;

R⁵⁴ та R⁵⁵ незалежно позначають H, C₁-C₃-алкіл,

R⁵², R⁵³ R⁵⁶ та R⁵⁷ незалежно позначають H, C₁-C₈-алкіл, C₃-C₁₄-циклоалкіл, C₁-C₈-галогеналкіл, NR⁵⁸R⁵⁹, C(O)OR⁶⁰, C(O)C₁-C₈-алкіл, C₀-C₈-алкіл-C(O)C₀-C₈-алкіл-NR⁶¹R⁶², C₁-C₈-алкоксигрупу, C₁-C₈-алкіл-OR⁶³, C(O)-5- – 14-членну циклогетероалкільну групу, C₃-C₁₄-

циклоалкільну групу, кожна з яких, якщо вона не позначає Н, може містити один або більшу кількість наступних замісників: C₁-C₈-алкіл, ОН або CN;

R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹, R⁶² та R⁶³ позначають Н або C₁-C₈-алкіл.

В одному варіанті здійснення даного винаходу сполуки формули I(a) включають сполуки, у яких R⁵⁰ позначає CONR⁵³R⁵⁵ та R⁵⁴ та R⁵⁵ позначають Н, метил, або етил. У іншому варіанті здійснення R⁵⁴ та R⁵⁵ обидва позначають метил.

У іншому варіанті здійснення сполуки формули I(a) включають сполуки, у яких R⁵¹ позначає циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил. У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук, у яких R⁵¹ позначає циклопентил.

У іншому варіанті здійснення сполуки формули I(a) включають сполуки, у яких Z позначає N. У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук, у яких V позначає NR⁵⁶. У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук, у яких V позначає NR⁵⁶ та R⁵⁶ позначає Н, метил, етил, пропіл, який може бути заміщений за допомогою ОН. У іншому варіанті здійснення R⁵⁶ позначає ізопропіл. У іншому варіанті здійснення R⁵⁶ позначає Н. В ще одному варіанті здійснення R⁵⁶ позначає -CH₂CH₂ОН.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу лікування захворювання, порушення або синдрому, пов'язаного з інгібуванням CDK 4, вказаний спосіб включає введення суб'єкту, який цього потребує, сполуки формули I або I(a) або її проліків або фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули I або I(a) або її проліки та фармацевтично прийнятні інертні наповнювачі.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу лікування захворювання, пов'язаного з інгібуванням CDK 4, у якому у суб'єкта захворювання, порушення або синдром є гіперпроліферативним, у якому суб'єктом є тварина, включаючи людей, захворювання вибране з групи, що включає рак та запалення.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу інгібування циклін-залежної кінази (наприклад, cdk-4), який включає взаємодію кінази з інгібуючою кіназою сполукою формули I або I(a).

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу модулювання клітинного процесу (наприклад, ділення клітини) шляхом інгібування активності циклінзалежної кінази з використанням сполуки формули I або I(a).

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули I або I(a), призначеної для профілактики або лікування патологічного стану, описаного в даному винаході.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до застосування сполуки формули I або I(a) для приготування лікарського засобу, який призначений для будь-якого одного або більшої кількості застосувань, визначених в даному винаході.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули I або I(a) та фармацевтично прийнятний носій.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули I або I(a) та фармацевтично прийнятний носій, у формі, придатній для перорального введення.

Вираз "фармацевтично прийнятний" означає сполуки та композиції, які при введенні людині є фізіологічно переносимими та звичайно не приводять до алергічних або аналогічних небажаних реакцій, таких як розлади шлунку, запаморочення тощо. При використанні в даному винаході, термін "фармацевтично прийнятний" переважно означає затверджений регулятивним органом федерального уряду або уряду штату, або вказаний у Фармакопеї США або іншій загальноновизнаній Фармакопеї, як застосовний для тварин та більш переважно для людини.

Термін "носій" означає розріджувач, допоміжну речовину, інертний наповнювач або розчинник, разом з яким вводять сполуку. Такі фармацевтичні носії можуть являти собою стерильні рідини, такі як вода або масла, включаючи масла, отримані з нафти, та масла тваринного, рослинного або синтетичного походження, такі як арахісове масло, соєве масло, мінеральне масло, кунжутне масло тощо. Як носії, особливо для розчинів, призначених для ін'єкцій, краще використовувати воду або водні фізіологічні розчини та водні розчини декстрази та гліцерину. Підходящі фармацевтичні носії описані в публікації "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E. W. Martin.

Вираз "терапевтично ефективна кількість" використовується у даному винаході для зазначення кількості, достатньої для ослаблення клінічно значимого дефіциту активності, функції та відповіді реципієнта, що становить щонайменше приблизно 15 %, переважно щонайменше 50 %, більш переважно щонайменше 90 % та найбільш переважно його попередження. Альтернативно, терапевтично ефективна кількість достатня для забезпечення поліпшення клінічно значимого стану/симптому у реципієнта.

"Засіб" означає всі речовини, які можна використовувати для приготування фармацевтичних та діагностичних композицій, або якими можуть бути сполуки, нуклеїнові кислоти, поліпептиди, фрагменти, ізоформи, варіанти або інші речовини, які незалежно можна використовувати для таких цілей, усі відповідно до даного винаходу.

5 "Аналог" при використанні в даному винаході означає невелику органічну сполуку, нуклеотид, білок або поліпептид, який має подібну або таку ж активність або функцію (функції), як сполука, нуклеотид, білок або поліпептид або сполука, що має необхідну активність та терапевтичний вплив відповідно до даного винаходу (наприклад, пригнічує ріст пухлини), але не обов'язково включає послідовність або структуру, яка подібна або ідентична з послідовністю або структурою кращого варіанту здійснення.

10 "Похідна" означає сполуку, білок або поліпептид, який включає амінокислотну послідовність вихідного білку або поліпептиду, яка змінена шляхом заміщень, видалень або додавань амінокислотних залишків, або нуклеїнову кислоту або нуклеотид, який модифікований шляхом введення або видалення, додавань або мутацій нуклеотидних замісників. Похідна нуклеїнової кислоти, нуклеотиду, білку або поліпептиду виконує подібну або таку ж функцію, як вихідний поліпептид.

При використанні в даному винаході "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод.

При використанні в даному винаході "алкіл" означає насичену вуглеводневу групу, що має лінійний або розгалужений ланцюг. В деяких варіантах здійснення алкільна група може містити від 1 до 10 атомів вуглецю (наприклад, від 1 до 8 атомів вуглецю). Приклади алкільних груп включають метильну (Me), етильну (Et), пропільні (наприклад, н-пропільну та ізопропільну), бутильні (наприклад, н-бутильну, ізобутильну, втор-бутильну, трет-бутильну), пентильні групи (наприклад, н-пентильну, ізопентильну, неопентильну), гексильні групи (наприклад, н-гексил та його ізомери) та т. п. Нижч. алкільна група звичайно містить до 4 атомів вуглецю. Приклади 25 нижч. алкільних груп включають метильну, етильну, пропільні (наприклад, н-пропільну та ізопропільну) та бутильні групи (наприклад, н-бутильну, ізобутильну, втор-бутильну, трет-бутильну). В одному варіанті здійснення алкільна група або дві або більша кількість алкільних груп можуть утворювати місткову алкільну групу. Це відбувається, коли алкільна група двома атомами приєднується до двох положень іншої групи (зокрема, це ілюструється циклічною групою) з утворенням кільця, що містить місток з алкільного ланцюгу, тобто з утворенням місткового конденсованого циклу. Це ілюструється випадком, але не обмежується тільки ним, коли дві або більша кількість груп R^8 є містковими алкільними групами в кільцевій групі Y та утворюють кільце з містком з алкільного ланцюгу.

При використанні в даному винаході "алкеніл" означає алкільну групу, що має лінійний або розгалужений ланцюг, яка містить один або більшу кількість вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків. В деяких варіантах здійснення алкенільна група може містити від 2 до 10 атомів вуглецю (наприклад, від 2 до 8 атомів вуглецю). Приклади алкенільних груп включають етинільну, пропенільну, бутенільну, пентенільну, гексенільну, бутадієнільну, пентадієнільну, гексадієнільну групи тощо. Один або більша кількість вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків 40 можуть бути внутрішніми (як в 2-бутені) або кінцевими (як в 1-бутені).

При використанні в даному винаході "алкініл" означає алкільну групу, що має лінійний або розгалужений ланцюг, що містить один або більшу кількість вуглець-вуглецевих потрійних зв'язків. В деяких варіантах здійснення алкінільна група може містити від 2 до 10 атомів вуглецю (наприклад, від 2 до 8 атомів вуглецю). Приклади алкінільних груп включають етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл тощо. Один або більша кількість вуглець-вуглецевих потрійних зв'язків можуть бути внутрішніми (як в 2-бутині) або кінцевими (як в 1-бутині).

При використанні в даному винаході "алкоксигрупа" означає групу $-O-$ алкіл. Приклади алкоксигруп включають метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу (наприклад, н-пропоксигрупу та ізопропоксигрупу), трет-бутоксигрупу тощо.

50 При використанні в даному винаході "алкілтіогрупа" означає групу $-S-$ алкіл. Приклади алкілтіогруп включають метилтіогрупу, етилтіогрупу, пропілтіогрупу (наприклад, н-пропілтіогрупу та ізопропілтіогрупу), трет-бутилтіогрупу тощо.

Термін "карбалкоксигрупа" означає алкоксикарбонільну групу, зв'язану з головним ланцюгом за допомогою карбонільної групи ($C(O)$). Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл тощо.

55 При використанні в даному винаході "оксо" означає кисень, зв'язаний подвійним зв'язком (тобто $=O$). Також слід розуміти, що позначення $C(O)$ означає групу $-C=O$, незалежного від того, чи входить вона в кетон, альдегід або кислоту, або похідні кислоти. Аналогічним чином, $S(O)$ означає групу $-S=O$.

При використанні в даному винаході "галогеналкіл" означає алкільну групу, що містить один або більшу кількість галогенідних замісників. В деяких варіантах здійснення галогеналкільна група може містити від 1 до 10 атомів вуглецю (наприклад, від 1 до 8 атомів вуглецю). Приклади галогеналкільних груп включають CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , CHCl_2 , CH_2Cl , C_2Cl_5 та т. п.

5 Пергалогеналкільні групи, тобто алкільні групи, у яких всі атоми водню замінені на атоми галогенів (наприклад, CF_3 та C_2F_5), включені у визначення "галогеналкілу". Наприклад, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -галогеналкільна група може описуватися формулою $-\text{C}_i\text{H}_{2i+1-j}\text{X}_j$, у якій X позначає F, Cl, Br або I, та є цілим числом в діапазоні від 1 до 10, та j є цілим числом в діапазоні від 0 до 21 за умови, що j менше або дорівнює $2i+1$.

10 При використанні в даному винаході "циклоалкіл" означає неароматичну карбоциклічну групу, включаючи циклізовану алкільну, алкенільну та алкінільну групи. Циклоалкільна група може бути моноциклічною (наприклад, циклогексил) або поліциклічною (наприклад, що містить конденсовані, місткові та/або спіранові кільцеві системи), у яких атоми вуглецю знаходяться всередині кільцевої системи або зовні. Циклоалкільна група, як ціле, може містити від 3 до 14

15 кільцевих атомів (наприклад, від 3 до 8 атомів вуглецю у випадку моноциклічної циклоалкільної групи та від 7 до 14 атомів вуглецю у випадку поліциклічної циклоалкільної групи). Будь-яке підходяще положення циклоалкільної групи може бути ковалентно зв'язане з певною хімічною структурою. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропільну, циклобутильну, циклопентильну, циклогексильну, циклогептильну, циклопентенільну, циклогексенільну,

20 циклогексадієнільну, циклогептатрієнільну, норборнільну, норпінільну, норкарильну, адамантильну та спіро[4,5]деканільну групи, а також їх гомологи, ізомери тощо.

При використанні в даному винаході "гетероатом" означає атоми будь-якого елементу крім вуглецю та водню та включає, наприклад, азот, кисень, сірку, фосфор та селен.

25 При використанні в даному винаході "циклогетероалкіл" означає неароматичну циклоалкільну групу, яка містить щонайменше один (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) кільцевий гетероатом, вибраний з групи, що включає O, N та S, та необов'язково містить одну або більшу кількість (наприклад, 1, 2 або 3) подвійних або потрійних зв'язків. Циклогетероалкільна група, як ціле, може містити від 3 до 14 кільцевих атомів та містити від 1 до 5 кільцевих гетероатомів (наприклад, 3-6 кільцевих атомів у випадку моноциклічної циклогетероалкільної групи та від 7

30 до 14 кільцевих атомів у випадку поліциклічної циклогетероалкільної групи). Циклогетероалкільна група може бути ковалентно зв'язана з певною хімічною структурою по будь-якому гетероатому (гетероатамам) або атому (атомам) вуглецю, що приводить до стабільної структури. Один або більша кількість атомів N або S в циклогетероалкільному кільці можуть бути окислені (наприклад, утворювати морфолін-N-оксид, тіоморфолін-S-оксид, тіоморфолін-S, S-діоксид). Циклогетероалкільні групи також можуть містити одну або більшу

35 кількість оксогруп, таких як фталімідил, піперидоніл, оксазолідиноніл, 2,4(1H, 3H)-діоксопіримідиніл, піридин-2(1H)-оніл тощо. Приклади циклогетероалкільних груп, зокрема, включають морфолініл, тіоморфолініл, піраніл, імідазолініл, імідазолініл, оксазолініл, піразолініл, піразолініл, піролініл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл,

40 піперидиніл, піперазиніл, азетидин тощо.

При використанні в даному винаході "арил" означає ароматичну моноциклічну вуглеводневу кільцеву систему або поліциклічну кільцеву систему, де щонайменше одне з кілець кільцевої системи є ароматичним вуглеводневим кільцем та будь-які інші ароматичні кільця кільцевої системи є тільки вуглеводневими. В деяких варіантах здійснення моноциклічна арильна група

45 може містити від 6 до 14 атомів вуглецю та поліциклічна арильна група може містити від 8 до 14 атомів вуглецю. Арильна група може бути ковалентно зв'язана з певною хімічною структурою по будь-якому атому (атомам) вуглецю, що приводить до стабільної структури. В деяких варіантах здійснення арильна група може містити тільки ароматичні карбоциклічні кільця, наприклад, фенільна, 1-нафтильна, 2-нафтильна, антраценільна, фенантренільна групи тощо. В інших

50 варіантах здійснення арильна група може являти собою поліциклічну кільцеву систему, у якій щонайменше одне ароматичне карбоциклічне кільце є конденсованим, тобто таким, що містить загальний зв'язок з одним або більшою кількістю циклоалкільних або циклогетероалкільних кілець. Приклади таких арильних груп, зокрема, включають бензопохідні циклопентану (тобто інданільну групу, яка являє собою 5,6-біциклічну циклоалкіл/ароматичну кільцеву систему),

55 циклогексан (тобто тетрагідронафтильну групу, яка являє собою 6,6-біциклічну циклоалкіл/ароматичну кільцеву систему), імідазолін (тобто бензімідазолінільну групу, яка являє собою 5,6-біциклічну циклогетероалкіл/ароматичну кільцеву систему) та піран (тобто хроменільну групу, яка являє собою 6,6-біциклічну циклогетероалкіл/ароматичну кільцеву систему). Інші приклади арильних груп включають бензодіоксанільну, бензодіоксолільну,

60 хроманільну, індолінільну групи тощо.

При використанні в даному винаході "гетероарил" означає ароматичну моноциклічну кільцеву систему, що містить щонайменше один кільцевий гетероатом, вибраний з групи, що включає O, N та S, або поліциклічну кільцеву систему, де щонайменше одне з кілець кільцевої системи є ароматичним та містить щонайменше один кільцевий гетероатом. Гетероарильна група, як ціле, може містити від 5 до 14 кільцевих атомів та містити 1-5 кільцевих гетероатомів. В деяких варіантах здійснення гетероарильні групи можуть включати моноциклічні гетероарильні кільця, сконденсовані з одним або більшою кількістю ароматичних карбоциклічних кілець, неароматичних карбоциклічних кілець або неароматичних циклогетероалкільних кілець. Гетероарильна група може бути ковалентно зв'язана з певною хімічною структурою по будь-якому гетероатому або атому вуглецю, що приводить до стабільної структури. Звичайно гетероарильні кільця не містять зв'язку O-O, S-S або S-O. Однак один або більша кількість атомів N або S в гетероарильній групі можуть бути окиснені (наприклад, утворювати піридин-N-оксид, тіофен-S-оксид, тіофен-S, S-діоксид). Приклади таких гетероарильних кілець включають піролілну, фурилну, тієнілну, піридилну, піримідилну, піридазинілну, піразинілну, триазолілну, тетразолілну, піразолілну, імідазолілну, ізотіазолілну, тіазолілну, тіадіазолілну, ізоксазолілну, оксазолілну, оксадіазолілну, індолілну, ізоіндолілну, бензофурилну, бензотієнілну, хінолілну, 2-метилхінолілну, ізохінолілну, хіноксалілну, хіназолілну, бензотриазолілну, бензімідазолілну, бензотіазолілну, бензізотіазолілну, бензізоксазолілну, бензоксадіазолілну, бензоксазолілну, циннолілну, 1H-індазолілну, 2H-індазолілну, індолізинілну, ізобензофурилну, нафтиридинілну, фталазинілну, птеридинілну, пуринілну, оксазоліпиридинілну, тіазоліпиридинілну, імідазоліпиридинілну, фуропиридинілну, тієнолопиридинілну, піридопиримідинілну, піридопіразинілну, піридопіридазинілну, тієнотіазолілну, тієнооксазолілну, тієноімідазолілну групи тощо. Інші приклади гетероарильних груп включають 4,5,6,7-тетрагідроіндолілну, тетрагідрохінолінілну, бензотієнопиридинілну, бензофуропиридинілну групи тощо.

Термін "нижч. алкеніл" означає алкенілну групу, яка містить 2-6 атомів вуглецю. Алкенільна група являє собою гідрокарбильну групу, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Як визначено в даному винаході, вона може бути незаміщеною або заміщеною замісниками, описаними в даному винаході. Вуглець-вуглецеві подвійні зв'язки можуть знаходитися між будь-якими двома атомами вуглецю алкенільної групи. Краще, якщо вона містить 1 або 2 вуглець-вуглецеві подвійні зв'язки та більш переважно один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Алкенільна група може мати лінійний або розгалужений ланцюг. Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, етиніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1, 3-бутадієніл тощо.

Термін "нижч. алкініл" при використанні в даному винаході означає алкінілну групу, що містить 2-6 атомів вуглецю. Алкінільна група являє собою гідрокарбильну групу, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок може знаходитися між будь-якими двома атомами вуглецю алкінільної групи. Переважно, якщо алкінільна група містить 1 або 2 вуглець-вуглецеві потрійні зв'язки та більш переважно один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Алкінільна група може мати лінійний або розгалужений ланцюг. Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл тощо.

В обсяг даного винаходу входять всі фармацевтично прийнятні ізотопно-мічені сполуки формули (I) або I(a), у якій один або більша кількість атомів замінені атомами, що мають такий же атомний номер, але атомну масу або масове число, що відрізняється від атомної маси або масового числа, що звичайно зустрічаються у природі.

Приклади ізотопів, що підходять для включення в сполуки, запропоновані в даному винаході, включають ізотопи водню, такі як ^2H та ^3H , вуглецю, такі як ^{11}C , ^{13}C та ^{14}C , хлору, такі як ^{36}Cl , фтору, такі як ^{18}F , йоду, такі як ^{123}I та ^{125}I , азоту, такі як ^{13}N та ^{15}N , кисню, такі як ^{15}O , ^{17}O та ^{18}O , фосфору, такі як ^{32}P , та сірки, такі як ^{35}S .

Деякі ізотопно-мічені сполуки формули (I) або I(a), наприклад, що містять радіоактивний ізотоп, застосовні для дослідження розподілення лікарського засобу та/або субстрату в тканинах. Радіоактивні ізотопи тритій, тобто ^3H , та вуглець-14, тобто ^{14}C , є особливо підходящими для цієї мети внаслідок легкості їх включення та простих засобів детектування.

Заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , може привести до деяких терапевтичних переваг, обумовлених більшою метаболічною стабільністю, наприклад, збільшеною тривалістю напіввиведення in vivo або можливістю використання менших доз, та тому за деяких обставин вони можуть бути кращими.

Заміщення ізотопами, що випромінюють позитрони, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O та ^{13}N , може бути корисно для вивчення зайнятості рецепторів за допомогою позитронної емісійної томографії (ПЕТ).

Ізотопно-мічені сполуки формули (I) або I(a) звичайно можна одержати за звичайними методиками, відомими фахівцям у даній галузі техніки, або за методиками, аналогічними описаним у прикладах, що додаються, та розділах, присвячених синтезу, з використанням підходящого ізотопно-міченого реагенту замість використовуваного раніше неміченого реагенту.

Біологічна активність

Сполуки формул (I) або I(a) та їх підгрупи є інгібіторами циклін-залежних кіназ. Наприклад, сполуки, запропоновані в даному винаході, є інгібіторами циклін-залежних кіназ, та переважно є інгібіторами циклін-залежних кіназ, вибраних з групи, що включає CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 та CDK9, та більш переважно вибраних з групи, що включає CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 та CDK9.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, також мають активність стосовно глікогенсинтазакінази-3 (GSK-3). Внаслідок їхньої активності при модулюванні або інгібуванні CDK та глікогенсинтазакінази вони можливо можуть бути застосовні для одержання засобів, призначених для зупинки або відновлення регулювання клітинного циклу клітин, що аномально діляться. Тому передбачається, що ці сполуки будуть застосовні для лікування або попередження проліферативних порушень, таких як ракові захворювання. Також передбачається, що сполуки, запропоновані в даному винаході, будуть застосовні для лікування патологічних станів, таких як вірусні інфекційні захворювання, цукровий діабет типу II або інсулінонезалежний цукровий діабет, аутоімунні захворювання, травма голови, інсульт, епілепсія, нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Альцгеймера, захворювання рухового нейрона, прогресуючий супрануклеарний параліч, кортикобазальна дегенерація та хвороба Піка, наприклад, аутоімунні захворювання та нейродегенеративні захворювання.

Одна підгрупа захворювань та патологічних станів, для якої, як передбачається, будуть застосовні сполуки, запропоновані в даному винаході, включає вірусні інфекційні захворювання, аутоімунні захворювання та нейродегенеративні захворювання.

CDK відіграють роль у регуляції клітинного циклу, апоптозу, транскрипції, диференціації та функції та ЦНС (центрально нервова система). Тому інгібітори CDK можуть бути застосовні для лікування захворювань, при яких є порушення проліферації, апоптозу або диференціації, таке як рак. Зокрема, пухлини RB+ve можуть бути особливо чутливі до інгібіторів CDK. Вони включають пухлини, що містять мутації в *ras*, *Raf*, рецепторах факторів росту, або надекспресуючі рецептори факторів росту. Крім того, можуть проявляти чутливість і пухлини з гіперметильованими промоторними ділянками інгібіторів CDK, а також пухлини, що надекспресують циклінові партнери циклін-залежних кіназ. Пухлини Rb-ve також можуть бути чутливі до інгібіторів CDK.

Приклади ракових захворювань, які можна пригнічувати, включають, але не обмежуються тільки ними, карциному, наприклад, карциному сечового міхура, молочної залози, товстої кишки (наприклад, колоректальні карциноми, такі як аденокарцинома товстої кишки та аденома товстої кишки), нирок, епідермісу, печінки, легенів, наприклад, аденокарцинома, дрібноклітинний рак легенів та недрібноклітинні легенів карциноми, стравоходу, жовчного міхура, яєчників, підшлункової залози, наприклад, екзокринна карцинома підшлункової залози, шлунку, шейки матки, щитовидної залози, носу, голови та шиї, передміхурової залози, або шкіри, наприклад, плоскоклітинна карцинома; гематопоетичну пухлину лімфоїдного походження, наприклад, лейкоз, гострий лімфолейкоз, хронічний лімфолейкоз, В-клітинну лімфому (таку як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома), Т-клітинну лімфому, множинну мієлому, ходжкінську лімфому, неходжкінську лімфому, волосяноклітинну лімфому або лімфому Беркитта; гематопоетичну пухлину мієлоїдного походження, наприклад, гострі та хронічні мієлолейкози, мієлодиспластичний синдром, або промієлоцитарний лейкоз; фолікулярний рак щитовидної залози; пухлину мезенхімального походження, наприклад, фібросаркома або рабдоміосаркома; пухлину центральної або периферичної нервової системи, наприклад, астроцитому, нейробластому, гліому або шванному; меланому; семіному; тератокарциному; остеосаркому; пігментну ксеродерму; кератоакантому; фолікулярний рак щитовидної залози або саркому Капоши.

Раковими захворюваннями можуть бути ракові захворювання, які чутливі до інгібування будь-якої однієї або більшої кількості циклін-залежних кіназ, вибраних з групи, що включає CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 та CDK6, наприклад, однієї або більшої кількості кіназ CDK, вибраних з групи, що включає CDK1, CDK2, CDK4 та CDK5, наприклад, CDK1 та/або CDK2. Чи є чи ні конкретний тип раку чутливим до інгібування циклін-залежної кінази інгібітором, можна

визначити за допомогою дослідження росту клітин, описаного в наведених нижче прикладах, або за методикою, описаною в розділі під назвою "Методики діагностики".

Також відомо, що CDK відіграють роль при апоптозі, проліферації, диференціації та транскрипції та тому інгібітори CDK також можуть бути застосовні для лікування наступних захворювань, що не є раком: вірусні інфекційні захворювання, наприклад, викликані вірусом герпесу, поксвірусом, вірусом Епштейна-Барра, вірусом Синдбіс, аденовірусом, ВІЛ (вірус імунodefіциту людини), ВПЛ (вірус папіломи людини), HCV (вірус гепатиту С) та ЦМВЛ (цитомегаловірус людини); для попередження розвитку СНІДу (синдром набутого імунodefіциту) у інфікованих ВІЛом індивідуумів; хронічних запальних захворювань, наприклад, системного червоного вовчаку, аутоімунно обумовленого гломерулонефриту, ревматоїдного артриту, псоріазу, запальної хвороби кишечника та аутоімунного цукрового діабету; серцево-судинних захворювань, наприклад, гіпертрофії серця, рестенозу, атеросклерозу; нейродегенеративних порушень, наприклад, хвороби Альцгеймера, зв'язаного із СНІД слабоумства, хвороби Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу, пігментної дегенерації сітківки, атрофії остистих м'язів та дегенерації мозочка; гломерулонефриту; мієлодиспластичних синдромів, інфарктів міокарда, пов'язаних з ішемічним ураженням, удару та реперфузійного ураження, аритмії, атеросклерозу, викликаних токсином або пов'язаних з алкоголем захворювань печінки, захворювань крові, наприклад, хронічної анемії та апластичної анемії; дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату, наприклад, остеопорозу та артриту, чутливого до аспірину риносинуситу, муковісцидозу, розсіяного склерозу, захворювань нирок, захворювань очей, включаючи вікову дегенерацію жовтої плями, увеїту та болю при раку.

Згідно з винаходом також встановлено, що деякі інгібітори циклін-залежної кінази можна використовувати в комбінації з іншими протираковими засобами. Наприклад, інгібітор циклін-залежної кінази флавопіридол використовували разом з іншими протираковими засобами при комбінованій терапії.

Таким чином, для фармацевтичних композицій, застосувань або способів, запропонованих у даному винаході для лікування захворювання або патологічного стану, що включає аномальний ріст клітин, захворювання або патологічний стан, що включає аномальний ріст клітин, в одному варіанті здійснення являє собою рак.

Одна група ракових захворювань включає ракові захворювання молочної залози людини (наприклад, первинні пухлини молочної залози, рак молочної залози без ураження лімфатичних вузлів, інвазивні аденокарциноми проток молочної залози, неендометриоїдні ракові захворювання молочної залози); та лімфом із клітин зони мантиї. Крім того, іншими раковими захворюваннями є колоректальні та ендометріальні ракові захворювання.

Інша підгрупа ракових захворювань включає гематопоетичні пухлини лімфоїдного походження, наприклад, лейкоз, хронічний лімфолейкоз, лімфому із клітин зони мантиї та В-клітинну лімфому (таку як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома).

Одним конкретним типом раку є хронічний лімфолейкоз.

Іншим конкретним типом раку є лімфома із клітин зони мантиї.

Іншим конкретним типом раку є дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома.

Інша підгрупа ракових захворювань включає рак молочної залози, рак яєчників, рак товстої кишки, рак передміхурової залози, рак стравоходу, плоскоклітинний рак та недрібноклітинні карциноми легенів.

Інша підгрупа ракових захворювань включає рак молочної залози, рак підшлункової залози, колоректальний рак, рак легенів та меланому.

Інша підгрупа ракових захворювань, а саме, ракових захворювань, при яких особливу терапевтичну перевагу можуть мати сполуки, що мають інгібуючу активність стосовно CDK4, включає ретинобластоми, дрібноклітинні карциноми легенів, недрібноклітинні карциноми легенів, саркоми, гліоми, ракові захворювання підшлункової залози, ракові захворювання голови, шиї та молочної залози та лімфоми з клітин зони мантиї.

Інша підгрупа ракових захворювань, при яких особливу терапевтичну перевагу можуть мати сполуки, що мають інгібуючу активність стосовно CDK4, включає дрібноклітинний рак легенів, недрібноклітинний рак легенів, рак підшлункової залози, рак молочної залози, поліморфну гліобластому, Т-клітинний гострий лімфолейкоз та лімфому з клітин зони мантиї.

Інша підгрупа ракових захворювань, для лікування яких можуть бути застосовні сполуки, запропоновані в даному винаході, включає саркоми, лейкози, гліому, спадкову меланому та меланому.

Методики діагностики

До введення сполуки формули (I) або I(a) пацієнта можна обстежити для визначення того, чи є захворювання або патологічний стан, на який страждає або може страждати пацієнт, що піддається лікуванню сполукою, таким, що має активність стосовно циклін-залежних кіназ.

Наприклад, взятий у пацієнта зразок можна проаналізувати та визначити, чи є захворювання або патологічний стан, такий як рак, на який страждає або може страждати пацієнт, таким, який характеризується генетичною аномалією або аномальною експресією білку, що приводить до надактивації CDK або до сенсibiliзації шляху, що веде до нормальної активності CDK. Приклади таких аномалій, які приводять до активації або до сенсibiliзації сигналу CDK2 включають підвищувальну регуляцію цикліну E (Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; J Biol Chem. 2004 Mar 26; 279(13):12695-705) або втрату p21 або p27, або наявність варіантів CDC4 (Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; Nature. 2004 Mar 4; 428(6978):77-81). Пухлини, що містять мутанти CDC4 або, що характеризуються підвищувальною регуляцією, зокрема, надекспресією цикліну E або втратою p21 або p27, можуть бути особливо чутливі до інгібіторів CDK. Термін "підвищувальна регуляція" включає підвищену експресію або надекспресію, включаючи ампліфікацію гену (тобто утворення безлічі копій гену) та підвищену експресію внаслідок ефекту транскрипції, та гіперактивність, та активацію, включаючи активацію за допомогою мутацій.

Таким чином, для пацієнта можна провести діагностичне обстеження для визначення маркера, характерного для підвищувальної регуляції цикліну E, або втрати p21 або p27, або наявності варіантів CDC4. Термін "діагностика" включає скринінг. У число маркерів ми включаємо генетичні маркери, включаючи, наприклад, вивчення сполуки ДНК для виявлення мутацій CDC4. Термін "маркер" також включає маркери, які характерні для підвищувальної регуляції цикліну E, включаючи активність ферменту, вміст ферменту, стан ферменту (наприклад, фосфорильований він чи ні) та вміст мРНК зазначених білків. Пухлини з підвищувальною регуляцією цикліну E або втратою p21 або p27 можуть бути особливо чутливі до інгібіторів CDK. Для пухлин до лікування краще можна провести скринінг із метою виявлення підвищувальної регуляції цикліну E або втрати p21 або p27. Таким чином, для пацієнта можна провести діагностичне обстеження для визначення маркера, характерного для підвищувальної регуляції цикліну E, або втрати p21 або p27.

Діагностичні обстеження звичайно проводять для біологічного зразку, вибраного з групи, що включає отримані за допомогою біопсії зразки пухлини, зразки крові (виділення та збагачення клітин, що відділилися від пухлини, що знаходяться у крові), зразки фекалій, мокроти, аналіз хромосом, плевральної рідини, рідини черевної порожнини або сечі.

У публікації Rajagopalan et al. (Nature. 2004 Mar 4; 428(6978):77-81) встановлене, що при колоректальних ракових захворюваннях та ендометріальних ракових захворюваннях людини (Spruck et al, Cancer Res. 2002 Aug 15; 62(16):4535-9) в CDC4 спостерігаються мутації (також відомі під назвами Fbw7 або Archipelago). Встановлення того, що у індивідуума спостерігаються мутації в CDC4 може означати, що пацієнт є особливо підходящим для лікування інгібітором CDK. Для пухлин до лікування краще можна провести скринінг для виявлення варіанту CDC4. Процедура скринінгу звичайно включає пряме секвенування, аналіз мікропослідовності олігонуклеотиду або використання специфічних стосовно мутанта антитіл.

Методики ідентифікації та аналізу мутацій та підвищувальної регуляції білків добре відомі фахівцям в даній галузі техніки. Методики скринінгу можуть включати, але не обмежуються тільки ними, стандартні методики, такі як полімеразна ланцюгова реакція зворотної транскриптази (ЗТ-ПЛР) або гібридизація in situ.

При скринінгу за допомогою ЗТ-ПЛР вміст мРНК у пухлині визначають шляхом утворення кДНК копії мРНК із наступною ампліфікацією кДНК за допомогою ПЛР. Методики ампліфікації за допомогою ПЛР, вибір праймерів та умов проведення ампліфікації відомі фахівцям в даній галузі техніки. Операції з нуклеїною кислотою та ПЛР проводять за стандартними методиками, описаними, наприклад, у публікації Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc., або Innis, M.A. et al., eds. PCR Protocols: a guide to methods and applications, 1990, Academic Press, San Diego. Реакції та операції з використанням методик, основаних на застосуванні нуклеїнових кислот, також описані в публікації Sambrook et al., 2001, 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Альтернативно, можна використовувати наявний у продажу набір для проведення ЗТ-ПЛР (наприклад, Roche Molecular Biochemicals) або методологію, описану в патентах США 4666828, 4683202, 4801531, 5192659, 5272057, 5882864 та 6218529, які включені в даний винахід як посилання.

Прикладом методики гібридизації in situ для оцінки експресії мРНК є гібридизація in situ з використанням флуоресценції (FISH) (див. Angerer, 1987 Met. Enzymol., 152: 649).

Звичайно гібридизація *in situ* включає наступні основні стадії: (1) фіксацію досліджуваної тканини; (2) попередню гібридизацію зразку для поліпшення доступності цільової нуклеїнової кислоти та зменшення неспецифічного зв'язування; (3) гібридизацію суміші нуклеїнових кислот з нуклеїновою кислотою в біологічній структурі або тканини; (4) проведення після гібридизації промивання для видалення фрагментів нуклеїнових кислот, що не зв'язалися при гібридизації, та (5) детектування гібридизованих фрагментів нуклеїнової кислоти. Зразки, що використовуються при таких дослідженнях, звичайно містять, наприклад, радіоізотопами або флуоресцентними репортерними групами. Кращі зонди для забезпечення специфічної гібридизації із цільовою нуклеїновою кислотою (кислотами) у жорстких умовах є досить довгими, наприклад, містять від приблизно 50, 100 або 200 нуклеотидів до приблизно 1000 або більшої кількості нуклеотидів. Стандартні методики проведення FISH описані в публікаціях Ausubel, F.M. et al., eds. *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc та *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by John M. S. Bartlett in *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*.

Альтернативно, білки, експресовані із мРНК, можна досліджувати за допомогою імуногістохімічного аналізу зразків пухлини, твердофазного імунологічного аналізу з використанням мікропланшетів для титрування, вестерн-блоттингу, двовимірного електрофорезу на поліакриламідному гелі з використанням додецилсульфату натрію, імуоферментного аналізу (ELISA), проточної цитометрії та інших методик, відомих у даній галузі техніки для детектування конкретних білків. Методики детектування включають використання сайт-специфічних антитіл. Фахівець у даній галузі техніки повинен розуміти, що в цьому випадку можуть бути застосовні всі такі добре відомі методики детектування підвищувальної регуляції цикліну E або втрати p21 або p27, або детектування варіантів CDC4.

Тому всі ці методики також можна використовувати для ідентифікації пухлин, що особливо підходять для лікування сполуками, запропонованими в даному винаході.

Пухлини з мутантами CDC4 або підвищувальною регуляцією, зокрема, надекспресією цикліну E або втратою p21 або p27 можуть бути особливо чутливі до інгібіторів CDK. Для пухлин до лікування краще можна провести скринінг із метою виявлення підвищувальної регуляції, зокрема, надекспресії цикліну E (Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; *J Biol Chem*. 2004 Mar 26;279(13):12695-705) або втрати p21 або p27 або варіантів CDC4 (Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; *Nature*. 2004 Mar 4;428(6978):77-81).

Пацієнтів, що страждають на лімфому з клітин зони мантиї (ЛКМ), можна відібрати для лікування сполукою, запропованою у даному винаході, з використанням діагностичних досліджень, описаних у даному винаході. ЛКМ є особливою клініко-патологічною нозологічною формою неходжкінської лімфоми, що характеризується проліферацією лімфоцитів від малих до проміжних зі спільною експресією CD5 та CD20, з агресивним та невиліковним клінічним перебігом та часто із транслокацією t(11;14)(q13;q32). Надекспресування мРНК цикліну D1, що виявляється при лімфомі із клітин зони мантиї (ЛКМ), є критично важливим діагностичним маркером. Yatabe et al (*Blood*. 2000 Apr 1;95(7):2253-61) припустили, що позитивну пробу на циклін D1 слід включати як один зі стандартних критеріїв для ЛКМ та що новітні засоби лікування цього невилікового захворювання слід розробляти на основі цих нових критеріїв. Jones et al (*J Mol Diagn*. 2004 May; 6(2):84-9) розробили кількісний аналіз зворотної транскрипції ПЛР у реальному масштабі часу для визначення експресії цикліну D1 (CCND1) з метою сприяння діагностиці лімфоми із клітин зони мантиї (ЛКМ). Howe et al (*Clin Chem*. 2004 Jan; 50(1):80-7) використовували кількісний аналіз ЗТ-ПЛР у реальному масштабі часу для визначення експресії мРНК цикліну D1 та встановили, що кількісний аналіз ЗТ-ПЛР із нормуванням на мРНК CD19 можна використовувати для діагностики ЛКМ у крові, кістковому мозку та тканині. Альтернативно, пацієнтів, що страждають на рак молочної залози, можна відібрати для лікування інгібітором CDK з використанням діагностичних досліджень, описаних вище. Пухлинні клітини звичайно надекспресують циклін E та показане, що циклін E надекспресується при раку молочної залози (Harwell et al, *Cancer Res*, 2000, 60, 481-489). Тому рак молочної залози, зокрема, можна лікувати інгібітором CDK, запропонованим у даному винаході.

Крім того, ракову пухлину можна досліджувати на втрату функції INK4a та RB та надекспресування цикліну D1 або CDK4 або мутацію CDK4. Втрата RB та мутації, інактивуючі функцію p16^{INK4a}, або гіперметилування p16^{INK4a} відбувається в багатьох типах пухлин. Rb інактивованій у 100 % випадків ретинобластом та у 90 % випадків недрібноклітинних карцином легенів. Циклін D1 ампліфікований у 40 % випадків ракових захворювань голови та шиї,

надекспресований у 50 % випадків ракових захворювань молочної залози та 90 % випадків лімфом із клітин зони мантиї. p16 втрачений у 60 % випадків лімфом із клітин зони мантиї та у 40 % випадків ракових захворювань підшлункової залози. CDK4 ампліфікований у 20 % випадків саркоми та у 10 % випадків гліоми. Прояви, що приводять до інактивації RB або p16^{INK4a} за допомогою мутації, делеції або епігенетичного блокування або до надекспресії цикліну D1 або Cdk4, можна ідентифікувати за методиками, описаними у даному винаході. Пухлини з підвищувальною регуляцією, зокрема, надекспресією цикліну D або CDK4 або втратою INK4a або RB можуть бути особливо чутливі до інгібіторів CDK. Таким чином, для пацієнта можна провести діагностичне обстеження для визначення маркера, характерного для надекспресії цикліну D або CDK4 або втрати INK4a або RB.

Ракові захворювання, що характеризуються втратою функції INK4a та RB та надекспресією цикліну D1 або CDK4, включають дрібноклітинний рак легенів, недрібноклітинний рак легенів, рак підшлункової залози, рак молочної залози, поліморфну гліобластому, Т-клітинний гострий лімфолейкоз та лімфому із клітин зони мантиї. Тому пацієнтів, у яких спостерігається дрібноклітинний рак легенів, недрібноклітинний рак легенів, рак підшлункової залози, рак молочної залози, поліморфна гліобластома, Т-клітинний гострий лімфолейкоз або лімфома із клітин зони мантиї, можна вибрати для лікування інгібітором CDK з використанням описаних вище діагностичних досліджень та їх, зокрема, можна лікувати інгібітором CDK, запропонованим у даному винаході.

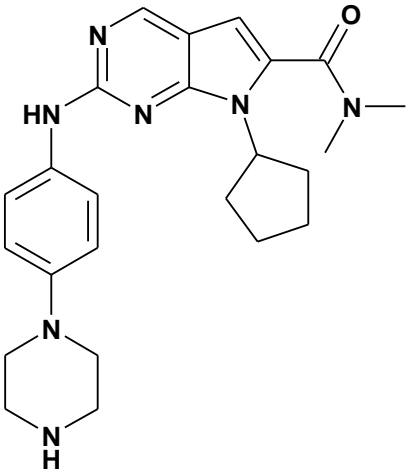
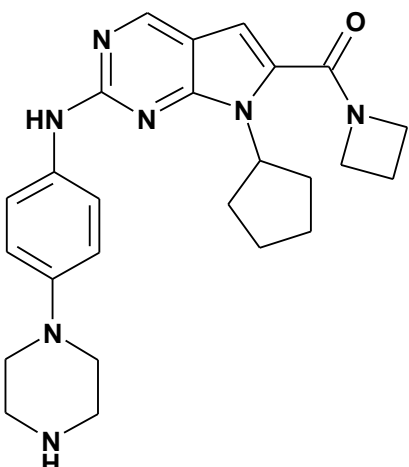
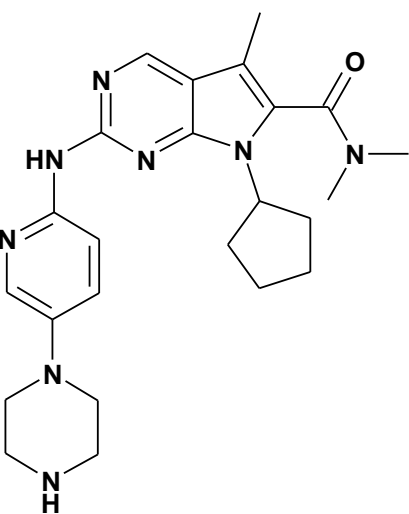
Пацієнтів, що страждають на конкретні ракові захворювання, викликані D-Циклін-CDK4/6-INK4-Rb, наприклад, шляхом надекспресії цикліну D, мутації CDK4, мутації або делеції pRb, делеції p16-INK4, мутації, делеції або метилювання p16, або шляхом активації проявів, що відбуваються після впливу порушеннями шляху D-Циклін-CDK4/6-INK4-Rb, можна виявити за методиками, описаними у даному винаході, та потім лікувати інгібітором CDK, запропонованим у даному винаході. Приклади аномалій, які активують або сенсibiliзують пухлини стосовно сигналу CDK4, включають, активацію рецептору, наприклад, Her-2/Neu при раку молочної залози, мутації *ras*, наприклад, при раку підшлункової залози, колоректальному раку або раку легенів, мутації *raf*, наприклад, при меланомі, мутації p16, наприклад, при меланомі, делеції p16, наприклад, при раку легенів, метилювання p16, наприклад, при раку легенів або надекспресію цикліну D, наприклад, при раку молочної залози. Таким чином, пацієнта можна вибрати для лікування сполукою, запропонованою у даному винаході, з використанням діагностичних досліджень, описаних у даному винаході, для виявлення підвищувальної регуляції шляху кінази CDK4/6, наприклад, мутації *Ras* або мутації *Raf* або гіперактивації або надекспресування рецепторів, таких як Her-2 /Neu.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, мають особливі переваги, що полягають у тому, що вони є інгібіторами CDK4, більш селективними, ніж стосовно інших циклін-залежних кіназ. В РСТ/US2007/069595 у загальному розкритті сполуки цього класу, однак сполуки, запропоновані в даному винаході, мають більш високу активність та селективність стосовно CDK4, ніж стосовно інших циклін-залежних кіназ. Це є перевагою для розробки лікарського засобу, придатного для використання як інгібітору CDK4.

Точніше та з урахуванням зазначеної заявки наведені нижче в таблиці 2 сполуки (з РСТ/US2007/069595) являють собою сполуки попереднього рівня техніки, найбільше близькі до хемотипу даного винаходу.

Таблиця 3

(попередній рівень техніки)

Сполука	Номер прикладу
	200
	201
	202

В представленій нижче таблиці 4 приведені дані щодо інгібування відповідних мішеней для сполук попереднього рівня техніки у співставленні зі сполуками, запропонованими в даному винаході:

Таблиця 4

Номер сполуки	IC ₅₀ (мкМ)	Селективність
200 (попередній рівень техніки)	CDK4: 0,005 CDK1: >1,6 CDK2: >1,4	
201 (попередній рівень техніки)	CDK4: 0,11 CDK1: 7,5 CDK2: 10,3	
202 (попередній рівень техніки)	CDK4: 2,5 CDK1: >15 CDK2: >15	
74, запропонована в даному винаході	CDK4: 0,01 CDK1: 113 CDK2: 76	Більше, ніж в 11000 разів більш селективно по відношенню до CDK4
63, запропонована в даному винаході	CDK4: 0,008 CDK1: >15 CDK2: >15	
26, запропонована в даному винаході	CDK4: 0,026 CDK1: >15 CDK2: >15	

Набагато краща селективність сполук, запропонованих в даному винаході, по відношенню до інших представників сімейства CDK та інших кіназ, означає, що у порівнянні з іншими сполуками, що мають меншу селективність, сполуки, запропоновані в даному винаході, мають меншу активність по відношенню до об'єктів, які не є мішенями, та тому мають меншу непередбачувану токсичність в клітинах. Якщо розглянути результати аналізу клітинного циклу, проведеного з використанням сполук, запропонованих в даному винаході, та, наприклад, з використанням сполуки 200 попереднього рівня техніки, тоді стає зрозуміло, що в той час як сполуки, запропоновані в даному винаході, забезпечують повне блокування G1 навіть при концентрації, рівній 10 мкМ, сполука 200 починає приводити до блокування фази G2/M при концентраціях, рівних 1 та 10 мкМ, та це показує, що воно проявляє активність по відношенню до об'єктів, які не є мішенями, при концентраціях, що перевищують 1 мкМ. Крім того, інгібуючий вплив інгібітора CDK4 повністю залежить від наявності білку ретинобластоми (pRb). Активність можливих інгібіторів CDK4 в клітинах, що не містять pRb, показує, що сполука проявляє активність по відношенню до об'єктів, які не є мішенями, та не селективні. У порівнянні зі сполуками, запропонованими в даному винаході, які інертні по відношенню до клітин, що не містять pRb, сполука 200 при високих концентраціях не інгібує проліферацію клітин, що не містять pRb, що свідчить про їх активність по відношенню до об'єктів, які не є мішенями.

Крім того, було показано, що активність CDK4 не потрібна для нормальної проліферації фібробласта, інгібування CDK1, певно, є небажаним ефектом. На відміну від сполук попереднього рівня техніки сполуки, запропоновані в даному винаході, при введенні тваринам повинні приводити до меншої цитотоксичності. Тому сполуки, запропоновані в даному винаході, є кращими інгібіторами CDK4 у порівнянні зі сполуками, що мають такі ж основні структури та таку ж активність по відношенню до CDK4, але меншу селективність по відношенню до інших кіназ CDK, оскільки ці сполуки повинні мати більш значний терапевтичний індекс, ніж менш селективні сполуки.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до наступних сполук:

7-циклопентил-2-[5-(3-метилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3d]піримідин-6-карбонітрил;

диметиламід 7-циклопентил-2-[5-[4-(2-фторетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

диметиламід 7-циклопентил-2-(4-диметиламіно-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-6'-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

диметиламід 2-[5-(4-карбамоїлметилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

диметиламід 2-[5-[4-(2-Аміноацетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

диметиламід 2-[5-(3-амінопіролідін-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

- [illegible]

диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-етилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

5 диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

диметиламід 7-циклопентил-2-(1'-ізопропіл-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[3,4']біпіридиніл-6-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

10 диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[(R)-4-(2-гідроксиетил)-3-метилпіперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[(S)-4-(2-гідроксиетил)-3-метилпіперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

диметиламід 7-циклопентил-2-[5-[4-(2-гідроксиетил)-піперазин-1-ілметил]-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

15 диметиламід 7-циклопентил-2-[5-[4-(2-диметиламіноацетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

диметиламід 7-циклопентил-2-[5-[4-(2-етилбутил)піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

20 диметиламід 2-[5-[4-(2-циклогексилацетил)піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

диметиламід 7-циклопентил-2-[5-[4-(3-циклопентилпропіоніл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-ізобутилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

25 метиловий ефір {4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]-піперазин-1-іл}-оцтової кислоти;

диметиламід 7-циклопентил-2-[5-[4-(2-ізопропоксиетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

30 етиловий ефір {4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]-піперазин-1-іл}-оцтової кислоти;

трет-бутиловий ефір 4-(6-{7-циклопентил-6-[(2-гідроксиетил)метилкарбамоїл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно}-піридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти;

диметиламід 7-циклопентил-2-[5-[4-(2-метилбутил)піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

35 диметиламід 7-циклопентил-2-[1'-(2-гідроксиетил)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[3,4']біпіридиніл-6-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

{4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]піперазин-1-іл}-оцтова кислота; та

40 2-[4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-піперазин-1-іл]-пропіонова кислота; або їх фармацевтично прийнятні солі.

Аналізи

Інгібування активності протеїнкінази 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 протеїнкіназою, наприклад, попередження різних морфологічних та соматичних симптомів порушення та/або захворювання або патологічного стану, пов'язаного із протеїнкіназою, 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 протеїнкіназою. Ефективна кількість може мінятися залежно від таких факторів, як розмір та маса суб'єкта, тип захворювання або конкретна сполука, 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'єкту до або після виникнення порушення,

пов'язаного із протеїназою. Крім того, щодня можна вводити кілька розділених доз, а також вводити їх по черзі або послідовно, або дозу можна вводити шляхом безперервного 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 приготування 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 окремо або у вигляді фармацевтичної композиції, що містить, наприклад, від 0,1 до 99,5 % (більш переважно від 0,5 до 90 %) активного інгредієнта у 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 організму до іншого органу або в іншу частину організму. Кожний носій повинен бути "прийнятним" у тому розумінні, що він повинен бути сполучний 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; целюлози та її похідні, такі як натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, етилцелюлоза та ацетилцелюлоза; порошкоподібну трагакантову камедь; мальтозу; желатин; тальк; інертні наповнювачі, такі як масло какао та воски для супозиторіїв; масла, такі як арахісове масло, бавовняне масло, сафлорове масло, кунжутне масло, маслинове масло, кукурудзяне масло та соєве масло; гліколі, 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 змащувальні речовини, такі як лаурилсульфат натрію та стеарат магнію, а також агенти, що забарвлюють, 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 антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, цистеїнгідрохлорид, бісульфат натрію, метабісульфіт натрію, сульфат натрію та т.п.; олієрозчинні антиоксиданти, такі як аскорбілпальмітат, бутильований гідроксианізол (БГА), бутильований гідрокситолуол (БГТ), лецитин, пропілгалат, 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, 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, яка приводить до терапевтичного ефекту. Звичайно ця кількість становить менше 100 % та міняється 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 приготування 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, за 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), порошків, 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 та т.п., 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, електуарію 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 будь-якою 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, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, 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 усмоктування, такі як четвертинні амонієві сполуки; змочувальні агенти, такі як, наприклад, цетиловий спирт та гліцеринмоностеарат; абсорбенти, такі як каолін та бентонітова глина; змащувальні речовини, такі як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію та їх суміші; та забарвлюючі агенти. У випадку капсул, таблеток та пігулок фармацевтичні композиції також можуть включати буферні агенти. Тверді композиції аналогічного типу також можна використовувати як наповнювачі у 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 (наприклад, желатину або гідроксипропілметилцелюлози), змащувальної 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 проведеного в підходящій машині формування суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем.

Таблетки та інші тверді дозовані форми фармацевтичних композицій, запропонованих у даному винаході, такі як драже, капсули, пігулки та гранули, необов'язково можна забезпечити насінками або приготувати з покриттями та оболонками, такими як ентérosолубільні покриття та інші покриття, добре відомі в технології приготування 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 засобів, що стерилізують, та одержати стерильні тверді композиції, які безпосередньо перед використанням можна розчинити в стерильній воді або іншому стерильному середовищі для ін'єкції. Ці композиції також необов'язково можуть містити агенти, що надають непрозорість, а також можуть мати такий склад, щоб активний інгредієнт (інгредієнти) вивільнявся тільки або переважно на певній ділянці шлунково-кишкового тракту, 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 інертний розріджувач, що звичайно використовується в даній галузі техніки, такий 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, масла (зокрема, бавовняне, арахісове, кукурудзяне, із зародків, маслинове, касторове та кунжутне масла), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколі 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 суспендуючі агенти, підсолоджувачі, смакові добавки, барвники, віддушки та консерванти.

Суспензії на додаток до активних сполук можуть містити суспендуючі агенти, такі як, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксиетилен, 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 виявляючих подразнюючого впливу інертних наповнювачів або носіїв, таких як, наприклад, масло какао, поліетиленгліколь, віск для супозиторіїв або саліцилат, які є твердими при кімнатній температурі, але рідкими при температурі тіла та тому плавляться в 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, пінки 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 в даному винаході, можуть містити інертні наповнювачі, такі як тваринні та рослинні жири, масла, воски, парафіни, крохмаль, трагакантова камедь, похідні целюлози, поліетиленгліколі, силікони, бентоніти, кремнієва кислота, тальк та оксид цинку або їх суміші.

Порошки та спреї на додаток до сполуки, запропонованої в 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.

Кризьшкірні пластири мають ту додаткову перевагу, що забезпечує 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 такого потоку можна регулювати шляхом використання регулюючої швидкості мембрани або шляхом диспергування активної 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 суспендуючі або згущуючі агенти.

Приклади підходящих водних та неводних носіїв, які можна використовувати у фармацевтичних композиціях, запропонованих у даному винаході, включають воду, етанол, поліолі (такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь тощо) та їх підходящі суміші, рослинні олії, 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 агенти та диспергуючі агенти. Попередження впливу мікроорганізмів можна

забезпечити шляхом включення різних антибактеріальних та протигрибкових засобів, наприклад, парабену, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти тощо. Також може бути бажано включення в композиції ізотонічних засобів, таких як цукри, хлорид натрію тощо. Крім того, пролонговане всмоктування фармацевтичної форми, що вводиться шляхом ін'єкції, можна

5 забезпечити шляхом включення агентів, які затримують всмоктування, таких як моностеарат алюмінію та желатин.

У деяких випадках для пролонгування впливу лікарського засобу бажано сповільнити усмоктування 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 усмоктування лікарського засобу залежить від швидкості його розчинення, яка, у свою чергу, може залежати від розміру кристала та кристалічної форми. Альтернативно, уповільнене усмоктування лікарської форми, введеної парентерально, забезпечують шляхом розчинення або суспендування лікарського засобу в маслоподібному розріджувачі.

15 Форми-депо, що вводяться шляхом ін'єкції, готують шляхом формування мікрокапсульованих матриць зазначених сполук 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 конкретного використовуваного полімеру. Приклади інших полімерів, що біологічно розкладають, включають

20 поліортоєфіри та поліангідриди. Форми-депо, що вводяться шляхом ін'єкції, також готують шляхом включення лікарського засобу в ліпосоми або мікроемульсії, які сумісні із тканинами організму.

Препарати, запропоновані в даному винаході, можна вводити перорально, парентерально, місцево або ректально. Зрозуміло 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.

30 Вираз "парентеральне введення" та "введений парентерально" при використанні в даному винаході означає шляхи введення, що не є ентеральним та місцевим введенням, звичайно шляхом ін'єкції, та включають, але не обмежуються тільки ними, внутрішньовенне, внутрішньом'язове, внутрішньоартеріальне, внутріоболонкове, внутрікапсулярне, внутріорбітальне, внутрішньосерцеве, внутрішньошкірне, внутрішньоочеревинне, трахеальне, підшкірне, підкутикулярне, внутрішньосуглобне, підкапсулярне, субарахноїдальне,

35 внутрішньохребетне та надчеревне вливання та ін'єкцію.

Вираз "системне введення", "введений системно", "периферичне введення" та "введений периферично" при використанні в даному винаході означають введення сполуки, лікарського засобу або іншої речовини не безпосередньо в центральну нервову систему, таким чином, що вона надходить у систему пацієнта та тому зазнає метаболізму або змінюється за допомогою

40 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 або краплів, у тому числі трансбукально та

45 сублінгвально.

Незалежно від вибраного шляху введення сполуки, запропоновані в даному винаході, які можна застосовувати в підходящій гідратованій формі, та/або фармацевтичні композиції, запропоновані в даному винаході, готують у вигляді фармацевтично прийнятних дозованих форм за звичайними методиками, відомими фахівцях у даній галузі техніки.

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

55 Вибрана 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 використовуваної активної сполуки, тривалості лікування, інших лікарських засобів, сполук та/або речовин, що застосовуються в комбінації з конкретною сполукою, що використовується, віку, статі, маси, патологічного стану, загального стану здоров'я та анамнезу пацієнта, що зазнає лікування, та

60 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 в кількостях, менших, 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 вводяться пацієнтові для забезпечення необхідних анальгетичних 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 протеїніназою.

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

Якщо сполуку, запропоновану в даному винаході, можна вводити окремо, тоді 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 обмежуючись тільки ними:

В обсязі даного опису тільки група, що легко віддаляється, яка не є компонентом конкретних шуканих кінцевих сполук, запропонованих у даному винаході, називається "захисною групою", якщо в контексті не зазначено 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, у T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, у "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, у "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, у H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, та у 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 вилучити легко (тобто без протікання небажаних вторинних реакцій), наприклад, шляхом сольволізу, відновлення, фотолізу або, альтернативно, за фізіологічних умов (наприклад, шляхом ферментативного відщиплення).

Солі сполук, запропонованих у даному винаході, що мають щонайменше одну солеутворюючу групу, можна одержати за загальновідомими 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, такими як гідроксид, карбонат або гідрокарбонат натрію або калію відповідними сполуками кальцію або аміаком, або підходящим органічним аміном, переважно використовувати стехіометричні кількості або лише невеликий надлишок солеутворюючого реагенту. Солі приєднання з кислотами сполук, запропонованих у даному винаході, одержують звичайним чином, наприклад, шляхом обробки сполук кислотою або підходящим аніонообмінним реагентом. Внутрішні солі сполук, запропонованих у даному винаході, що містять кислотну та основну солеутворюючі 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, одержувані в контексті даного винаходу, 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 із оберненою фазою, та рацемати можна розділити, наприклад, шляхом утворення солей з оптично чистими солеутворюючими реагентами, та одержувану 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 розділення, (пере)кристалізації тощо.

Загальні умови здійснення способу

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

Стадії способу синтезу сполук, запропонованих у даному винаході, можна виконати за умов проведення реакцій, які самі по собі відомі, переважно при спеціально зазначених, за відсутності або звичайно в присутності розчинників або розріджувачів, включаючи, наприклад, розчинники або розріджувачі, які інертні стосовно використовуваних 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 кімнатній температурі, при температурі 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 або толуол, спирти, такі як метанол, етанол або 1- або 2-пропанол, нітрили, такі як ацетонітрил, галогеновані вуглеводні, такі як метиленхлорид або хлороформ, амідні кислот, такі як диметилформамід або диметилацетамід, основи, такі як гетероциклічні азотисті основи, наприклад, піридин або метилпіролідін-2-он, ангідриди карбонових кислот, такі як ангідриди (нижч.) алканових кислот, наприклад, оцтовий ангідрид, циклічні, лінійні або розгалужені вуглеводні, такі як циклогексан, гексан або 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 сполука, одержувана на будь-якій стадії способу як проміжний продукт, 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, одержуваної за 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, амідні групи, 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 ковалентно зв'язані 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, та 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 амідні або алкілові складноефірні. Вільні гідроксигрупи можна перетворити в похідні за допомогою груп, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, гемісукцинати, фосфати, диметиламіноацетати та фосфориллоксиметоксикарбоніли, як це описано в публікації Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115. Також включені карбаматні проліки гідроксигруп та аміногруп, а також карбонатні проліки, сульфонати та сульфати гідроксигруп. Також включені такі похідні гідроксигруп, як (ацилокси)метилові та (ацилокси)етилові прості ефірні, 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 в яких ацильною групою може бути складноефірна група амінокислоти, як це описано вище. Проліки цього типу описані в публікації J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Вільні аміни можна перетворити в такі похідні, як аміди, сульфонаміди або фосфонаміди. Усі 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 у даному винаході, для лікування в суб'єкта порушення, пов'язаного із протеїнкіназою.

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

Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна вводити одночасно або послідовно із протизапальним, антипроліферативним, хімотерапевтичним засобом, імунодепресантом, протираковим, цитотоксичним засобом або інгібітором кінази, який не є сполукою формули I або її сіллю. Інші приклади засобів, які можна вводити в комбінації зі сполуками, запропонованими в даному винаході, включають, але не обмежуються тільки ними, інгібітор РТК, 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 та gp39, інгібітори NF-капа В функції, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, стероїди, сполуки золота, антипроліферативні засоби, FK506, мікофенолят мотефил, 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, цитозин арабінозид, подофілотоксин, етопозид, етопозид фосфат, теніпозид, мелфалан, вінбластин, вінкрестин, лейрозидин, 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 вводяться пацієнтові, сполуку, запропоновану в даному винаході, та будь-який додатковий засіб можна приготувати разом у 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 один і той самий час або в різні моменти часу.

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

Приклади здійснення винаходу

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

Експериментальні методики

- 10 Аналітичні методики

Сполуки, отримані в прикладах, характеризують за допомогою рідинної хроматографії та мас-спектроскопії з використанням систем та експериментальних умов, зазначених нижче. Якщо містяться атоми різних ізотопів та наведена одна маса, тоді маса, наведена для сполуки, є моноізотопною масою (тобто ^{35}Cl ; ^{79}Br тощо). Використовують кілька систем, які описані нижче, та вони обладнані та настроєні для використання при дуже подібних експериментальних умовах. Використані експериментальні умови також описані нижче.

Аналіз за допомогою РХМС (рідинна хроматографія-мас-спектроскопія) проводять з використанням наступних методик:

Система Waters Platform LC-MS:

- 20 Система ВЕРХ: Waters 2795

Детектор мас-спектрометру: Micromass Platform LC

ДФМ (детектор на фотодіодній матриці): Waters 2996 PDA

Чистоту визначають за допомогою УФ детектору на діодній матриці (210-340 нм)

Методика А

- 25 Елюент А: H_2O (10 мМ буфера NH_4HCO_3 , значення рН доводять до 9,2 за допомогою NH_4OH)

Елюент В: CH_3CN

Градiєнтний режим: 5-95 % елюенту В за 15 хвил.

Швидкість потоку: 0,8 мл/хвил.

- 30 Колонка: Waters XBridge C18 5 мкм, 2,1×50 мм

Методика В

Елюент А: H_2O (10 мМ буфера NH_4HCO_3 , значення рН доводять до 9,2 за допомогою NH_4OH)

Елюент В: CH_3CN

- 35 Градiєнтний режим: 5-95 % елюенту В за 3,5 хвил.

Швидкість потоку: 0,8 мл/хвил.

Колонка: Waters XBridge C18 5 мкм, 2,1×50 мм

Методика С

Елюент А: H_2O (0,1 % мурашиної кислоти)

- 40 Елюент В: CH_3CN (0,1 % мурашиної кислоти)

Градiєнтний режим: 5-95 % елюенту В за 3,5 хвил.

Швидкість потоку: 0,8 мл/хвил.

Колонка: Phenomenex Synergi 4 мкм, MAX-RP 80A, 2,0×50 мм

Методика D

- 45 Елюент А: H_2O (0,1 % мурашиної кислоти)

Елюент В: CH_3CN (0,1 % мурашиної кислоти)

Градiєнтний режим: 5-95 % ацетонітрил/вода за 7,75 хвил.

Швидкість потоку: 1,0 мл/хвил.

Колонка: Inertsil ODS3 100×3 мм C18

- 50 Система Waters Fractionlynx LC-MS:

Система ВЕРХ: автоматичний пробовідбірник 2767 - насос для подачі двох компонентів в градiєнтному режимі 2525

Детектор мас-спектрометру: Waters ZQ

ДФМ: Waters 2996 PDA

- 55 Чистоту визначають за допомогою УФ детектору на діодній матриці (200-340 нм)

Методика Е

Елюент А: H_2O (10 мМ буфера NH_4HCO_3 , значення рН доводять до рН=9,2 за допомогою NH_4OH)

Елюент В: CH_3CN

- 60 Градiєнтний режим: 5-95 % елюенту В за 3,5 хвил.

Швидкість потоку: 2,0 мл/хвил.

Методика проведення препаративної РХ з відбором по масі (РХМС)

Система Waters Fractionlynx:

подвійний петельний пробовідбірник 2767/пристрій збору фракцій

5 2525 препаративний насос

CFO (оптимізатор подачі флюїду в колонки) для вибраної колонки

RMA (система підготовки реагентів Waters) як насосу для підготовки

Мас-спектрометр Waters ZQ

Детектор на фотодіодній матриці Waters 2996

10 Мас-спектрометр Waters ZQ

Програмне забезпечення

Masslynx 4.1

Режим роботи Waters MS

15 Напруга на капілярі: 3,5 кВ (3,2 кВ при іонізації електророзпиленням в режимі негативних іонів)

Напруга на конусі: 25 В

Температура джерела: 120 °С

Помножувач: 500 В

Діапазон сканування: 125-800 ат. од. маси

Режим іонізації: іонізація електророзпиленням в режимі позитивних іонів або

іонізація електророзпиленням в режимі негативних іонів

20 Якщо аналітична система є підходящою для проведення хроматографії, тоді вибирають підходящу препаративну методику такого ж типу. Стандартними експериментальними умовами є:

Колонка

Waters XBridge C18 5 мкм, 100×19 мм або Phenomenex Gemini, 5 мкм, 100×21,2 мм)

25 Рухома фаза

Розчинник А: H₂O+10 мМ NH₄HCO₃+NH₄OH, pH=9,2

Розчинник В: CH₃CN

Швидкість потоку: 24 мл/хвил.

30 Градієнтний режим: Звичайно всі градієнтні режими включають початкову стадію, що становить 0,4 хвил., з використанням 95 % А+5 % В. Потім у відповідності з аналітичною системою вибирають градієнтний режим для забезпечення ефективного розділення, яке становить 3,6 хвил. (наприклад, від 5 до 50 % В для сполук, що слабо утримуються; від 35 до 80 % В для сполук, що середнє утримуються, тощо).

35 Ізократичний режим: стадію прокачки в ізократичному режимі впродовж 1,2 хвил. проводять в кінці градієнтного режиму.

Відновлення рівноваги: стадію відновлення рівноваги, що становить 2,1 хвил., проводять для підготовки системи для наступного циклу.

Підібрана швидкість потоку: 1 мл/хвил...

Всі сполуки звичайно розчиняють в 100 % MeOH або 100 % ДМСО (диметилсульфоксид).

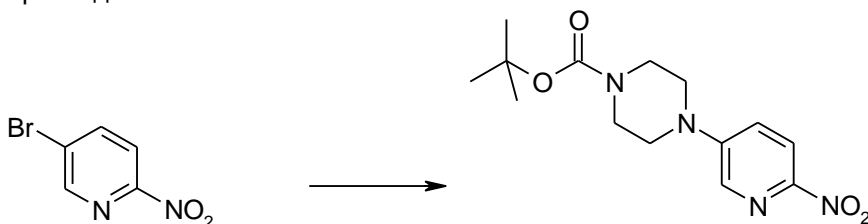
40 Експериментальні методики

Загальна методика А (видалення захисної групи BOC)

Вихідну речовину обробляють надлишком HCl (4М розчин в діоксані). У випадку необхідності для полегшення розчинення додають MeOH та/або CHCl₃. Через 16 год. зразок випарюють у вакуумі та залишок очищують за допомогою хроматографії на SiO₂, іонообмінної хроматографії або препаративної РХМС.

45 Нітрильні аналоги

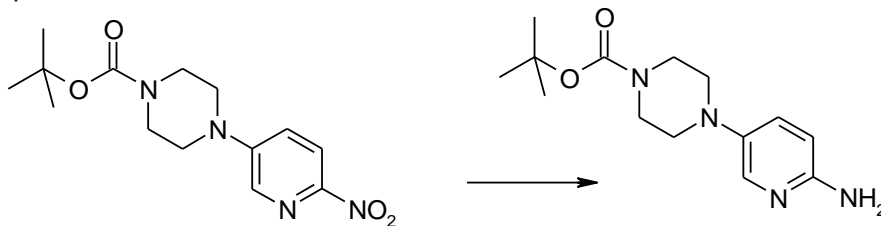
Приклад А



50 При перемішуванні до розчину 5-бром-2-нітропіридину (4,93 г, 24,3 ммоль) та трет-бутилового ефіру піперазин-1-карбонової кислоти (4,97 г, 26,7 ммоль) в CH₃CN (60 мл) додають ДІПЕА (N, N-діізопропілетиламін) (4,65 мл, 26,7 ммоль). Суміш кип'яють із зворотним холодильником впродовж 72 год., потім охолоджують до кімнатної температури та продукт, що

осів, збирають фільтруванням. Фільтрат концентрують та очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії при елюванні сумішшю 30 % EtOAc/петролейний ефір. Об'єднані продукти перекристалізують з суміші EtOAc/петролейний ефір та отримують трет-бутиловий ефір 4-(6-нітропіридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти (4,50 г, вихід 80 %). МС (ІЕР) (мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням) m/z 308 (M+H)⁺

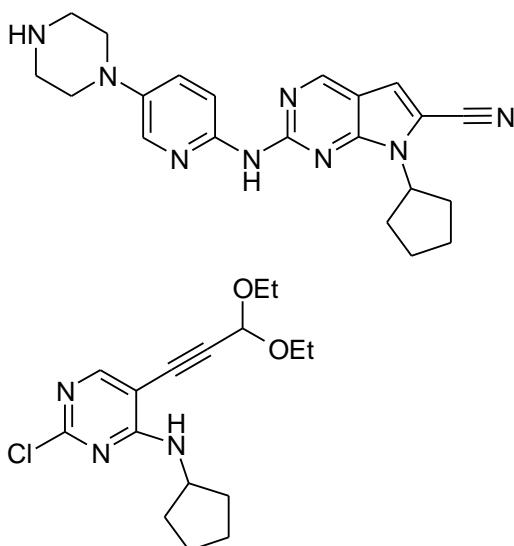
Приклад В



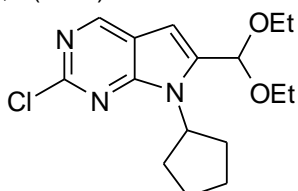
Суміш трет-бутилового ефіру 4-(6-нітропіридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти (3,40 г, 11,0 ммоль) та 10 % Pd-C (400 мг, 0,376 ммоль) у етанолі (100 мл) та етилацетаті (100 мл) перемішують при тиску водню, рівному 1 атм., впродовж ночі. Суміш фільтрують та концентрують та отримують трет-бутиловий ефір 4-(6-амінопіридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти (2,87 г, вихід 94 %). МС (ІЕР) m/z 278 (M+H)⁺

Приклад 104

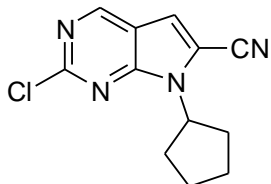
7-Циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонітрил



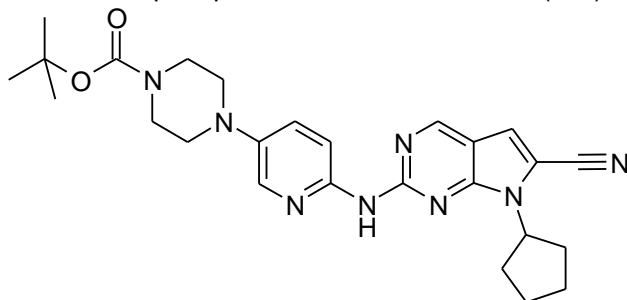
При перемішуванні до розчину (5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-циклопентиламіну (1,00 г, 3,62 ммоль) та PdCl₂(dppf)·дихлорметан (148 мг, 0,181 ммоль) в ТГФ (тетрагідрофуран) (10 мл) при кімнатній температурі послідовно додають Et₃N (0,757 мл, 5,43 ммоль) та 3,3-діетоксипропін (0,778 мл, 5,43 ммоль). Суміш дегазують в потоці N₂ та перемішують при кімнатній температурі впродовж 10 хвил., потім додають CuI (29 мг, 0,154 ммоль). Реакційну посудину відкачують та повторно заповнюють за допомогою N₂ (×3) та нагрівають при 60 °C впродовж 48 год. Суміші дають охолотитися, її розводять за допомогою EtOAc, фільтрують та піддають розподіленню між H₂O та етилацетатом. Фази розділяють та потім водний шар екстрагують за допомогою EtOAc (×3), об'єднані органічні екстракти сушать (MgSO₄), фільтрують та концентрують. Залишок очищують за допомогою хроматографії на SiO₂ при елюванні в градієнтному режимі від суміші 5 % EtOAc/петролейний ефір до суміші 20 % EtOAc/петролейний ефір та отримують [2-хлор-5-(3,3-діетоксипроп-1-ініл)-піримідин-4-іл]-циклопентиламін (636 мг, 54 %). МС (ІЕР) m/z 324,2 (M+H)⁺



При перемішуванні до розчину [2-хлор-5-(3,3-діетоксипроп-1-ініл)-піримідин-4-іл]-циклопентиламіну (7,50 г, 23,3 ммоль) в ТГФ (45 мл) при кімнатній температурі додають 1 н. розчин ТБАФ (тетрабутиламонійфторид) в ТГФ (100 мл, 116 ммоль). Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником впродовж ночі. Після охолодження суміш піддають розподіленню між H_2O та дихлорметаном. Фази розділяють та водний шар екстрагують дихлорметаном ($\times 2$). Об'єднані органічні екстракти сушать (MgSO_4), фільтрують та концентрують. Залишок очищують за допомогою хроматографії на SiO_2 при елюванні в градієнтному режимі від суміші 10 % EtOAc /петролейний ефір до суміші 30 % EtOAc /петролейний ефір та отримують 2-хлор-7-циклопентил-6-діетоксиметил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин, (5,68 г, 76 %). МС (ІЕР) m/z 324,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



При перемішуванні до розчину 2-хлор-7-циклопентил-6-діетоксиметил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину (6,29 г, 19,5 ммоль) в 1,4-діоксані (68 мл) при кімнатній температурі додають концентровану HCl (19 мл). Реакційну суміш перемішують впродовж 30 хвил., потім нейтралізують 2 н. водним розчином NaOH та насиченим водним розчином NaHCO_3 . Суміш екстрагують за допомогою EtOAc ($\times 3$), об'єднані органічні екстракти сушать (MgSO_4), фільтрують та концентрують та отримують 6 г неочищеного 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбальдегіду у вигляді бежевої твердої речовини. При перемішуванні до суспензії неочищеного 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбальдегіду в MeCN (125 мл) та H_2O (125 мл) при кімнатній температурі додають $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_3\text{H}$ (6,62 г, 58,5 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 3 год., потім 2 н. водним розчином NaOH значення рН доводять до >10 та реакційну суміш перемішують впродовж 1 год. Суміш екстрагують дихлорметаном ($\times 3$), об'єднані органічні екстракти сушать (MgSO_4), фільтрують та концентрують. Залишок очищують за допомогою хроматографії на SiO_2 при елюванні в градієнтному режимі від суміші 5 % EtOAc /петролейний ефір до суміші 20 % EtOAc /петролейний ефір та отримують 4,00 г 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонітрилу у вигляді білої твердої речовини, вихід 83 %. МС (ІЕР) m/z 247,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



Методика Бухвальда А

При перемішуванні до розчину 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонітрилу (80 мг, 0,324 ммоль) в толуолі (5,0 мл) послідовно додають $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16 мг, 0,0162 ммоль), 2-ди-трет-бутилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (14 мг, 0,0324 ммоль) та трет-бутиловий ефір 4-(6-амінопіридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти (приклад В) (99 мг, 0,357 ммоль). Суміш дегазують в потоці N_2 , потім додають LiHMDS (1М розчин в ТГФ; 0,650 мл, 0,650 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 110 °С впродовж ночі. При кімнатній температурі суміш розводять за допомогою EtOAc , фільтрують та концентрують. Залишок очищують за допомогою хроматографії на SiO_2 при елюванні за допомогою EtOAc та отримують 35 мг речовини, яку розтирають з сумішшю 1:1 EtOAc /петролейний ефір та отримують трет-бутиловий ефір 4-[6-(6-ціано-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти (20 мг).

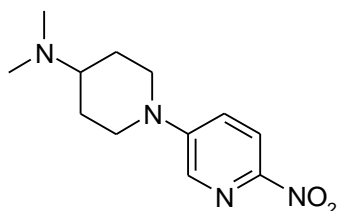
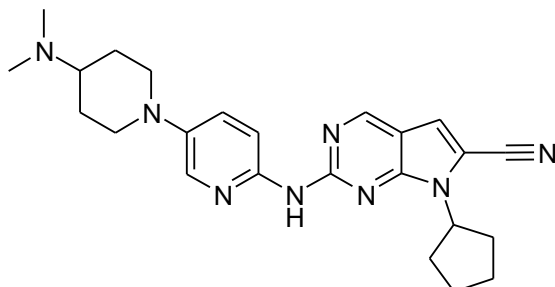
За загальною методикою А з трет-бутилового ефіру 4-[6-(6-ціано-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти (20 мг) отримують неочищений продукт, який очищують на колонці SCX (при елюванні сумішшю 1:17 (2М NH_3 в MeOH)/дихлорметан) та отримують тверду речовину. Розтирання з діетиловим ефіром забезпечує одержання 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-

піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонітрилу (8,8 мг, 7 %) (за 2 стадії). МС (ІЕР) m/z 389,2 (M+H)⁺ (методика А).

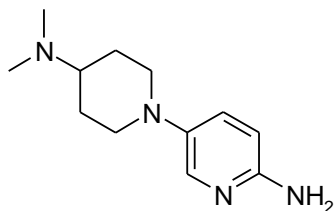
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,68 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,11 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,43 (1H, dd), 5,07 (1H, квінтет), 3,10-2,99 (4H, m), 2,92-2,78 (4H, m), 2,32-2,08 (4H, m), 2,08-1,92 (2H, m), 1,82-1,66 (2H, m).

Приклад 47

7-Циклопентил-2-((4-диметиламінопіперидин)-1-іл)піридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонітрил



Шляхом повторення методик, описаних в прикладі А, з 4-диметиламінопіперидину (2,60 г, 18,4 ммоль) та отримують диметил-[1-(6-нітропіридин-3-іл)-піперидин-4-іл]-амін, (3,90 г, 80 %) (очищення осадженням). МС (ІЕР) m/z 250,1 (M+H)⁺



Шляхом повторення методик, описаних в прикладі В, з диметил-[1-(6-нітропіридин-3-іл)-піперидин-4-іл]-аміну (3,90 г, 15,6 ммоль) отримують 5-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-піридин-2-іламін (3,32 г, 97 %). [M-H]⁺ = 219,1.

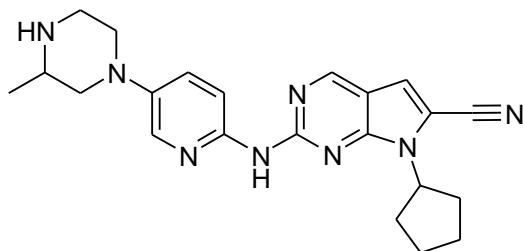
За методикою Бухвальда А з 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонітрилу (95 мг, 0,385 ммоль) та 5-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-піридин-2-іламіну (93 мг, 0,424 ммоль) отримують 7-циклопентил-2-((4-диметиламінопіперидин)-1-іл)піридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонітрил (77 мг, 46 %) [після розтирання з сумішшю 1:1 EtOAc/петролейний ефір]

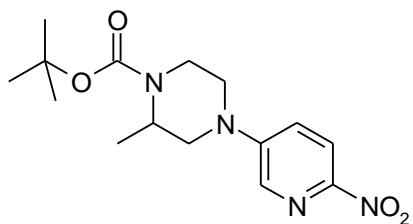
МС (ІЕР) m/z 431,2 (M+H)⁺ (методика А).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,66 (1H, s), 8,90 (1H, s), 8,09 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,45 (1H, dd), 5,07 (1H, квінтет), 3,74-3,62 (2H, m), 2,75-2,63 (2H, m), 2,30-2,08 (11H, m), 2,08-1,92 (2H, m), 1,92-1,81 (2H, m), 1,81-1,66 (2H, m), 1,59-1,44 (2H, m).

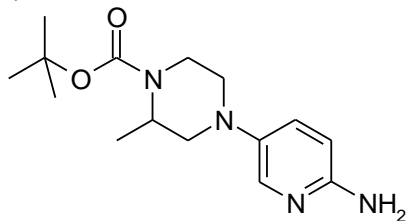
Приклад 2

рац-7-Циклопентил-2-[5-(3-метилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонітрил

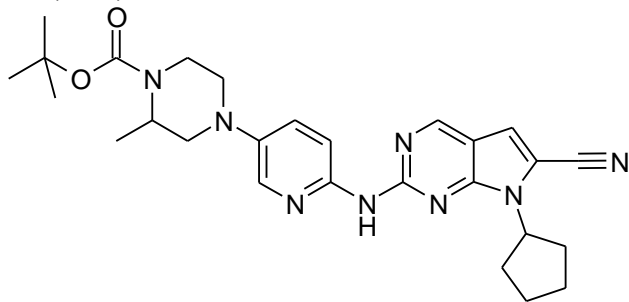




5 Шляхом повторення методик, описаних в прикладі А, з трет-бутилового ефіру 2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти (1,08 г, 5,40 ммоль) отримують трет-бутиловий ефір 2-метил-4-(6-нітропіридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти (0,610 г, 39 %) (після хроматографії на SiO_2 при елюванні сумішшю 2 % MeOH /дихлорметан). МС (ІЕР) m/z 323 $(\text{M}+\text{H})^+$



10 Шляхом повторення методик, описаних в прикладі В, трет-бутиловий ефір 2-метил-4-(6-нітропіридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти (600 мг, 1,52 ммоль) гідрують над Pd-C в апараті H-cube (Thales) (замість використання атмосфери водню) та отримують трет-бутиловий ефір 4-(6-амінопіридин-3-іл)-2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти (544 мг, 98 %). МС (ІЕР) m/z 293 $(\text{M}+\text{H})^+$



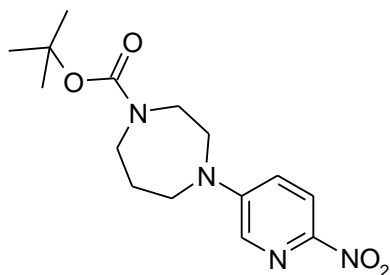
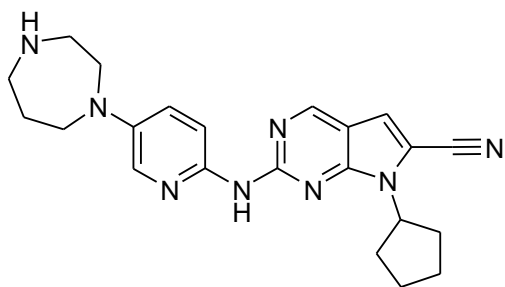
15 За методикою Бухвальда А з 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонітрилу (95 мг, 0,385 ммоль) та трет-бутилового ефіру 4-(6-амінопіридин-3-іл)-2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти (124 мг, 0,424 ммоль) отримують трет-бутиловий ефір 4-[6-(6-ціано-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти (128 мг) [після хроматографії на SiO_2 при елюванні сумішшю 1-2,5 % MeOH /дихлорметан та наступного розтирання з діетиловим ефіром]. Речовину використовують на наступній стадії без обробки.

20 За загальною методикою А з трет-бутилового ефіру 4-[6-(6-ціано-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти отримують 7-циклопентил-2-[5-(3-метилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонітрил (91 мг, 59 % за 2 стадії) [після очищення на колонці Strata- NH_2 при елюванні сумішшю 1:1 MeOH /дихлорметан та наступного розтирання з діетиловим ефіром]. МС (ІЕР) m/z 403,2 $(\text{M}+\text{H})^+$ (методика А).

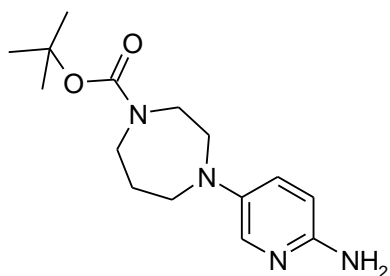
25 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 10,00 (1H, s), 9,00-8,87 (2H, m), 8,64-8,51 (1H, m), 8,17-8,05 (2H, m), 7,61 (1H, d), 7,55 (1H, s), 5,10 (1H, квінтет), 3,85-3,67 (2H, m), 3,50-3,36 (2H, m), 3,20 (1H, dd), 2,97 (1H, t), 2,75 (1H, t), 2,32 (3H, s), 2,29-2,10 (4H, m), 2,08-1,94 (2H, m), 1,82-1,68 (2H, m), 1,29 (3H, d).

Приклад 106

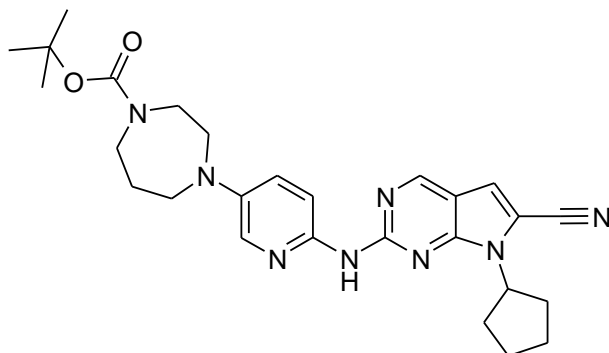
7-Циклопентил-2-(5-[1,4]діазепан-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонітрил



- 5 Шляхом повторення методик, описаних в прикладі А, з трет-бутилового ефіру 4-(6-нітропіридин-3-іл)-[1,4]діазепан-1-карбонової кислоти (1,08 г, 5,40 ммоль) в CH_3CN (20 мл) отримують трет-бутиловий ефір 4-(6-нітропіридин-3-іл)-[1,4]діазепан-1-карбонової кислоти (533 мг) [після хроматографії на SiO_2 при елюванні сумішшю 2 % MeOH /дихлорметан]. МС (ІЕР) m/z 323 $(\text{M}+\text{H})^+$



- 10 Шляхом повторення методик, описаних в прикладі В, трет-бутиловий ефір 4-(6-нітропіридин-3-іл)-[1,4]діазепан-1-карбонової кислоти (490 мг, 1,52 ммоль) гідрують над Pd-C в апараті H-cube (Thales) (замість використання атмосфери водню) та отримують трет-бутиловий ефір 4-(6-амінопіридин-3-іл)-[1,4]діазепан-1-карбонової кислоти (544 мг, 98 %). МС (ІЕР) m/z 293 $(\text{M}+\text{H})^+$



- 15 За методикою Бухвальда А з 2-хлор-7-циклопентил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонітрилу (95 мг, 0,385 ммоль) та трет-бутилового ефіру 4-(6-амінопіридин-3-іл)-[1,4]діазепан-1-карбонової кислоти (124 мг, 0,424 ммоль) отримують трет-бутиловий ефір 4-[6-(6-ціано-7-циклопентил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-[1,4]діазепан-1-карбонової кислоти (96 мг) [після хроматографії на SiO_2 при елюванні сумішшю 1-3 % MeOH /дихлорметан та наступного розтирання з діетиловим ефіром]. Речовину використовують на наступній стадії без обробки.

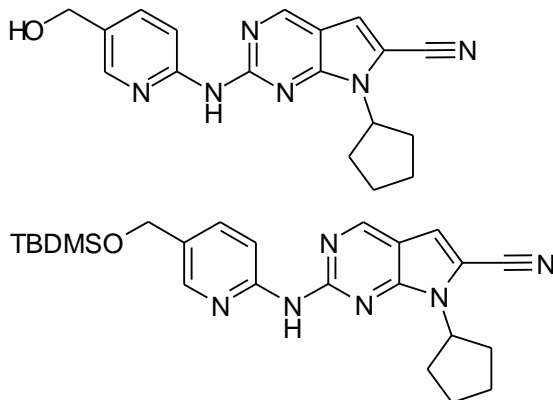
- 20 За загальною методикою А з трет-бутилового ефіру 4-[6-(6-ціано-7-циклопентил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-[1,4]діазепан-1-карбонової кислоти отримують 7-циклопентил-2-(5-[1,4]діазепан-1-ілпіридин-2-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонітрил (71 мг, 46 % за 2 стадії) [після очищення на колонці Strata- NH_2 при елюванні сумішшю 1:1

MeOH/дихлорметан та наступного розтирання з діетиловим ефіром]. МС (ІЕР) m/z 403,2 (M+H)⁺ (методика А).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,01 (1H, s), 8,67 (2H, s), 7,95-7,80 (2H, m), 7,73-7,54 (2H, m), 5,14 (1H, квінтет), 3,75 (2H, t), 3,54 (2H, t), 3,34-3,26 (2H, m), 3,23-3,14 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,27-2,13 (4H, m), 2,13-1,93 (4H, m), 1,83-1,67 (2H, m).

Приклад 105

7-Циклопентил-2-(5-гідроксиметилпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонітрил



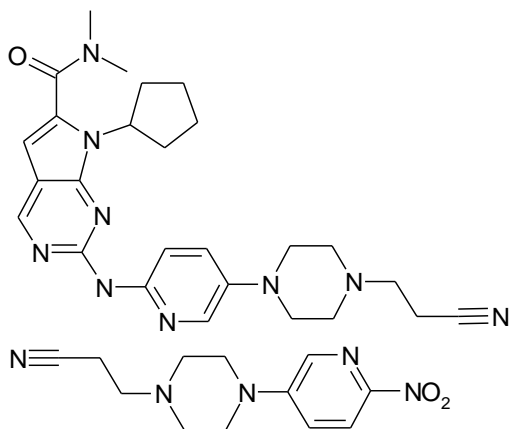
За методикою Бухвальда А з 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонітрилу (95 мг, 0,385 ммоль) та 5-(трет-бутилдиметил-силанілоксиметил)-піридин-2-іламіну (101 мг, 0,424 ммоль) (приклад С) отримують 114 мг 2-[5-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонітрилу [після хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю 1-2 % MeOH/дихлорметан та наступного розтирання з діетиловим ефіром].

При перемішуванні до розчину 2-[5-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонітрилу в ТГФ (2,0 мл) при 0 °С додають HF·піридин (0,080 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 16 год., потім її розбавляють етилацетатом, промивають насиченим розчином NaHCO₃, сушать (MgSO₄), фільтрують та концентрують. Розтирання з діетиловим ефіром забезпечує одержання 7-циклопентил-2-(5-гідроксиметилпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонітрилу, 68 мг, вихід 53 % (за 2 стадії). МС (ІЕР) m/z 335,0 (M+H)⁺ (методика А).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,96 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,33-8,21 (2H, m), 7,75 (1H, dd), 7,55 (1H, s), 5,19 (1H, t), 5,10 (1H, квінтет), 4,49 (2H, d), 2,37-2,10 (4H, m), 2,10-1,92 (2H, m), 1,85-1,67 (2H, m).

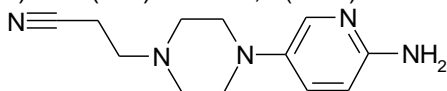
Приклад 9

Диметиламід 2-[5-[4-(2-ціаноетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



Шляхом повторення методик, описаних в прикладі А, (при нагріванні в мікрохвильовому реакторі CEM Discovery при 130 °С впродовж 1 год. замість кип'ятіння із зворотним холодильником), з 3-піперазин-1-ілпропіонітрилу (510 мг, 3,63 ммоль) отримують 3-[4-(6-нітропіридин-3-іл)-піперазин-1-іл]-пропіонітрил у вигляді білої кристалічної твердої речовини

(212 мг, 25 %) [після хроматографії на SiO_2 при елюванні сумішшю 0-10 % метанол/дихлорметан та наступної кристалізації з суміші етилацетат/петролейний ефір (212 мг, 25 %). МС (ІЕР) m/z 262,1 ($M+H$)⁺



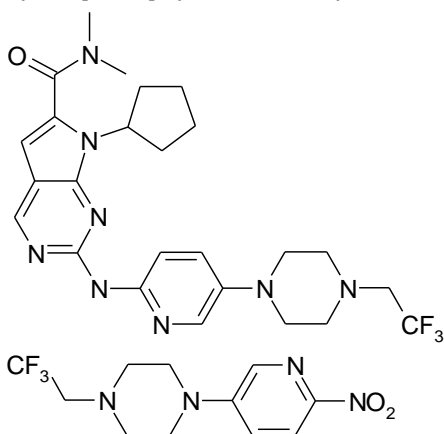
5 Шляхом повторення методик, описаних в прикладі В, з 3-[4-(6-нітропіридин-3-іл)-піперазин-1-іл]-пропіонітрилу (200 мг, 0,763 ммоль) отримують 3-[4-(6-амінопіридин-3-іл)-піперазин-1-іл]-пропіонітрил (165 мг, 94 %), який використовують на наступній стадії без додаткового очищення. МС (ІЕР) m/z 232,1 ($M+H$)⁺

10 За методикою Бухвальда А з 3-[4-(6-амінопіридин-3-іл)-піперазин-1-іл]-пропіонітрилу (173 мг, 0,751 ммоль) та диметиламід 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (200 мг, 0,683 ммоль) отримують диметиламід 2-{5-[4-(2-ціаноетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (34 мг, 10 %) [після очищення за допомогою препаративної РХМС]. МС (ІЕР) m/z 488,2 ($M+H$)⁺ (методика В).

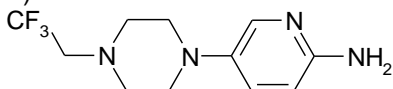
15 ¹Н ЯМР (400 МГц, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 8,72 (1H, s), 8,24 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,51 (1H, dd), 6,62 (1H, s), 4,82-4,72 (1H, m), 3,23 (4H, t), 3,17 (6H, s), 2,82-2,65 (8H, m), 2,62-2,48 (2H, m), 2,17-1,98 (4H, m), 1,86-1,64 (2H, m).

Приклад 25

Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2,2,2-трифторетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



20 Шляхом повторення методик, описаних в прикладі А (при нагріванні в мікрохвильовому реакторі CEM Discovery при 130 °С впродовж 1 год. замість кип'ятіння із зворотним холодильником), з 1-(2,2,2-трифторетил)піперазину (1,31 г, 5,41 ммоль) отримують 1-(6-нітропіридин-3-іл)-4-(2,2,2-трифторетил)-піперазин (210 мг, 15 %) [після очищення за допомогою хроматографії на SiO_2 при елюванні сумішшю 0-10 % MeOH /дихлорметан]. МС (ІЕР) m/z 291,1 ($M+H$)⁺



30 Шляхом повторення методик, описаних в прикладі В, з 6-нітропіридин-3-іл)-4-(2,2,2-трифторетил)-піперазину (210 мг, 0,724 ммоль) отримують 5-[4-(2,2,2-трифторетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламін (158 мг, 84 %), який використовують на наступній стадії без додаткового очищення. МС (ІЕР) m/z 261,1 ($M+H$)⁺

Методика Бухвальда В

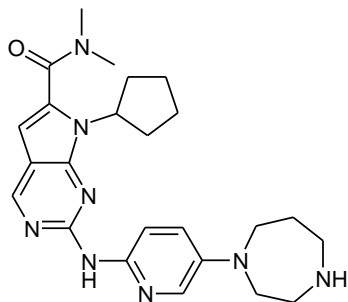
35 Суміш 5-[4-(2,2,2-трифторетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіну (158 мг, 0,607 ммоль), диметиламід 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (118 мг, 0,405 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18,5 мг, 0,020 ммоль), БІНАФ (2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил) (25 мг, 0,040 ммоль) та трет-бутоксиду натрію (70 мг, 0,728 ммоль) в діоксані (3,5 мл) дегазують та нагрівають в мікрохвильовому реакторі CEM Discovery при 100 °С впродовж 1 год. Реакційну суміш піддають розподіленню між дихлорметаном та насиченим розчином NaHCO_3 . Органічний шар відділяють та потім водний шар екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні речовини промивають сольовим розчином, сушать (MgSO_4), фільтрують та концентрують. Неочищений продукт очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (від 0 до 10 % метанол/дихлорметан) та отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2,2,2-трифторетил)-

піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти, який додатково очищують шляхом розтирання з ацетонітрилом (115 мг, 55 %). МС (ІЕР) m/z 517,2 ($M+H$)⁺ (методика А).

¹Н ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,72 (1H, s), 8,24 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 6,62 (1H, s), 4,81-4,72 (1H, m), 3,27-3,09 (12H, m), 2,89 (4H, t), 2,61-2,49 (2H, m), 2,16-2,01 (4H, m), 1,81-1,69 (2H, m).

Приклад 8

Диметиламід 7-циклопентил-2-(5-[1,4]діазепан-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти.



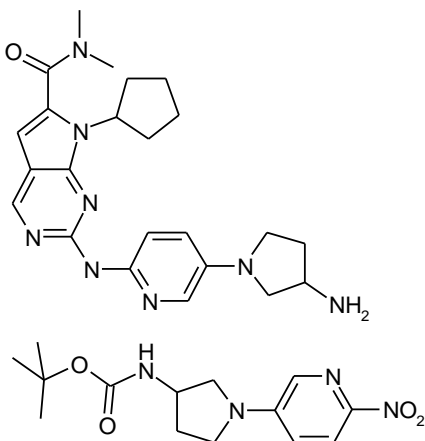
За методикою Бухвальда А з диметиламідом 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (0,13 г, 0,444 ммоль) отримують трет-бутиловий ефір 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-[1,4]діазепан-1-карбонової кислоти (66 мг, 27 %) [після очищення за допомогою хроматографії на SiO₂ при елюванні за допомогою 0-3 % MeOH в дихлорметані]. МС (ІЕР) m/z 549,3 ($M+H$)⁺

За загальною методикою А з використанням трет-бутилового ефіру 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-[1,4]діазепан-1-карбонової кислоти (66 мг, 0,12 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-(5-[1,4]діазепан-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (35 мг, 65 %) у вигляді жовтуватої твердої речовини [після очищення за допомогою хроматографії на колонці SCX при елюванні сумішшю 15 % (2М NH₃ в MeOH)/ДХМ (дихлорметан)]. МС (ІЕР) m/z 449,2 ($M+H$)⁺ (методика С).

¹Н ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,69 (1H, s), 8,08 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 6,60 (1H, s), 4,76 (1H, квінтет), 3,63 (4H, t), 3,17 (7H, s), 3,09 (2H, t), 2,91 (2H, t), 2,61-2,45 (2H, m), 2,17-1,93 (7H, m), 1,80-1,63 (2H, m).

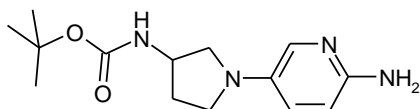
Приклад 13

Диметиламід рац-2-[5-(3-амінопіролідин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти.

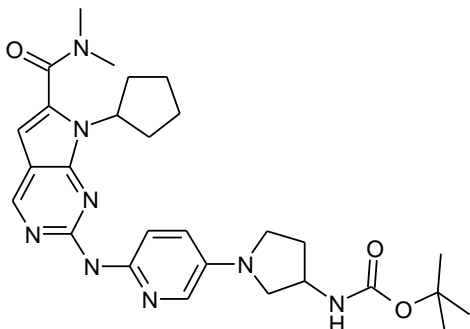


Шляхом повторення методик, описаних в прикладі А, з трет-бутилового ефіру піролідин-3-ілкарбамінової кислоти (2,52 г, 13,5 ммоль) отримують трет-бутиловий ефір [1-(6-нітропіридин-3-іл)-піролідин-3-іл]-карбамінової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини (2,16 г, 57 %) [після розтирання з EtOAc]

[$M+H$]⁺ = 309,2.



Шляхом повторення методик, описаних в прикладі В, з трет-бутилового ефіру [1-(6-нітропіридин-3-іл)-піролідін-3-іл]-карбамінової кислоти (2,16 г, 7,01 ммоль) отримують трет-бутиловий ефір [1-(6-амінопіридин-3-іл)-піролідін-3-іл]-карбамінової кислоти у вигляді пурпурної
 5 твердої речовини (1,12 г, 56 %). [після хроматографії на SiO_2 при елюванні сумішшю 2,5-7,5 % MeOH /дихлорметан). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 279,2$.



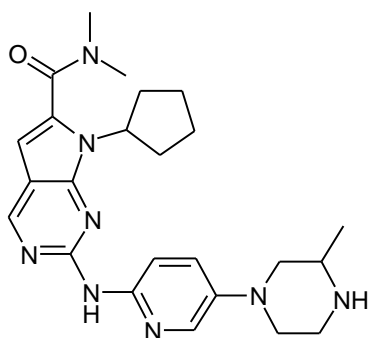
За методикою Бухвальда А з диметиламідом 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (0,13 г, 0,444 ммоль) та трет-бутилового ефіру [1-(6-амінопіридин-3-іл)-піролідін-3-іл]-карбамінової кислоти (0,136 г, 0,488 ммоль) отримують трет-бутиловий ефір {1-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-піролідін-3-іл}-карбамінової кислоти (35 мг, 15 %) (після хроматографії на SiO_2 при елюванні сумішшю 0-3 % MeOH /дихлорметан). МС (ІЕР) m/z 535,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
 10

За загальною методикою А з трет-бутилового ефіру {1-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-піролідін-3-іл}-карбамінової кислоти (35 мг, 0,0655 ммоль) отримують диметиламід рац-2-[5-(3-амінопіролідін-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини (11 мг, 39 %) [після хроматографії на SiO_2 при елюванні сумішшю 5 % (2,0 М NH_3 в MeOH)/ДХМ]. МС (ІЕР) m/z 435,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (методика С).
 15

¹Н ЯМР (400 МГц, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 8,68 (1H, s), 8,10 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,11 (1H, dd), 6,60 (1H, s), 4,79-4,66 (1H, m), 3,76-3,65 (1H, m), 3,60-3,46 (2H, m), 3,17 (6H, s), 3,15-2,87 (2H, m), 2,62-2,44 (2H, m), 2,37-2,22 (1H, m), 2,17-1,98 (4H, m), 1,98-1,80 (1H, m), 1,80-1,63 (2H, m).
 20

Приклад 19

Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(3-метилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти.
 25



За методикою Бухвальда А з диметиламідом 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (0,142 г, 0,485 ммоль) та трет-бутилового ефіру (+/-)-4-(6-амінопіридин-3-іл)-2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти (0,156 г, 0,533 ммоль) отримують 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (260 мг, 97 %) (після хроматографії на SiO_2 при елюванні сумішшю 0-3 % MeOH /дихлорметан). МС (ІЕР) m/z 549,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
 30

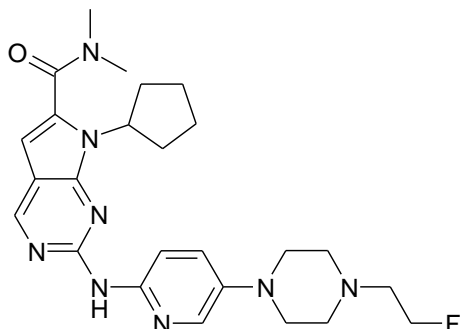
За загальною методикою А з трет-бутилового ефіру 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти (260 мг, 0,474 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(3-метилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти у
 35

вигляді бежевої твердої речовини (67 мг, 31 %) [після хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю 5 % (2,0 М NH₃ в метанолі)/дихлорметан]. МС (ІЕР) m/z 449,4 (M+H)⁺ (методика D).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 9,23 (1H, s), 8,76 (1H, s), 8,13 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,41 (1H, dd), 6,60 (1H, s), 4,80-4,67 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,06 (6H, s), 3,02-2,90 (1H, m), 2,90-2,74 (2H, m), 2,61-2,49 (2H, m), 2,49-2,27 (2H, m), 2,27-2,08 (2H, m), 1,98 (4H, s), 1,65 (2H, d), 1,03 (3H, d).

Приклад 5

Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-фторетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти

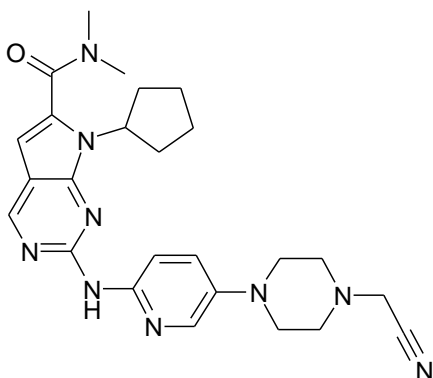


До розчину гідрохлориду диметиламиду 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (150 мг, 0,318 ммоль) та карбонату калію (132 мг, 0,955 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл) та ДМФ (диметилформамід) (2 мл) додають 1-бром-2-фторетан (0,035 мл, 0,478 ммоль) та реакційну суміш нагрівають в герметизованій реакційній посудині при 80 °С впродовж 24 год. При охолодженні реакційну суміш піддають розподіленню між дихлорметаном та водою. Органічний шар відділяють та потім водний шар екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні речовини промивають сольовим розчином, сушать (MgSO₄), фільтрують та концентрують. Неочищений продукт очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (від 0 до 10 % метанолу/дихлорметан) та отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-фторетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (84 мг, 55 %) у вигляді майже білої твердої речовини. МС (ІЕР) m/z 481,2 (M+H)⁺ (методика B).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 9,23 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 6,60 (1H, s), 4,79-4,68 (1H, m), 4,64 (1H, t), 4,53 (1H, t), 3,14 (4H, t), 3,06 (6H, s), 2,72 (1H, t), 2,68-2,60 (5H, m), 2,49-2,37 (2H, m), 1,98 (4H, s), 1,65 (2H, d).

Приклад 84

Диметиламід 2-[5-(4-ціанометилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



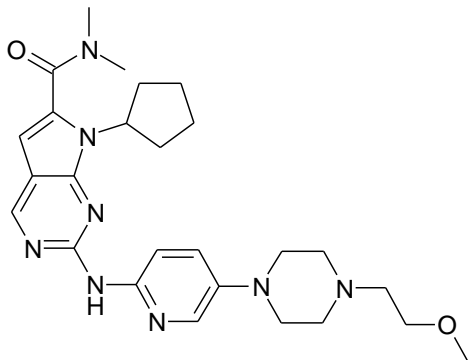
Шляхом повторення методик, описаних в прикладі 5, з гідрохлориду диметиламиду 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (150 мг, 0,318 ммоль) отримують диметиламід 2-[5-(4-ціанометилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді майже білої твердої речовини (99 мг, 66 %). МС (ІЕР) m/z 474,4 (M+H)⁺ (методика B).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 9,25 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,15 (1H, d), 8,04-7,97 (1H, d), 7,48-7,41 (1H, dd), 6,59 (1H, s), 4,78-4,69 (1H, m), 3,81 (2H, s), 3,18 (4H, t), 3,06 (6H, s), 2,66 (5H, t), 2,43 (1H, d), 1,99 (4H, s), 1,70-1,61 (2H, m).

Приклад 14

Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-метоксиетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-

піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти

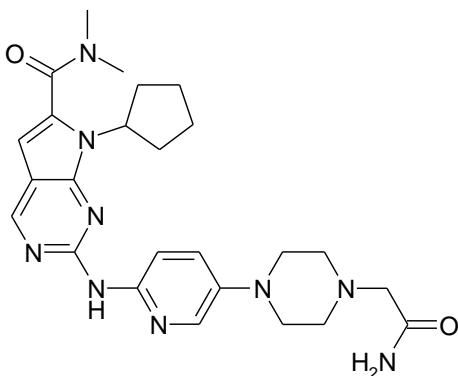


Шляхом повторення методик, описаних в прикладі 5, з гідрохлориду диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (150 мг, 0,318 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-метоксиетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді майже білої твердої речовини (46 мг, 29 %). МС (ІЕР) m/z 493,5 (M+H)⁺ (методика В).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,22 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,42 (1H, dd), 6,60 (1H, s), 4,78-4,69 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,26 (3H, s), 3,18-3,09 (4H, m), 3,06 (6H, s), 2,65-2,52 (6H, m), 2,47-2,35 (2H, m), 1,98 (4H, s), 1,71-1,58 (2H, m).

Приклад 10

Диметиламід 2-[5-(4-карбамоїлметилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти

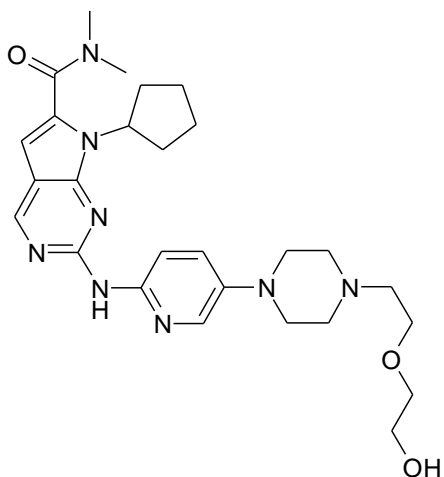


Шляхом повторення методик, описаних в прикладі 5, з гідрохлориду диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,212 ммоль) отримують диметиламід 2-[5-(4-карбамоїлметилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (66 мг, 63 %) у вигляді майже білої твердої речовини [після хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю 0-10 % (2М NH₃ в метанолі)/дихлорметан]. МС (ІЕР) m/z 492,3 (M+H)⁺ (методика В).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,22 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,25-7,17 (1H, m), 7,17-7,10 (1H, m), 6,59 (1H, s), 4,77-4,70 (1H, m), 3,17 (4H, t), 3,06 (6H, s), 2,94 (2H, s), 2,61 (4H, t), 2,44 (2H, s), 1,98 (4H, s), 1,65 (2H, d).

Приклад 33

Диметиламід 7-циклопентил-2-(5-{4-[2-(2-гідроксиетокси)-етил]-піперазин-1-іл}-піридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



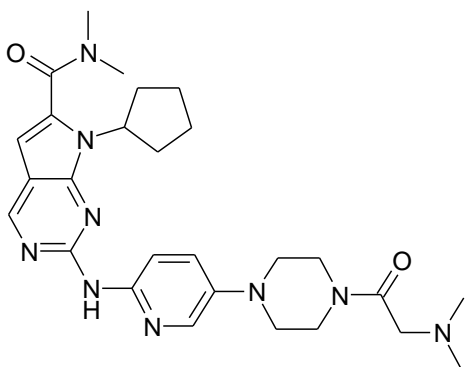
При перемішуванні до розчину трет-бутилдиметилхлорсилану (50 мас. % розчин в толуолі, 8,38 мл, 24,08 ммоль) та імідазолу (1,78 г, 26,09 ммоль) в ДМФ (10 мл) при 0 °С по краплях додають 2-(2-хлоретокси)етанол (2,13 мл, 20,07 ммоль). Потім реакційну суміш перемішують при 0 °С впродовж 1 год., потім нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж ще 17 год. Реакційну суміш піддають розподіленню між діетиловим ефіром та сольовим розчином. Потім об'єднані органічні речовини сушать ($MgSO_4$), фільтрують та концентрують при зниженому тиску та отримують продукт (76 мг, 0,318 ммоль), який безпосередньо використовують без додаткового очищення.

Шляхом повторення методик, описаних в прикладі 5, з гідрохлориду диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,212 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-(5-{4-[2-(2-гідроксиетокси)-етил]-піперазин-1-іл}-піридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді майже білої твердої речовини (13 мг, 12 %). МС (ІЕР) m/z 523,5 ($M+H$)⁺ (методика D).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,22 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 6,60 (1H, s), 4,79-4,68 (1H, m), 4,61 (1H, t), 3,57 (2H, t), 3,50 (2H, q), 3,44 (2H, t), 3,15-3,09 (4H, m), 3,06 (6H, s), 2,60 (4H, t), 2,54 (2H, t), 2,48-2,37 (2H, m), 2,05-1,91 (4H, m), 1,71-1,59 (2H, m).

Приклад 88

Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-диметиламіноацетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти

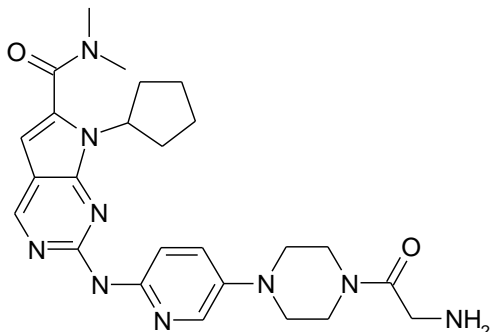


До розчину гідрохлориду диметиламіду 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (80 мг, 0,170 ммоль), N, N-диметилгліцину (18 мг, 0,170 ммоль) та діізопропілетиламіну (0,089 мл, 0,509 ммоль) в ДМФ (1 мл) додають TBTU ((О-бензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроній-тетрафторборат) (55 мг, 0,170 ммоль) та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 год. Додають метанол (0,5 мл) та реакційну суміш очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (градієнтний режим, 0-10 % 2М NH₃ в метанолі/дихлорметані) та отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-диметиламіноацетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти, який додатково очищують шляхом розтирання з ацетонітрилом та отримують у вигляді майже білої твердої речовини (69 мг, 78 %). МС (ІЕР) *m/z* 520,4 (M+H)⁺ (методика D).

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,75 (1H, s), 8,28-8,21 (1H, m), 8,01 (1H, d), 7,61-7,55 (1H, m), 6,65 (1H, s), 4,83-4,75 (1H, m), 4,22 (2H, s), 3,84 (2H, t), 3,64 (2H, t), 3,28-3,21 (4H, m), 3,18 (6H, s), 2,92 (6H, s), 2,60-2,50 (2H, m), 2,16-2,02 (4H, m), 1,80-1,70 (2H, m).

Приклад 12

5 Диметиламід 2-{5-[4-(2-аміноацетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



Шляхом повторення методик, описаних в прикладі 88, з гідрохлориду диметиламіду 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової
10 кислоти (150 мг, 0,318 ммоль) та N-BOC-гліцину (56 мг, 0,318 ммоль) отримують неочищений продукт, який очищують за допомогою хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю 0-7 % метанол/дихлорметан та отримують трет-бутиловий ефір (2-{4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоіл-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-піперазин-1-іл}-2-оксоетил)-карбаїнової кислоти, який використовують на наступній стадії без обробки.

15 За загальною методикою А з трет-бутилового ефіру (2-{4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоіл-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-піперазин-1-іл}-2-оксоетил)-карбаїнової кислоти отримують диметиламід 2-{5-[4-(2-аміноацетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді
20 блідо-жовтої твердої речовини (96 мг, 61 %) [після очищення за допомогою хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю 0-10 % (2M NH₃ в метанолі)/дихлорметан]. МС (ІЕР) m/z 492,3 (M+H)⁺ (методика В).

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,73 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 6,64 (1H, s), 4,82-4,73 (1H, m), 3,97 (2H, s), 3,88-3,78 (2H, m), 3,65 (2H, t), 3,28-3,19 (4H, m), 3,17 (6H, s), 2,55 (2H, d), 2,09 (4H, m), 1,82-1,69 (2H, m).

25 Бензиламінові аналоги

Загальна методика В (відновне амінування з використанням Na(OAc)₃BH)

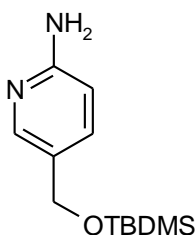
Диметиламід 7-циклопентил-2-(5-формілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (1 мол. екв.), амін (1,1 мол. екв.) розчиняють в дихлорметані (~ 30 об'ємів)
30 та перемішують до одержання прозорого розчину (у випадках, якщо джерелом аміну є його гідрохлорид, додають 1 мол. екв. Et₃N). За необхідності для полегшення розчинення та утворення іміну додають MeOH та/або 1 краплю оцтової кислоти. Потім до суміші додають Na(OAc)₃BH (1,5-2 мол. екв.) та перемішування продовжують при КТ (кімнатна температура) впродовж ще 16 год. Реакцію зупиняють водним розчином NaHCO₃ та продукт екстрагують дихлорметаном, етилацетатом або сумішшю CHCl₃/i-PrOH (2:1). Об'єднані органічні фракції
35 сушать (Na₂SO₄ або MgSO₄) фільтрують та розчинник випарюють. Неочищений продукт очищують за допомогою хроматографії на SiO₂.

Загальна методика С (відновне амінування з використанням NaCNBH₃ або NaBH₄)

Диметиламід 7-циклопентил-2-(5-формілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (1 мол. екв.) та амін (1-2 мол. екв.) розчиняють в суміші дихлоретан/ТГФ
40 (3:1) або в суміші MeOH/дихлорметан (40 об'ємів). Суміш перемішують при 20-40 °С впродовж 16 год., потім охолоджують до 0 °С, потім додають NaCNBH₃ або NaBH₄ (1,5-2 мол. екв.) та суміш перемішують при КТ впродовж 5 год. За необхідності для полегшення протікання реакції додають додаткову кількість MeOH та/або оцтової кислоти. Потім реакцію зупиняють водним розчином NaHCO₃ (10 мл) та продукт екстрагують діетиловим ефіром, дихлорметаном або
45 сумішшю CHCl₃/i-PrOH (1:1). Об'єднані органічні речовини сушать (MgSO₄), фільтрують та розчинник випарюють. Неочищений продукт очищують за допомогою хроматографії на SiO₂.

Приклад С

5-(трет-Бутилдиметилсиланілоксиметил)-піридин-2-іламін

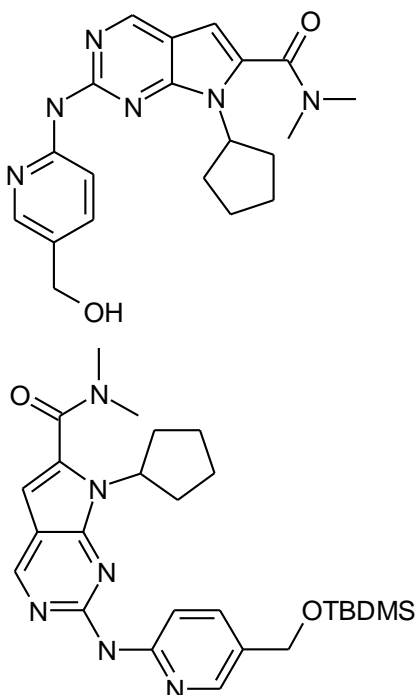


До розчину (6-хлор-3-піридинил)-метанолу (12,5 г, 87 ммоль) та імідазолу (7,2 г, 105 ммоль) в ТГФ (120 мл) додають розчин TBDMSCl (трет-бутилдиметилсилілхлорид) (15,8 г, 105 ммоль) в ТГФ (60 мл). Суміш перемішують при КТ впродовж 5 год. та потім концентрують у вакуумі до об'єму, рівного 1/4 вихідного. Потім суспензію піддають розподіленню між водою (60 мл) та EtOAc (60 мл). Органічний шар один раз промивають водою, один раз 5 % розчином KH_2PO_4 , один раз насиченим розчином NaHCO_3 та нарешті один раз сольовим розчином. Потім його сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють у вакуумі та отримують 5-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-2-хлорпіридин у вигляді безбарвної рідини (22,4 г, 83 %). МС (ІЕР) m/z 258,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

5-(трет-Бутилдиметилсиланілоксиметил)-2-хлорпіридин (5,58 г, 21,6 ммоль), БІНАФ (0,4 г, 0,64 ммоль) та бензофенонімін (4,7 г, 25,9 ммоль) розчиняють в толуолі (50 мл) та розчин дегазують азотом. Додають трет-бутоксид натрію (2,91 г, 30,3 ммоль) та $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,2 г, 0,22 ммоль) та розчин повторно дегазують. Суміш нагрівають при 80 °C впродовж 6 год. та потім їй дають охолотитися до КТ. Суміш розбавляють в 4 рази за допомогою Et_2O та потім розчин фільтрують. Випарювання розчинника у вакуумі забезпечує одержання неочищеного бензгідриліден-[5-(трет-бутилдиметил-силаніл-оксиметил)-піридин-2-іл]-аміну. Цей продукт розчиняють в MeOH (50 мл) та гідроксиламіні (2,85 мл 50 % водного розчину, 46,5 ммоль) та розчин перемішують при КТ впродовж 16 год. Суміш концентрують у вакуумі та потім залишок розчиняють у Et_2O (50 мл) та фільтрують. Фільтрат промивають сольовим розчином, сушать (MgSO_4) та потім розчинник випарюють у вакуумі. Неочищене червоне масло очищують за допомогою хроматографії на SiO_2 (градієнтний режим, від суміші петролейний ефір:EtOAc=8:1 до 100 % EtOAc) та отримують помаранчеве масло, яке кристалізується при розтиранні з гексаном. На завершення розчинник видаляють у вакуумі та отримують 5-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-піридин-2-іламін у вигляді помаранчевої твердої речовини (2,9 г, 56,1 %). МС (ІЕР) m/z 239,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Приклад 108

Диметиламід 7-циклопентил-2-(5-гідроксиметилпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



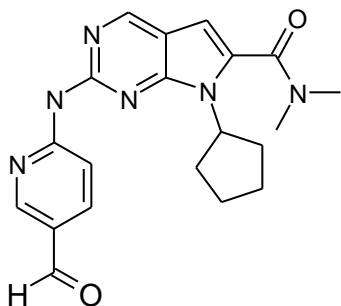
За методикою Бухвальда В з 5-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-піридин-2-іламіну (0,980 г, 4,098 ммоль) та диметиламід 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти отримують диметиламід 2-[5-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (1,136 г, 84 %) [після хроматографії на SiO_2 при елюванні сумішшю 0-5 % MeOH /дихлорметан]. МС (ІЕР) m/z 495,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Диметиламід 2-[5-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (0,1 г, 0,202 ммоль) розчиняють в сухому ТГФ (1 мл). По краплям додають ТБАФ (1М розчин в ТГФ) (0,303 мл, 0,303 ммоль), потім суміш перемішують при КТ впродовж 16 год. Потім розчинник випарюють та неочищений продукт очищують за допомогою хроматографії на SiO_2 (при елюванні сумішшю 0-10 % MeOH /дихлорметан) та отримують диметиламід 7-циклопентил-2-(5-гідроксиметилпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (60 мг, 78 %). МС (ІЕР) m/z 381,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) (методика В).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 8,77 (1H, s), 8,45 (1H, d), 8,25 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,81-4,75 (1H, m), 4,62 (2H, s), 3,18 (6H, s), 2,65-2,53 (2H, m), 2,11 (4H, d), 1,84-1,72 (2H, m).

Приклад 107

Диметиламід 7-циклопентил-2-(5-формілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



Методика з використанням MnO_2

Диметиламід 7-циклопентил-2-(5-гідроксиметилпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (4,49 г, 11,8 ммоль) розчиняють в дихлорметані (175 мл) та метанолі (75 мл). При постійному перемішуванні впродовж 48 год. 4 порціями додають активований MnO_2 85 % (51,1 г, 503 ммоль). Ще через 16 год. суміш фільтрують. Фільтрат нагрівають при 38 °С та 2 порціями впродовж 5 год. додають додаткову кількість MnO_2 (24 г, 236 ммоль). Після перемішування впродовж ще 12 год. суміш охолоджують та фільтрують. Концентрування у вакуумі забезпечує одержання твердої речовини, яку розтирають з MeOH (10 мл) та отримують диметиламід 7-циклопентил-2-(5-формілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (3,8 г, 85 %). МС (ІЕР) m/z 379,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) (методика В).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 10,47 (1H, s), 9,94 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,82 (1H, d), 8,49 (1H, d), 8,18 (1H, dd), 6,69 (1H, s), 4,83-4,73 (1H, m), 3,06 (6H, s), 2,48-2,38 (2H, m), 2,02 (4H, s), 1,68 (2H, d).

Методика з використанням періодинану Деса-Мартіна

Суспензію періодинану Деса-Мартіна (0,435 г, 1,06 ммоль) в дихлорметані (5 мл) та трет- BuOH (0,1 мл) перемішують при КТ впродовж 15 хвил. До цієї суміші впродовж 5 хвил. додають розчин диметиламід 7-циклопентил-2-(5-гідроксиметилпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (0,3 г, 0,79 ммоль) в суміші дихлорметан:ТГФ (5 мл:7 мл). Реакційну суміш перемішують при КТ впродовж 1 год., потім додають ефір (50 мл) та NaOH 1М (25 мл). Суміш енергійно перемішують впродовж 10 хвил. та потім фази розділяють. Водний шар піддають зворотній екстракції ефіром (25 мл). Об'єднані органічні фракції промивають водою, сольовим розчином, сушать (MgSO_4) фільтрують та розчинник випарюють та отримують диметиламід 7-циклопентил-2-(5-формілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (0,244 г, 82 %).

Приклад 75

Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-((3*S*, 5*R*)-3,5-диметилпіперазин-1-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти

За загальною методикою В з диметиламід 7-циклопентил-2-(5-формілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (150 мг, 0,396 ммоль) та трет-бутил-(2*R*, 6*S*)-2,6-диметилпіперазин-1-карбоксилату (93 мг, 0,436 ммоль) отримують трет-бутиловий ефір (2*S*, 6*R*)-4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-

ілметил]-2,6-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти (170 мг, 74 %) [після хроматографії на SiO₂ при елююванні сумішшю 0-10 % MeOH/дихлорметан]. МС (ІЕР) m/z 577,3 (M+H)⁺

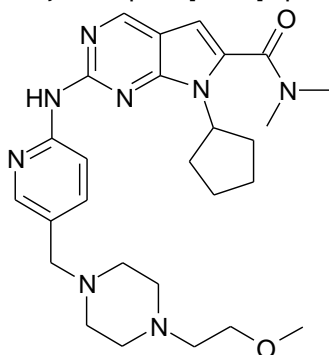
За загальною методикою А з трет-бутилового ефіру (2S, 6R)-4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-ілметил]-2,6-

диметилпіперазин-1-карбонової кислоти (170 мг, 0,295 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-((3S, 5R)-3,5-диметилпіперазин-1-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (128 мг, 91 %) [після хроматографії на SiO₂ при елююванні сумішшю 0-10 % (2M NH₃ в MeOH)/ДХМ]. МС (ІЕР) m/z 477,3 (M+H)⁺ (методика В).

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,78 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 6,66 (1H, s), 4,83-4,75 (1H, m), 3,61 (2H, s), 3,30-3,21 (2H, m), 3,18 (6H, s), 3,01 (2H, d), 2,65-2,52 (2H, m), 2,11 (4H, d), 1,98 (2H, t), 1,84-1,71 (2H, m), 1,24 (6H, d).

Приклад 77

Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-[4-(2-метоксиетил)-піперазин-1-ілметил]-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти

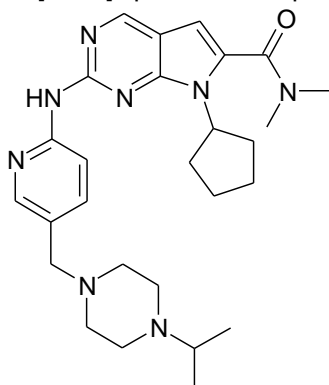


За загальною методикою В з диметиламідом 7-циклопентил-2-(5-формілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,264 ммоль) та 1-(2-метоксиетил)піперазину (42 мг, 0,291 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-[4-(2-метоксиетил)-піперазин-1-ілметил]-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 71 %) [після хроматографії на SiO₂ при елююванні сумішшю 0-10 % (2M NH₃ в MeOH)/дихлорметан]. МС (ІЕР) m/z 507,3 (M+H)⁺ (методика А).

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,21 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,74 (1H, m), 3,61-3,47 (4H, m), 3,35 (3H, s), 3,18 (6H, s), 2,81-2,41 (12H, m), 2,11 (4H, d), 1,77 (2H, d).

Приклад 62

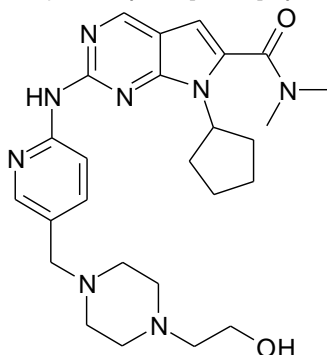
Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-[4-(ізопропілпіперазин-1-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



За загальною методикою В з диметиламідом 7-циклопентил-2-(5-формілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (150 мг, 0,396 ммоль) та N-ізопропілпіперазину (56 мг, 0,436 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-[4-(ізопропілпіперазин-1-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (103 мг, 53 %) [після хроматографії на SiO₂ при елююванні сумішшю 0-10 % (2M NH₃ в MeOH)/дихлорметан]. МС (ІЕР) m/z 491,3 (M+H)⁺ (методика А).

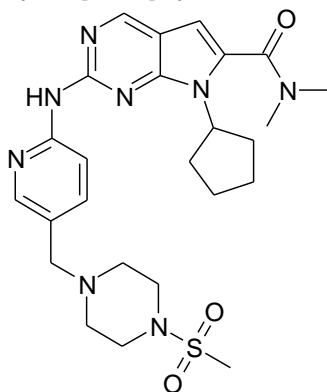
¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,78 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,84-4,77 (1H, m), 3,56 (2H, s), 3,33-3,28 (1H, m), 3,18 (6H, s), 2,78-2,49 (10H, m), 2,11 (4H, d), 1,78 (2H, d), 1,11 (6H, d).

Приклад 85
 Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гідроксиетил)-піперазин-1-ілметил]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



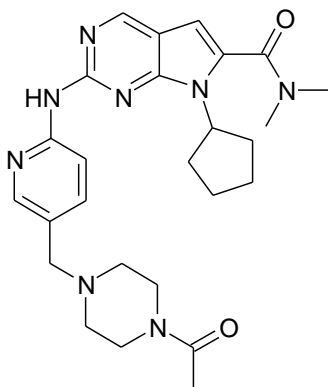
- 5 За загальною методикою В з диметиламід 7-циклопентил-2-(5-формілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (150 мг, 0,396 ммоль) та N-(2-гідроксиетил)піперазину (57 мг, 0,436 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гідроксиетил)-піперазин-1-ілметил]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді майже білої твердої речовини (78 мг, 40 %) [після хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю 0-10 % (2M NH₃ в MeOH)/ДХМ]. МС (ІЕР) *m/z* 493,3 (M+H)⁺ (методика А).
- 10 ¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,21 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,74 (1H, m), 3,69 (2H, t), 3,55 (2H, s), 3,18 (6H, s), 2,73-2,47 (12H, m), 2,11 (4H, d), 1,78 (2H, d).

- Приклад 34
- 15 Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-метансульфонілпіперазин-1-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



- 20 За загальною методикою В з диметиламід 7-циклопентил-2-(5-формілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (150 мг, 0,396 ммоль) та 1-метансульфонілпіперазину (72 мг, 0,436 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-метансульфонілпіперазин-1-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді майже білої твердої речовини (97 мг, 46 %) [після хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю 0-10 % (2M NH₃ в MeOH)/ДХМ]. МС (ІЕР) *m/z* 527,2 (M+H)⁺ (методика А).
- 25 ¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,80-4,75 (1H, m), 3,60 (2H, s), 3,30-3,25 (4H, m), 3,18 (6H, s), 2,86 (3H, s), 2,66-2,54 (6H, m), 2,11 (4H, d), 1,83-1,72 (2H, m).

Приклад 61
 Диметиламід 2-[5-(4-ацетилпіперазин-1-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти

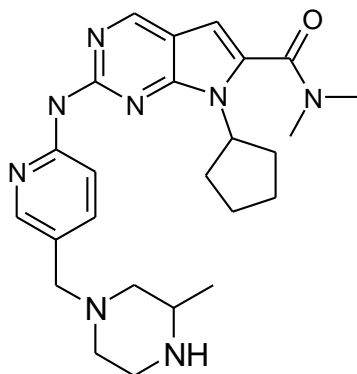


За загальною методикою В з диметиламід 7-циклопентил-2-(5-формілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (200 мг, 0,528 ммоль) та 1-ацетилпіперазину (75 мг, 0,581 ммоль) отримують диметиламід 2-[5-(4-ацетилпіперазин-1-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді майже білої твердої речовини (96 мг, 37 %) [після хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю 0-10 % (2М NH₃ в MeOH)/дихлорметан]. МС (ІЕР) *m/z* 491,2 (M+H)⁺ (методика А).

¹Н ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,84-4,74 (1H, m), 3,63 (2H, t), 3,57 (4H, d), 3,18 (6H, s), 2,65-2,44 (6H, m), 2,19-2,03 (7H, m), 1,78 (2H, d).

Приклад 54

Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(3-метилпіперазин-1-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



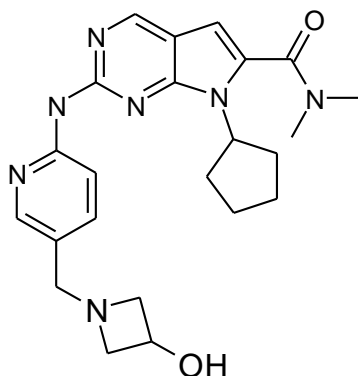
За загальною методикою С з диметиламід 7-циклопентил-2-(5-формілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (0,298 г, 0,788 ммоль) та трет-бутилового ефіру 2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти (0,316 г, 1,58 ммоль) отримують трет-бутиловий ефір 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-ілметил]-2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти у вигляді жовтуватого масла (0,341 г, 77 %) [після очищення за допомогою хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю 2-6 % MeOH/ДХМ]. МС (ІЕР) *m/z* 563,3 (M+H)⁺

За загальною методикою А з трет-бутилового ефіру 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-ілметил]-2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти (0,341 г, 0,606 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(3-метилпіперазин-1-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (70 мг, 25 %) [після хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю 0-10 % (2М NH₃ в MeOH)/дихлорметан]. МС (ІЕР) *m/z* 463,3 (M+H)⁺ (методика В).

¹Н ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,42 (1H, d), 8,21 (1H, s), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,82-4,73 (1H, m), 3,54 (2H, s), 3,18 (6H, s), 3,04-2,94 (1H, m), 2,94-2,76 (4H, m), 2,67-2,51 (2H, m), 2,20-2,01 (5H, m), 1,85-1,73 (3H, m), 1,08 (3H, d).

Приклад 10А

Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(3-гідроксизетидин-1-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти

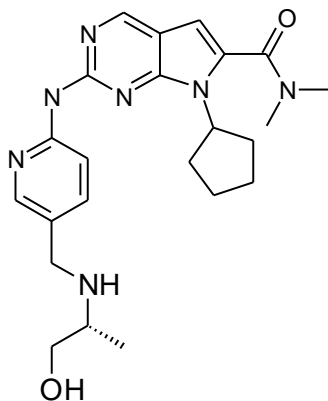


За загальною методикою В з диметиламідом 7-циклопентил-2-(5-формілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти та 3-гідроксiazетидинійхлориду (73 мг, 0,667 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(3-гідроксiazетидин-1-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,131 г, 47 %) [після хроматографії на SiO_2 при елюванні сумішшю 0-5 % (2М NH_3 в MeOH)/ДХМ]. МС (ІЕР) m/z 436,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (методика В).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 8,78 (1H, s), 8,59-8,41 (2H, m), 8,23 (1H, d), 7,65 (1H, dd), 6,47 (1H, s), 4,88-4,72 (1H, m), 4,55-4,42 (1H, m), 3,84-3,42 (4H, m), 3,17 (6H, s), 3,02 (2H, t), 2,68-2,53 (2H, m), 2,07 (4H, d), 1,73 (2H, d).

Приклад 66

Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-((*R*)-2-гідрокси-1-метилетиламіно)-метил]-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти

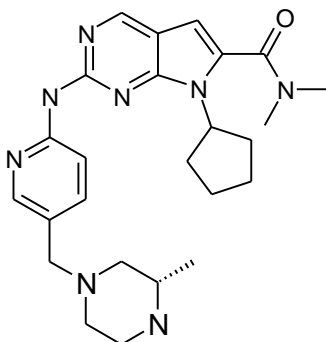


За загальною методикою С з диметиламідом 7-циклопентил-2-(5-формілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (50 мг, 0,132 ммоль) та (*R*)-2-амінопропан-1-олу (20 мг, 0,264 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-((*R*)-2-гідрокси-1-метилетиламіно)-метил]-піридин-2-іламіно-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (36 мг, 62 %). МС (ІЕР) m/z 438,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (методика В).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 8,75 (1H, s), 8,47 (1H, d), 8,28 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 6,47 (1H, s), 4,88-4,77 (1H, m), 3,90 (1H, d), 3,77 (1H, d), 3,67 (1H, dd), 3,36 (1H, dd), 3,18 (6H, s), 2,98-2,88 (1H, m), 2,67-2,53 (2H, m), 2,10 (4H, d), 1,75 (2H, d), 1,16 (3H, d).

Приклад 55

Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-((*S*)-3-метилпіперазин-1-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



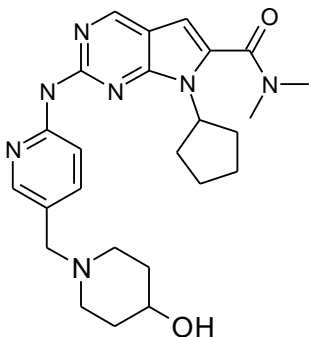
За загальною методикою С з диметиламідом 7-циклопентил-2-(5-формілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (3,8 г, 10,05 ммоль) та трет-бутилового ефіру (S)-2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти (5,03 г, 25,13 ммоль) отримують трет-бутиловий ефір (S)-4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-ілметил]-2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (2,45 г, 45 %) [після хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю 50 % EtOAc/петролейний ефір]. МС (ІЕР) *m/z* 563,3 (M+H)⁺

За загальною методикою А з трет-бутилового ефіру (S)-4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-ілметил]-2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти (2,45 г, 4,35 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-((S)-3-метилпіперазин-1-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (1,3 г, 65 %) [після хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю 5 % (2,0М NH₃ в MeOH)/дихлорметан]. МС (ІЕР) *m/z* 463,3 (M+H)⁺ (методика А).

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,42 (1H, d), 8,21 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,72 (1H, m), 3,54 (2H, s), 3,18 (6H, s), 3,03-2,92 (1H, m), 2,92-2,77 (4H, m), 2,67-2,51 (2H, m), 2,20-2,01 (5H, m), 1,86-1,70 (3H, m), 1,07 (3H, d).

Приклад 76

Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-гідроксипіперидин-1-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти

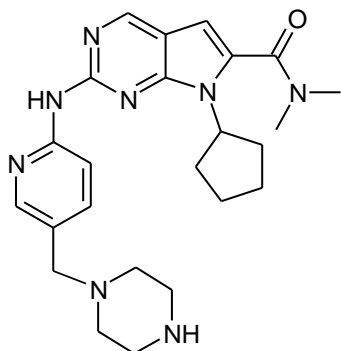


За загальною методикою В з диметиламідом 7-циклопентил-2-(5-формілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (0,2 г, 0,529 ммоль) та піперидин-4-олу (56 мг, 0,556 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-гідроксипіперидин-1-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (25 мг, 10 %) [після очищення за допомогою препаративної РХМС та наступного очищення за допомогою хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю 0-7 % (2 н. NH₃ в MeOH/EtOAc)]. МС (ІЕР) *m/z* 464,3 (M+H)⁺ (методика В).

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,42 (1H, d), 8,20 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,72 (1H, m), 3,72-3,60 (1H, m), 3,54 (2H, s), 3,18 (6H, s), 2,83 (2H, d), 2,67-2,50 (2H, m), 2,24 (2H, t), 2,11 (4H, d), 1,89 (2H, d), 1,77 (2H, d), 1,69-1,51 (2H, m).

Приклад 42

Диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілметилпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



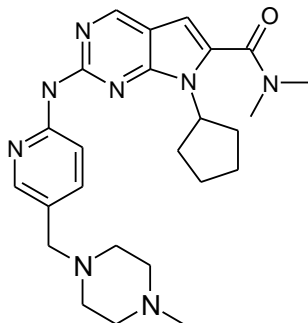
За загальною методикою В з диметиламід 7-циклопентил-2-(5-формілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (0,35 г, 0,926 ммоль) та трет-бутилового ефіру піперазин-1-карбонової кислоти (0,19 г, 1,02 ммоль) отримують трет-бутиловий ефір 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-ілметил]-піперазин-1-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (0,333 г, 60 %). Речовину використовують на наступній стадії без обробки. МС (ІЕР) m/z 549,3 ($M+H$)⁺

За загальною методикою А з трет-бутилового ефіру 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-ілметил]-піперазин-1-карбонової кислоти (0,333 г, 0,607 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілметилпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді білої порошкоподібної речовини (135 мг, 50 %) [після обробки за допомогою DOWEX 550A та наступного очищення за допомогою хроматографії на SiO₂, при елюванні сумішшю 0-12 % (2 н. NH₃ в MeOH)/дихлорметан]. МС (ІЕР) m/z 449,4 ($M+H$)⁺ (методика D).

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,78 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,21 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,72 (1H, m), 3,54 (2H, s), 3,18 (6H, s), 2,88 (4H, t), 2,79-2,35 (6H, m), 2,11 (4H, d), 1,78 (2H, d).

Приклад 43

Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-метилпіперазин-1-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти

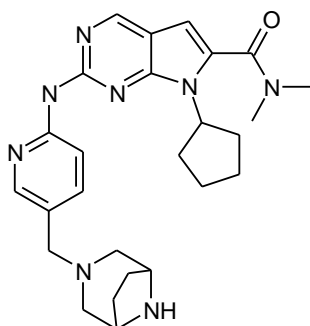


За загальною методикою В з диметиламід 7-циклопентил-2-(5-формілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (0,2 г, 0,529 ммоль) та N-метилпіперазину (58 мг, 0,582 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-метилпіперазин-1-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді майже білої твердої речовини (0,144 г, 60 %) [після очищення за допомогою хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю 2-5 % (2 н. NH₃ в MeOH)/дихлорметан]. МС (ІЕР) m/z 463,3 ($M+H$)⁺ (методика B).

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,78 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,21 (1H, s), 7,79 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,72 (1H, m), 3,56 (2H, s), 3,18 (6H, s), 2,98-2,35 (10H, m), 2,30 (3H, s), 2,11 (4H, d), 1,78 (2H, d).

Приклад 73

Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(3,8-дізабіцикло[3.2.1]окт-3-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



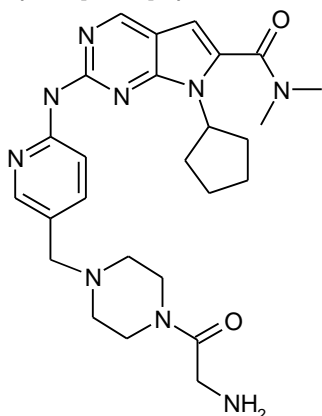
За загальною методикою В з диметиламідом 7-циклопентил-2-(5-формілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (0,153 г, 0,405 ммоль) та трет-бутилового ефіру 3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти (95 мг, 0,445 ммоль) отримують трет-бутиловий ефір 3-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-ілметил]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти у вигляді майже білої твердої речовини (0,186 г, 80 %) [після очищення за допомогою хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю 0-5 % MeOH/EtOAc]. МС (ІЕР) *m/z* 575,3 (M+H)⁺

За загальною методикою А з трет-бутилового ефіру 3-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-ілметил]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти (0,186 г, 0,324 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (0,105 г, 68 %) [після очищення за допомогою хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю 0-5 % (2M NH₃ в MeOH)/дихлорметан]. МС (ІЕР) *m/z* 475,3 (M+H)⁺ (методика В).

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,18 (1H, s), 7,76 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,72 (1H, m), 3,49 (2H, s), 3,42 (2H, s), 3,18 (6H, s), 2,68 (2H, dd), 2,64-2,50 (2H, m), 2,29 (2H, d), 2,23-2,01 (4H, m), 2,01-1,85 (2H, m), 1,77 (4H, d).

Приклад 65

Диметиламід 2-{5-[4-(2-аміноацетил)-піперазин-1-ілметил]-піридин-2-іламіно}-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти

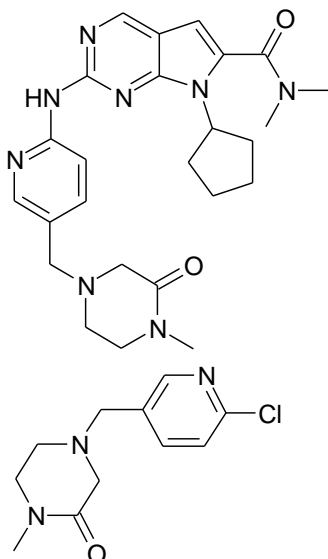


Шляхом повторення методик, описаних в прикладі 12, з диметиламідом 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілметилпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (0,108 г, 0,241 ммоль) та трет-бутоксикарбоніламінокарбонової кислоти (42 мг, 0,241 ммоль) отримують диметиламід 2-{5-[4-(2-аміноацетил)-піперазин-1-ілметил]-піридин-2-іламіно}-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (87 мг, 69 %). МС (ІЕР) *m/z* 506,3 (M+H)⁺ (методика В).

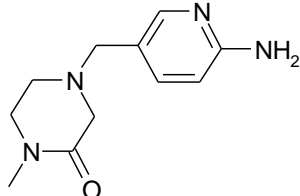
¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,78 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,22 (1H, s), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,72 (1H, m), 3,71-3,62 (2H, m), 3,58 (2H, s), 3,54-3,39 (4H, m), 3,18 (6H, s), 2,67-2,55 (2H, m), 2,55-2,41 (4H, m), 2,20-2,03 (4H, m), 1,86-1,68 (2H, m).

Приклад 60

Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-метил-3-оксопіперазин-1-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



- 5 За загальною методикою В з 6-хлорпіридин-3-карбальдегіду (500 мг, 3,532 ммоль) та 1-метилпіперазин-2-онгідрохлориду (559 мг, 3,709 ммоль) отримують 4-(6-хлорпіридин-3-ілметил)-1-метилпіперазин-2-он (712 мг, 84 %) [після хроматографії на SiO_2 при елюванні сумішшю 0-10 % MeOH /дихлорметан]. МС (ІЕР) m/z 240,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



- 10 Шляхом повторення методик, описаних в прикладі С, стадія 2 (за виключенням того, що проміжний бензгідриліден екстрагують за допомогою EtOAc), 4-(6-хлорпіридин-3-ілметил)-1-метилпіперазин-2-он (712 мг, 2,970 ммоль) отримують 4-(6-амінопіридин-3-ілметил)-1-метилпіперазин-2-он (31 мг, 28 %) [після хроматографії на SiO_2 при елюванні сумішшю 0-10 % (2М NH_3 в MeOH)/дихлорметан]. МС (ІЕР) m/z 221,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

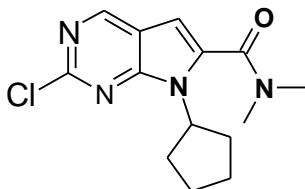
- 15 За методикою Бухвальда В з 4-(6-амінопіридин-3-ілметил)-1-метилпіперазин-2-ону (30 мг, 0,136 ммоль) та диметиламід 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (33 мг, 0,113 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-метил-3-оксопіперазин-1-ілметил)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (11 мг, 21 %) [після хроматографії на SiO_2 при елюванні сумішшю 1-10 % (2М NH_3 в MeOH)/ДХМ]. МС (ІЕР) m/z 477,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (методика В)

- 20 ¹Н ЯМР (400 МГц, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 8,78 (1H, s), 8,44 (1H, d), 8,23 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,76 (1H, m), 3,62 (2H, s), 3,40 (2H, t), 3,19-3,15 (8H, m), 2,97 (3H, s), 2,78 (2H, t), 2,64-2,53 (2H, m), 2,11 (4H, d), 1,77 (2H, d).

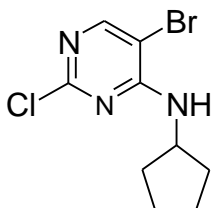
Серія диметильованих амідів

Загальна методика F

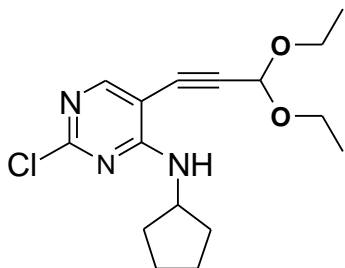
Диметиламід 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



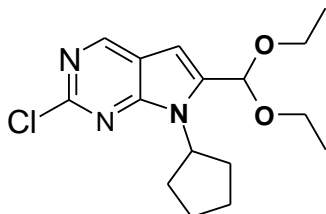
25



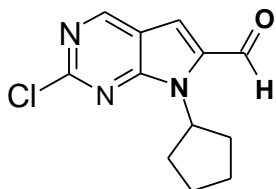
- У велику герметизовану пробірку додають 5-бром-2,4-дихлорпіримідин (3 г, 13,2 ммоль) в 100 мл EtOH. Потім до розчину при КТ додають циклопентиламін (1,95 мл, 19,75 ммоль) та N, N'-діізопропілетиламін (3,36 мл, 19,8 ммоль). Потім розчин перемішують КТ впродовж ночі. Розчинник випарюють та неочищену речовину очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (15 % етилацетат/85 %гексан) та отримують (5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-циклопентиламін у вигляді білої твердої речовини (3,25 г, 89 %). МС (ІЕР) m/z 278,4 (M+H)⁺



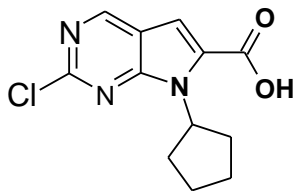
- Суміш (5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-циклопентиламіну (1 г, 3,6 ммоль), діетилацеталю пропіолового альдегіду (550 мг, 4,3 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (252 мг, 0,36 ммоль), CuI (70 мг, 0,36 ммоль), 20 мл Et₃N та 5 мл ДМФ дегазують та нагрівають при 100 °С. Через 13 год. розчинник видаляють та речовину пропускають через колонку з використанням градієнтного режиму від 5 % етилацетату в гептані до 10 % етилацетату в гептані. Продукт концентрують та отримують [2-хлор-5-(3,3-діетоксипроп-1-ініл)-піримідин-4-іл]-циклопентиламін (500 мг, 43 %). МС (ІЕР) m/z 324,5 (M+H)⁺



- До суміші [2-хлор-5-(3,3-діетоксипроп-1-ініл)-піримідин-4-іл]-циклопентиламіну (5,21 г, 16 ммоль) в ТГФ додають 1М тетра-н-бутиламонійфторид в ТГФ (ТБАФ) (97 мл, 97 ммоль) та нагрівають при 65 °С впродовж 2 год. Розчинник видаляють та речовину пропускають через колонку з використанням суміші гептан/етилацетат від 5 % до 15 % та отримують 2-хлор-7-циклопентил-6-діетоксиметил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин (4,26 г, 82 %). МС (ІЕР) m/z 324,5 (M+H)⁺

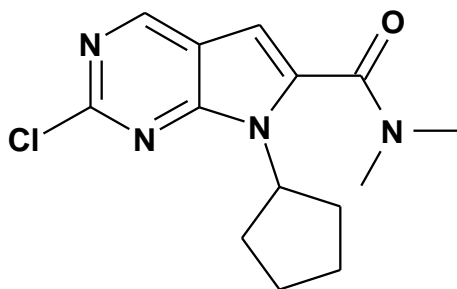


- До суміші 2-хлор-7-циклопентил-6-діетоксиметил-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (4,26 г, 13 ммоль) в діоксані додають концентровану HCl. Через 10 хвил. реакція закінчується, потім до суміші додають воду та потім її екстрагують етилацетатом. Розчинник видаляють та отримують коричневий неочищений продукт. Речовину пропускають через колонку з використанням суміші гептан/етилацетат (6:4) та отримують 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбальдегід (2,69 г, 82 %). МС (ІЕР) m/z 350,4 (M+H)⁺



- До суміші 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбальдегіду (2,69 г, 11 ммоль) в ДМФ додають оксон (7,2 г, 12 ммоль) та перемішують впродовж 6 год. Після закінчення реакції додають воду та жовта тверда речовина осаджується та отримують 2-хлор-7-

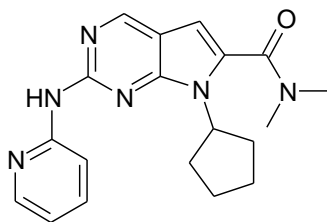
циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонову кислоту (2,69 г, 85 %). МС (ІЕР) m/z 266,4 (M+H)⁺



- 2-Хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонову кислоту (1,07 г, 4,03 ммоль), НВТУ (О-(бензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфат) (1,53 г, 4,03 ммоль) та діізопропілетиламін (2 мл, 12,1 ммоль) розчиняють в диметилформаміді (20 мл). Додають 2 М розчин диметиламіну у етанолі (2,4 мл, 4,8 ммоль) та для закінчення перетворення суміш перемішують впродовж 30 хвил. Реакційну суміш розводять етилацетатом та промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, водою, потім сольовим розчином. Органічну фазу сушать (Na₂SO₄), фільтрують та концентрують. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат:гептан) забезпечує одержання диметиламід 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (927 мг, 79 % вихід) МС (ІЕР) m/z 293,1 (M+H)⁺

Приклад 1

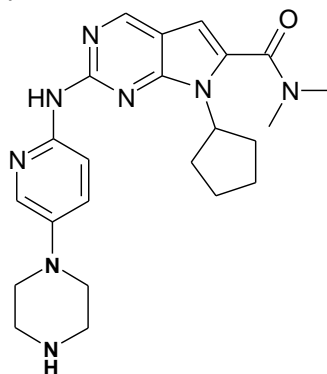
- Диметиламід 7-циклопентил-2-(піридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



- За методикою Бухвальда В з диметиламіду 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,34 ммоль) та піридин-2-іламіну (64 мг, 0,68 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-(піридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (350 мг, 84 %). МС (ІЕР) m/z 351,1 (M+H)⁺

Приклад 74

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



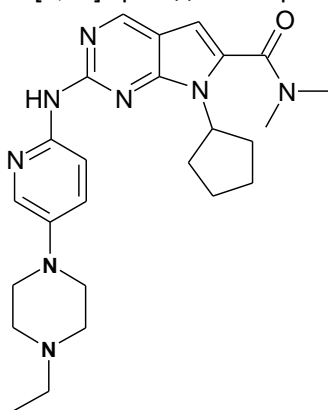
- За методикою Бухвальда В з наступним використанням загальної методики А з диметиламіду 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (300 мг, 1,02 ммоль) та 5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіну (314 мг, 1,13 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (142 мг, 36 %). МС (ІЕР) m/z 435,3 (M+H)⁺

Алкільовані аналоги

Загальна методика D

Приклад 78

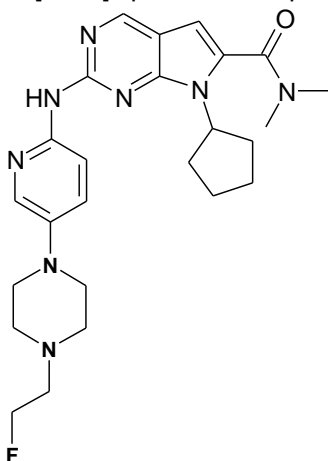
Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-етилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



- 5 До розчину диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,229 ммоль) в 20 мл ТГФ додають карбонат калію (100 мг, 0,689 ммоль), потім брометан (75 мг, 0,687 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 70 °С впродовж 18 год. Після хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю 0-10 % (2М NH₃ в MeOH)/дихлорметан отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-етилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (67 мг, 63 %). МС (ІЕР) m/z 463,3 (M+H)⁺
- 10

Приклад 86

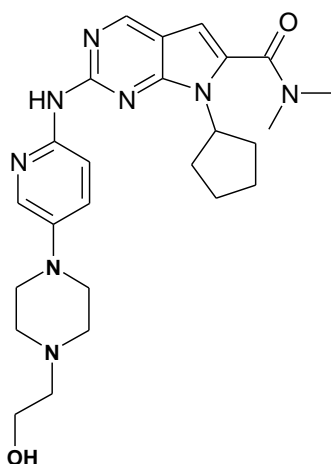
Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-фторетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



- 15 За загальною методикою D з диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,229 ммоль) та 1-бром-2-фторетану (88 мг, 0,687 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-фторетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (51 мг, 80 %). МС (ІЕР) m/z 481,3 (M+H)⁺
- 20

Приклад 26

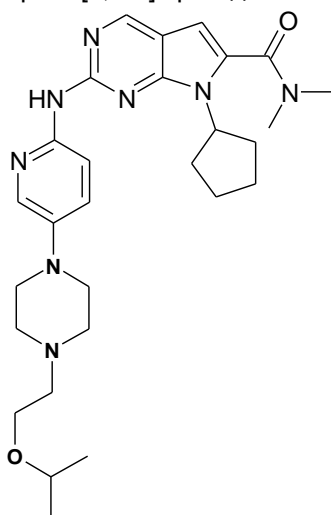
Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гідроксиетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



5 За загальною методикою D з диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (34 мг, 0,072 ммоль) та 2-брометанолу (9 мг, 0,216 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гідроксиетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (12 мг, 32 %). МС (ІЕР) m/z 479,3 (M+H)⁺

Приклад 95

Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-ізопропоксиетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



10

За загальною методикою D з диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,229 ммоль) та 2-(2-брометокси)пропану (200 мг, 0,252 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-ізопропоксиетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової

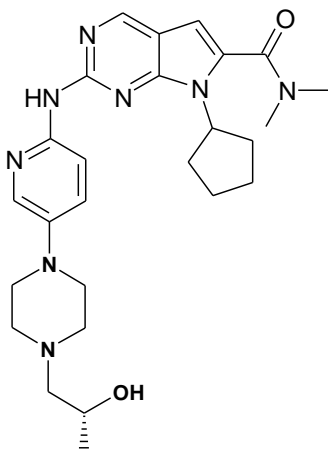
15

кислоти (103 мг, 86 %). МС (ІЕР) m/z 521,3 (M+H)⁺

Загальна методика E

Приклад 57

Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-((R)-2-гідроксипропіл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти

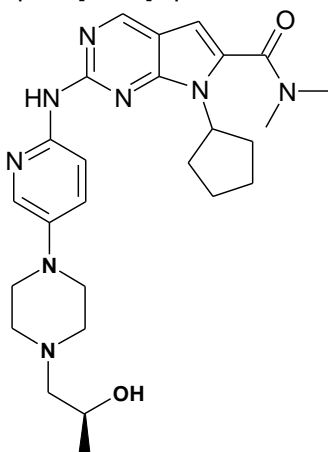


Розчин диметиламиду 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (55 мг, 0,123 ммоль) та (R)-2-метилоксирану (250 мг, 4,3 ммоль) в 5 мл етанолу нагрівають при 70 °C впродовж 18 год. Після хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю 0-10 % (2M NH₃ в MeOH)/дихлорметан отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-((R)-2-гідроксипропіл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (10 мг, 16 %). МС (ІЕР) m/z 493,3 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,70 (1H, s), 8,32 (1H, d), 7,96 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,28 (1H, d), 6,45 (1H, s), 5,32 (1H, s), 4,86-4,77 (1H, s), 3,85 (2H, t), 3,44 (2H, t), 3,18 (6H, s), 2,98 (3H, s), 2,62-2,59 (2H, m), 2,11-2,02 (3H, m); 1,74-1,63 (3H, m).

Приклад 56

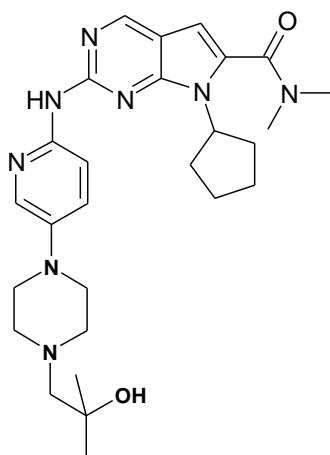
Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-((S)-2-гідроксипропіл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



За загальною методикою Е з диметиламиду 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (48 мг, 0,110 ммоль) та (S)-2-метилоксирану (121 мг, 0,22 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-((S)-2-гідроксипропіл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (10 мг, 16 %). МС (ІЕР) m/z 493,3 (M+H)⁺

Приклад 71

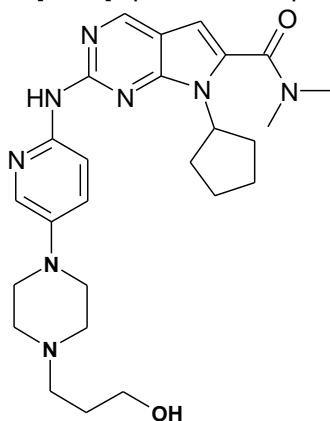
Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



За загальною методикою Е з диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (50 мг, 0,115 ммоль) та 2,2-диметилоксирану (72 мг, 0,805 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (17 мг, 29 %). МС (ІЕР) m/z 507,3 (M+H)⁺

Приклад 21

Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(3-гідроксипропіл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



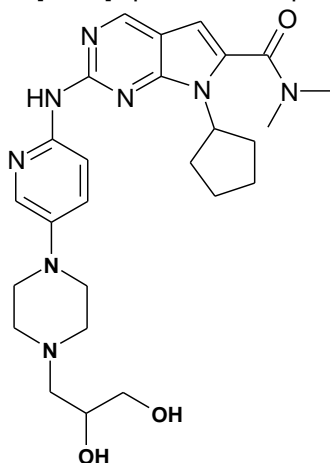
10

За загальною методикою D з диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,229 ммоль) та 3-бромпропан-1-олу (80 мг, 0,574 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (55 мг, 50 %). МС (ІЕР) m/z 493,3 (M+H)⁺

15

Приклад 44

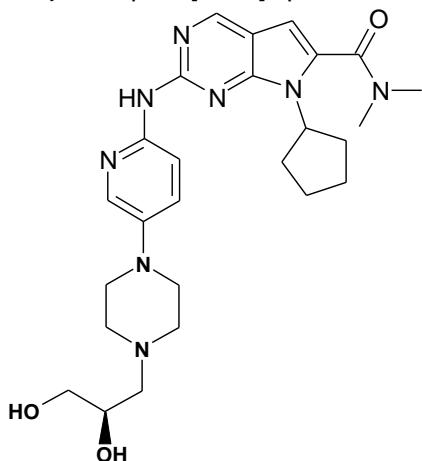
Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(3-гідроксипропіл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



- 5 За загальною методикою D з диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,229 ммоль) та 3-бромпропан-1,2-діолу (106 мг, 0,687 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (29 мг, 24 %). МС (ІЕР) m/z 509,3 (M+H)⁺

Приклад 46

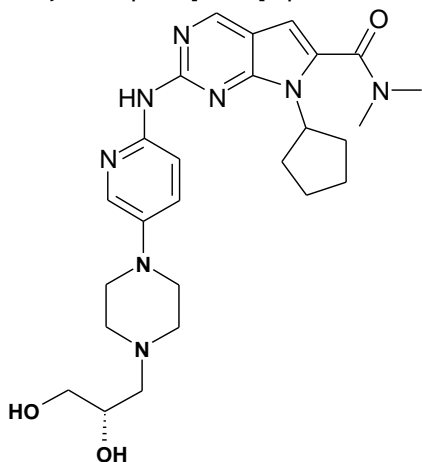
Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-((R)-2,3-дигідроксипропіл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



- 10 За загальною методикою D з диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,230 ммоль) та R-(+)-гліцидолу (51 мг, 0,691 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-((R)-2,3-дигідроксипропіл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (56 мг, 47 %). МС (ІЕР) m/z 509,3 (M+H)⁺

15 Приклад 29

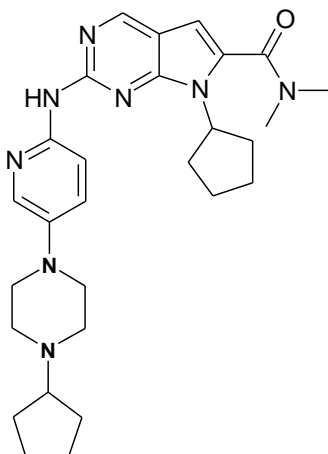
Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-((S)-2,3-дигідроксипропіл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



- 20 За загальною методикою E з диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,230 ммоль) та (S)-(+)-гліцидолу (51 мг, 0,691 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-((S)-2,3-дигідроксипропіл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (60 мг, 50 %). МС (ІЕР) m/z 509,3 (M+H)⁺

Приклад 79

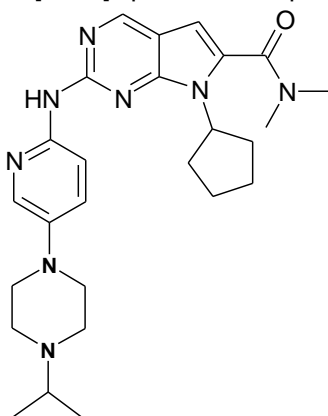
- 25 Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-циклопентилпіперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



За загальною методикою D з диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти (100 мг, 0,230 ммоль) та бромциклопентану (103 мг, 0,691 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти (85 мг, 71 %). МС (ІЕР) m/z 503,3 ($M+H$)⁺

Приклад 63

Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти



10

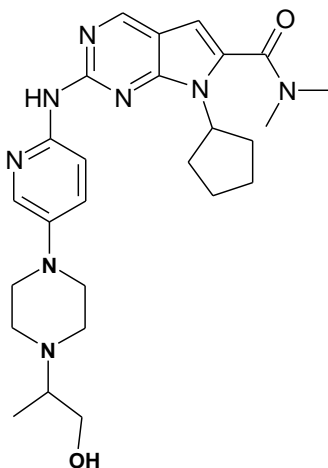
До розчину диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти (30 мг, 0,069 ммоль) в 10 мл дихлорметану додають 1 мл ацетону та $NaB(OAc)_3H$ (30 мг, 0,138 ммоль). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 18 год. Наступне очищення за допомогою препаративної РХМС забезпечує одержання диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти (20 мг, 61 %). МС (ІЕР) m/z 477,3 ($M+H$)⁺

15

Приклад 36

Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-[4-(2-гідрокси-1-метилетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти

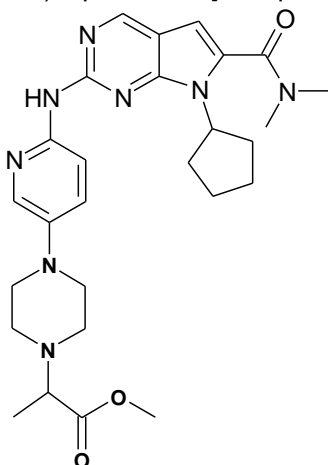
20



За загальною методикою D з диметиламідом 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,230 ммоль) та 2-бромпропан-1-олу (96 мг, 0,690 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гідрокси-1-метилетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (28 мг, 25 %). МС (ІЕР) m/z 493,4 ($M+H$)⁺

Приклад 101

Метилловий ефір 2-{4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-піперазин-1-іл}-пропіонової кислоти



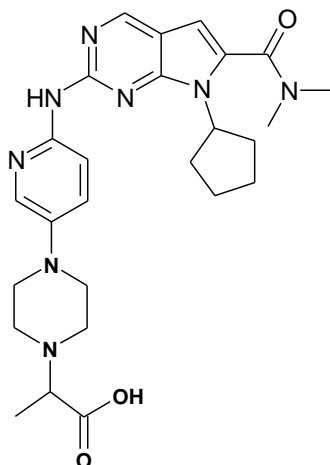
10

За загальною методикою D з диметиламідом 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,230 ммоль) та метилового ефіру 2-бромпропіонової кислоти (31 мл, 0,28 ммоль) отримують метилловий ефір 2-{4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-піперазин-1-іл}-пропіонової кислоти (46 мг, 39 %). МС (ІЕР) m/z 521,4 ($M+H$)⁺

15

Приклад 103

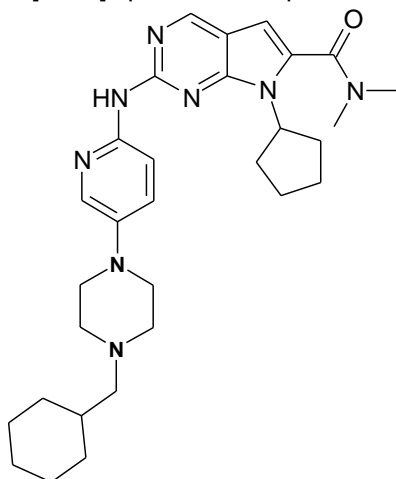
2-{4-[6-(7-Циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-піперазин-1-іл}-пропіонова кислота



До розчину метилового ефіру 2-{4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-піперазин-1-іл}-пропіонової кислоти (250 мг, 0,48 ммоль) в 10 мл ТГФ додають розчин LiOH (19 мг, 48 ммоль) в 10 мл H₂O. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 18 год. отриману суміш концентрують та розбавляють за допомогою H₂O та 1 н. розчином HCl значення рН доводять до 6. Суміш промивають дихлорметаном, потім тверді речовини, що осіли, збирають та отримують 2-{4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-піперазин-1-іл}-пропіонову кислоту (225 мг, 94 %). МС (ІЕР) m/z 507,3 (M+H)⁺

Приклад 69

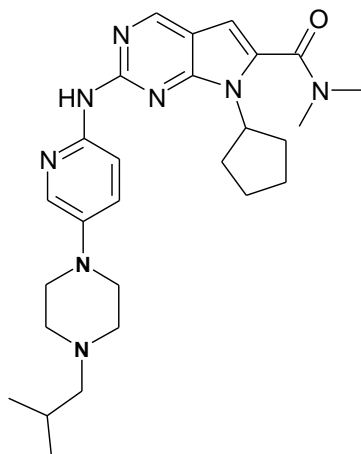
Диметиламід 2-[5-(4-циклогексилметилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



За загальною методикою D з диметиламиду 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,230 ммоль) та бромметилциклогексану (122 мг, 0,690 ммоль) отримують диметиламід 2-[5-(4-циклогексилметилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (75 мг, 63 %). МС (ІЕР) m/z 531,4 (M+H)⁺

Приклад 92

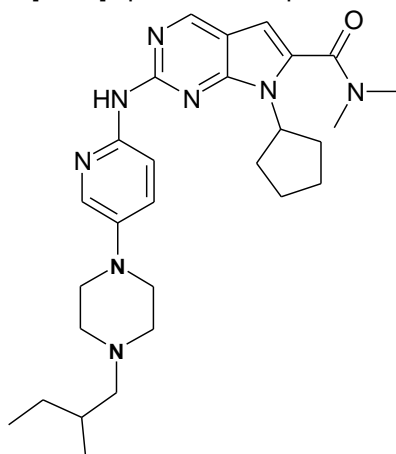
Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-ізобутилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



За загальною методикою D з диметиламиду 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,230 ммоль) та 1-бром-2-метилпропану (94 мг, 0,690 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-ізобутилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (45 мг, 41 %). МС (ІЕР) m/z 491,3 ($M+H$)⁺

Приклад 99

Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-метилбутил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



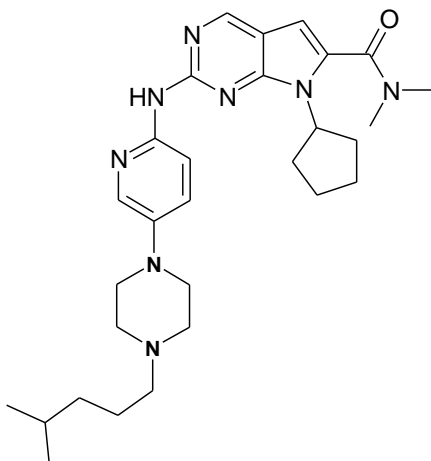
10

За загальною методикою D з диметиламиду 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,230 ммоль) та 1-бром-2-метилбутану (103 мг, 0,690 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-метилбутил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (50 мг, 42 %). МС (ІЕР) m/z 505,3 ($M+H$)⁺

15

Приклад 68

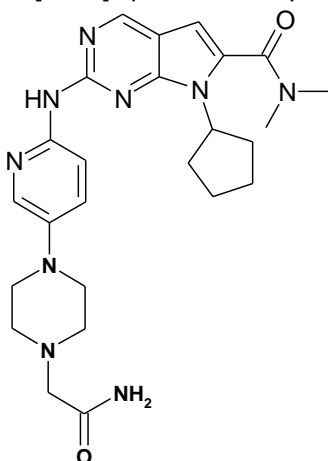
Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(4-метилпентил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



За загальною методикою D з диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,230 ммоль) та 1-бром-4-метилпентану (103 мг, 0,690 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-[4-(4-метилпентил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (50 мг, 42 %). МС (ІЕР) m/z 519,4 (M+H)⁺

Приклад 10

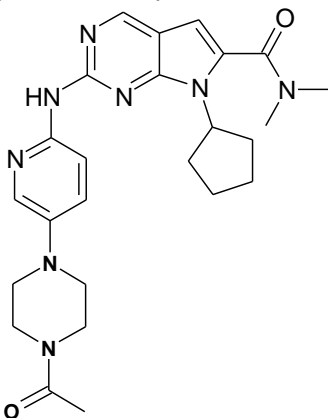
Диметиламід 2-[5-(4-карбамоїлметилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



За загальною методикою Д з диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,230 ммоль) та 2-бромацетаміду (95 мг, 0,690 ммоль) отримують диметиламід 2-[5-(4-карбамоїлметилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (50 мг, 45 %). МС (ЕР) m/z 492,4 (M+H)⁺

Приклад 7

Диметиламід 2-[5-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбоної кислоти

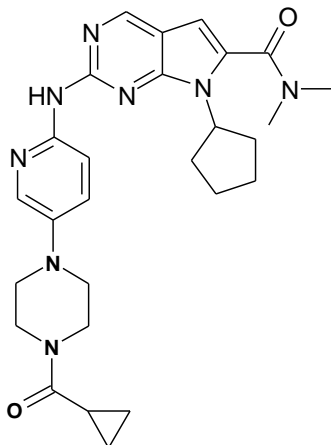


Диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (30 мг, 0,230 ммоль) розчиняють в 5 мл дихлорметану. Додають 0,5 мл оцтового ангідриду. Через 10 хвил. реакція закінчується та розтирання суміші з ацетонітрилом забезпечує одержання диметиламіду 2-[5-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (30 мг, 91 %). МС (ІЕР) m/z 477,3 (M+H)⁺

Загальна методика G

Приклад 27

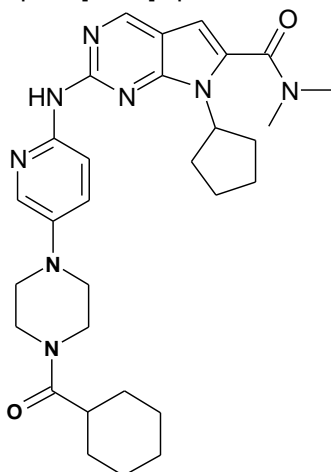
Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-циклопропанкарбонілпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



До розчину диметиламіду 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,230 ммоль) та циклопропанкарбонілхлориду (22 мл, 0,690 ммоль) в 5 мл CH₂Cl₂ додають розчин Et₃N (64 мл, 0,459 ммоль) та перемішують при КТ впродовж 18 год. Отриману суміш концентрують та розводять насиченим розчином NaHCO₃ та екстрагують етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні речовини сушать над Na₂CO₃ та після препаративної ВЕРХ отримують диметиламід 2-[5-(4-карбаомілметилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (81 мг, 68 %). МС (ІЕР) m/z 503,3 (M+H)⁺

Приклад 23

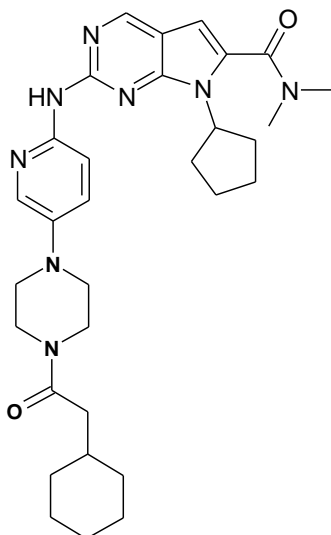
Диметиламід 2-[5-(4-циклогексанкарбонілпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



За загальною методикою G з диметиламіду 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,230 ммоль) та циклогексанкарбонілхлориду (37 мг, 0,690 ммоль) отримують диметиламід 2-[5-(4-циклогексанкарбонілпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (63 мг, 49 %). МС (ІЕР) m/z 545,3 (M+H)⁺

Приклад 90

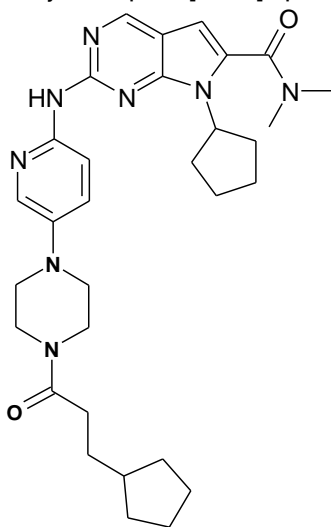
Диметиламід 2-[5-[4-(2-циклогексилацетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



- 5 За загальною методикою G з диметиламідом 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,230 ммоль) та циклогексилацетилхлориду (39 мл, 0,690 ммоль) отримують диметиламід 2-{5-[4-(2-циклогексилацетил)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7-циклопентил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (61 мг, 47 %). МС (ІЕР) m/z 559,4 ($M+H$)⁺

Приклад 91

Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(3-циклопентилпропіоніл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти

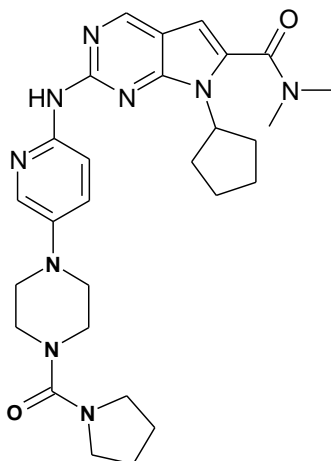


10

- 15 За загальною методикою G з диметиламідом 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,230 ммоль) та 3-циклопентилпропіонілхлориду (39 мл, 0,690 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(3-циклопентилпропіоніл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (57 мг, 44 %). МС (ІЕР) m/z 559,4 ($M+H$)⁺

Приклад 22

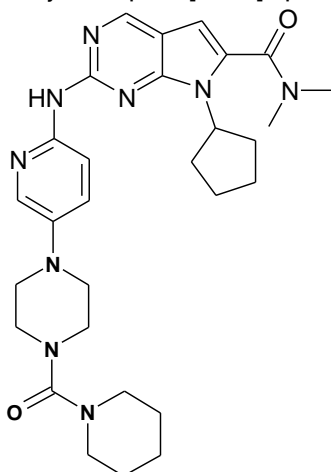
Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(піролідин-1-карбоніл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



- 5 За загальною методикою G з диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,230 ммоль) та піролідін-1-карбонілхлориду (25 мл, 0,690 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(піролідін-1-карбоніл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (84 мг, 70 %). МС (ІЕР) m/z 532,3 ($M+H$)⁺

Приклад 94

Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(піперидин-1-карбоніл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти

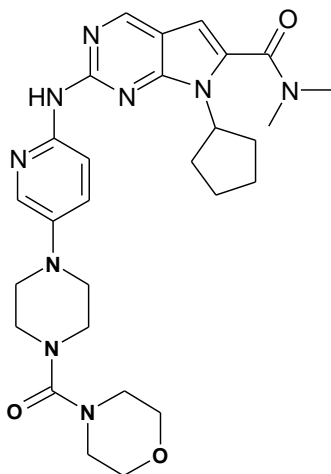


10

- 15 За загальною методикою G з диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,230 ммоль) та піперидин-1-карбонілброміду (32 мл, 0,690 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(піперидин-1-карбоніл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (83 мг, 64 %). МС (ІЕР) m/z 546,3 ($M+H$)⁺

Приклад 38

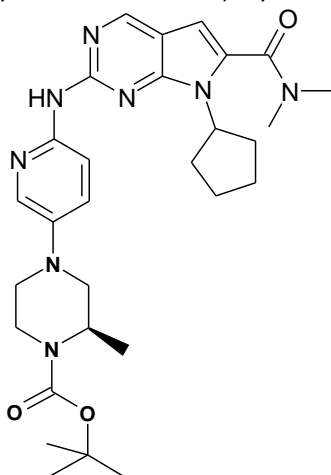
Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(морфолін-4-карбоніл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



- 5 За загальною методикою G з диметиламідом 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,230 ммоль) та морфолін-4-карбонілхлориду (38 мг, 0,690 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(морфолін-4-карбоніл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (80 мг, 62 %). МС (ІЕР) m/z 548,3 ($M+H$)⁺

Приклад 30

трет-Бутиловий ефір (R)-4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти

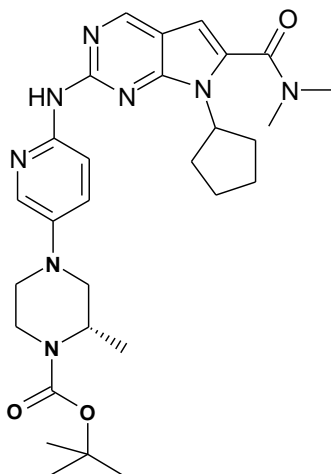


10

- 15 За методикою Бухвальда В з диметиламідом 2-хлор-7-циклопентил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (200 мг, 0,200 ммоль) та трет-бутилового ефіру (R)-2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти (200 мг, 0,682 ммоль) отримують трет-бутиловий ефір (R)-4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти (131 мг, 35 %). МС (ІЕР) m/z 549,5 ($M+H$)⁺

Приклад 31

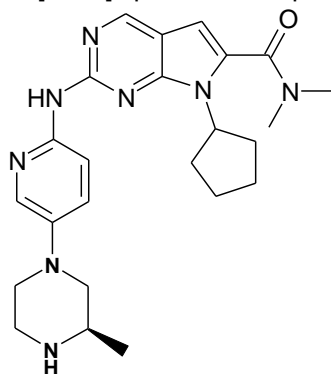
трет-Бутиловий ефір (S)-4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти



- 5 За методикою Бухвальда В з диметиламідом 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (200 мг, 0,200 ммоль) та трет-бутилового ефіру (S)-2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти (200 мг, 0,682 ммоль) отримують трет-бутиловий ефір (S)-4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти (157 мг, 42 %). МС (ІЕР) m/z 549,5 ($M+H$)⁺

Приклад 16

Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



10

За загальною методикою А з трет-бутилового ефіру (R)-4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти (131 мг, 0,200 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (55 мг, 50 %). МС (ІЕР) m/z 449,3 ($M+H$)⁺

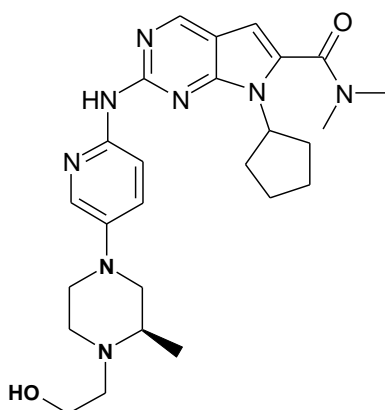
15

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,71 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,03 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,36 (1H, d), 6,46 (1H, s), 4,84-4,80 (1H, m), 3,46 (3H, d), 3,18 (6H, s), 3,14-3,05 (2H, m), 2,82-2,75 (1H, m), 2,60-2,55 (3H, m), 2,47-2,41 (1H, m), 2,10-2,04 (4H, m), 1,94-1,67 (4H, m).

Приклад 81

20

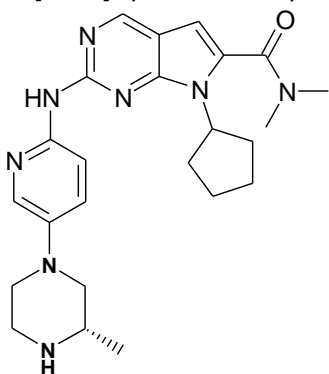
Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-[(R)-4-(2-гідроксиетил)-3-метил-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



- 5 За загальною методикою D з диметиламідом 7-циклопентил-2-[5-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (43 мг, 0,095 ммоль) та 2-брометанолу (13 мг, 0,105 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-((R)-4-(2-гідроксиетил)-3-метилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (32 мг, 68 %). МС (ІЕР) m/z 493,3 ($M+H$)⁺

Приклад 17

Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-((S)-3-метилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти

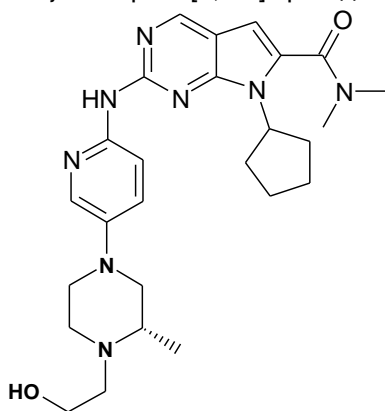


10

- 15 За загальною методикою А з трет-бутилового ефіру (S)-4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти (145 мг, 0,200 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-((S)-3-метилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (86 мг, 72 %). МС (ІЕР) m/z 449,3 ($M+H$)⁺

Приклад 82

Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-((S)-4-(2-гідроксиетил)-3-метилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



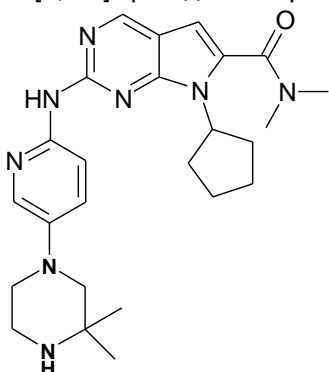
20

- За загальною методикою D з диметиламідом 7-циклопентил-2-[5-((S)-3-метилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (74 мг, 0,17 ммоль) та 2-брометанолу (23 мг, 0,18 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-((S)-4-(2-

гідроксиетил)-3-метилпіперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (34 мг, 42 %). МС (ІЕР) m/z 493,3 (M+H)⁺

Приклад 72

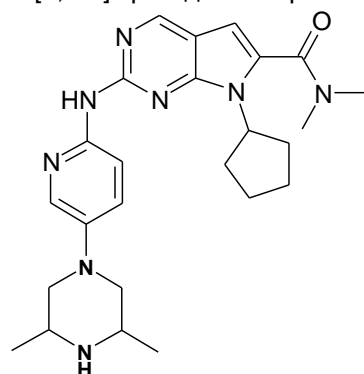
5 Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



10 За методикою Бухвальда В з диметиламідом 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (50 мг, 0,17 ммоль) та трет-бутилового ефіру 4-(6-амінопіридин-3-іл)-2,2-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти (58 мг, 0,15 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (20 мг, 25 %). МС (ІЕР) m/z 463,3 (M+H)⁺

Приклад 24

Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти

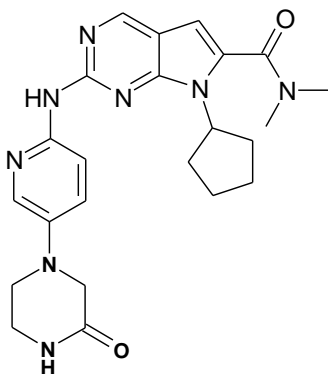


15 За загальною методикою А з трет-бутилового ефіру 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-2,6-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти (150 мг, 0,27 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (70 мг, 58 %). МС (ІЕР) m/z 463,3 (M+H)⁺

20 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,33 (1H, s), 8,76 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,98 (1H, s), 7,43, (1H, d), 6,61 (1H, s), 4,76-4,72 (1H, m), 3,50-3,48 (2H, m), 3,08-3,05 (3H, m), 2,89-2,86 (2H, m), 2,50 (12H, s), 2,48-2,43 (2H, m), 2,14-2,05 (2H, m), 2,00-1,90 (2H, m), 1,70-1,60 (1H, m).

Приклад 4

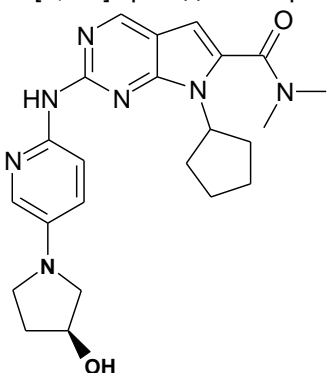
25 Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(3-оксопіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



5 За методикою Бухвальда В з диметиламідом 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,34 ммоль) та 4-(6-амінопіридин-3-іл)-піперазин-2-ону (111 мг, 0,578 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(3-оксопіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (35 мг, 35 %). МС (ІЕР) m/z 449,2 ($M+H$)⁺

Приклад 39

Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-((*S*)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти

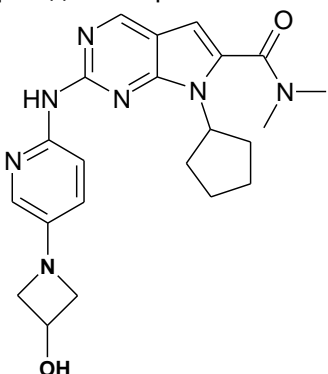


10

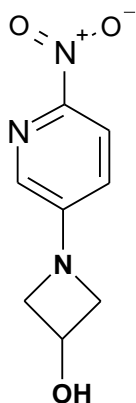
15 За методикою Бухвальда В з диметиламідом 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (101 мг, 0,35 ммоль) та *N*-{(Е)-2-[(*S*)-3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)піролідін-1-іл]-вініл}-акриламідину (153 мг, 0,52 ммоль) після видалення захисної групи за допомогою ТБАФ отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-((*S*)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (98 мг, 65 %). МС (ІЕР) m/z 436,3 ($M+H$)⁺

Приклад 32

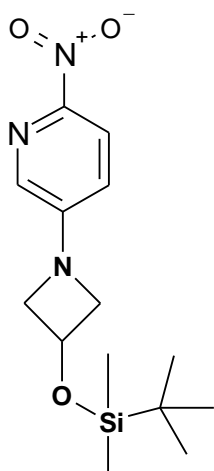
Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(3-гідроксизетидин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



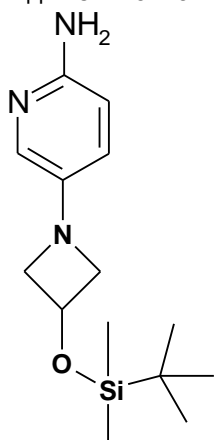
20



- 5 До розчину 5-бром-2-нітропіридину (0,54 г, 2,66 ммоль), азетидин-3-олгідрохлориду (0,46 г, 4,17 ммоль) та тетрабутиламоніййодиду (0,103 г, 0,278 ммоль) в 6 мл ДМСО додають карбонат калію (1,06 г, 7,68 ммоль). Отриману суміш нагрівають при 80 °С впродовж 3 год. Суміш виливають в суміш етилацетат/розчин NaHCO_3 . Екстрагують етилацетатом (2×250 мл). Органічний шар промивають сольовим розчином та сушать над Na_2SO_4 . Концентрують та отримують 1-(6-нітропіридин-3-іл)-азетидин-3-ол (153 мг, 29 %). МС (ІЕР) m/z 240,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



- 10 До розчину 1-(6-нітропіридин-3-іл)-азетидин-3-олу (154 мг, 0,779 ммоль) в 2 мл ДМФ додають Et_3N (0,2 мл, 0,15 ммоль) та TBDMSCl (117 мг, 0,776 ммоль). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 год. Виливають в суміш $\text{EtOAc}/\text{NaHCO}_3$. Водний шар екстрагують етилацетатом (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 . Концентрують та отримують 5-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-азетидин-1-іл]-2-нітропіридин (175 мг, 73 %).



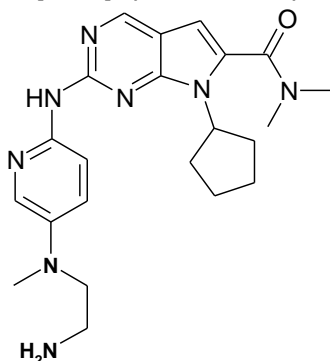
- 15 До суспензії 5-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-азетидин-1-іл]-2-нітропіридину (124 мг, 0,401 ммоль) в 5 мл етанолу додають порошкоподібне залізо (206 мг, 3,68 ммоль), потім 2 мл розчину NH_4Cl . Отриману суміш нагрівають при 80 °С впродовж 3 год. та фільтрують через целіт та концентрують. Отриману темну тверду речовину піддають розподіленню між

етилацетатом та водою. Водну фазу екстрагують етилацетатом (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄ та концентрують та отримують 5-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-азетидин-1-іл]-піридин-2-іламін (105 мг, 94 %).

За методикою Бухвальда В з диметиламідом 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (120 мг, 0,411 ммоль) та N-{(E)-2-[(S)-3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-піролідин-1-іл]-вініл}-акриламідину (112 мг, 0,401 ммоль) після видалення захисної групи за допомогою 2 мл ТБАФ отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(3-гідроксиазетидин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (18 мг, 46 %). МС (ІЕР) *m/z* 422,5 (M+H)⁺

Приклад 59

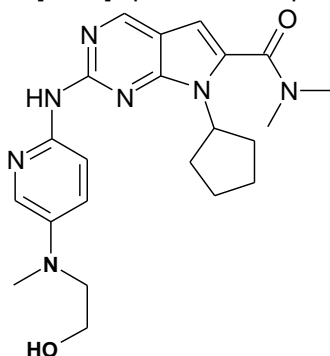
Диметиламід 2-{5-[(2-аміноетил)-метиламіно]-піридин-2-іламіно}-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



За методикою Бухвальда В з диметиламідом 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (200 мг, 0,68 ммоль) та трет-бутилового ефіру {2-[(6-амінопіридин-3-іл)-метиламіно]-етил}-карбамінової кислоти (200 мг, 0,75 ммоль) після видалення захисної групи за загальною методикою А отримують диметиламід 2-{5-[(2-аміноетил)-метиламіно]-піридин-2-іламіно}-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 34 %). МС (ІЕР) *m/z* 423,4 (M+H)⁺

Приклад 83

Диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[(2-гідроксиетил)-метиламіно]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти

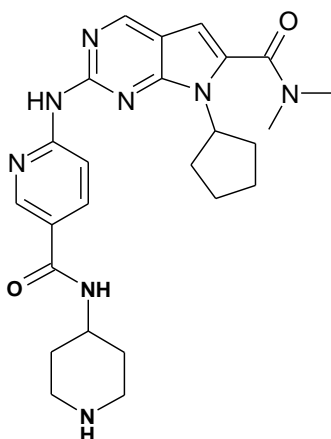


За методикою Бухвальда В з диметиламідом 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (25 мг, 0,85 ммоль) та [2-(трет-бутилдиметил-силанілокси)-етил]-метиламіну (27 мг, 0,094 ммоль) після видалення захисної групи за допомогою 0,6 мл ТБАФ в 2 мл ТГФ отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[(2-гідроксиетил)-метиламіно]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (18 мг, 72 %). МС (ІЕР) *m/z* 424,2 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,78 (1H, s), 8,59-8,41 (2H, m), 8,23 (1H, d), 7,65 (1H, dd), 6,47 (1H, s), 4,88-4,72 (1H, m), 4,55-4,42 (1H, m), 3,84-3,42 (4H, m), 3,17 (6H, s), 3,02 (2H, t), 2,68-2,53 (2H, m), 2,07 (4H, d), 1,73 (2H, d).

Приклад 3

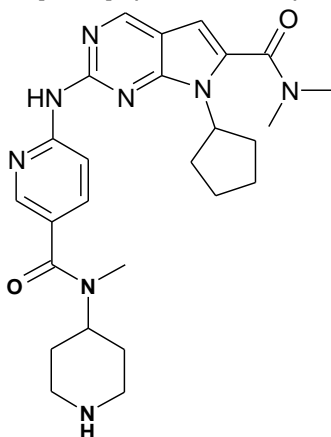
Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(піперидин-4-ілкарбамоїл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



За методикою Бухвальда В з диметиламід 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (25 мг, 0,85 ммоль) та трет-бутилового ефіру 4-[(6-амінопіридин-3-карбоніл)-аміно]-піперидин-1-карбонової кислоти (27 мг, 0,094 ммоль) після видалення захисної групи за допомогою 0,6 мл ТБАФ в 2 мл ТГФ отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(піперидин-4-ілкарбамоїл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (18 мг, 72 %). МС (ІЕР) m/z 424,2 (M+H)⁺

Приклад 53

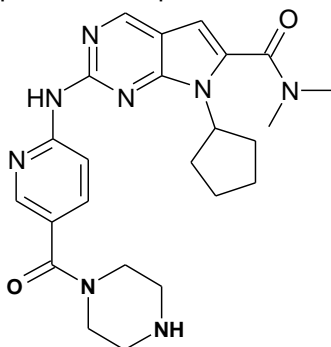
10 Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



15 За методикою Бухвальда В з диметиламід 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (170 мг, 0,58 ммоль) та трет-бутилового ефіру 4-[(6-амінопіридин-3-карбоніл)-метиламіно]-піперидин-1-карбонової кислоти (292 мг, 0,87 ммоль) після видалення захисної групи за загальною методикою А отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (46 мг, 16 %). МС (ЕР) m/z 491,3 (M+H)⁺

Приклад 49

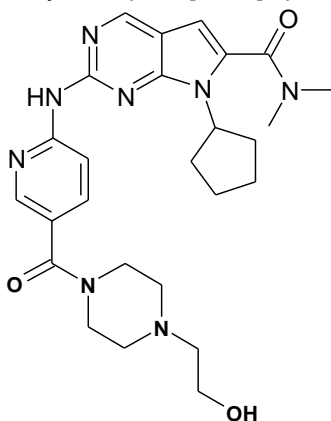
20 Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(піперазин-1-карбоніл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



За методикою Бухвальда В з диметиламід 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (205 мг, 0,7 ммоль) та трет-бутилового ефіру 4-(6-амінопіридин-3-карбоніл)-піперазин-1-карбонової кислоти (236 мг, 0,8 ммоль) після видалення захисної групи за загальною методикою А отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(піперазин-1-карбоніл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (13 мг, 41 %). МС (ІЕР) m/z 463,3 ($M+H$)⁺

Приклад 96

Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-(2-гідроксиетил)-піперазин-1-карбоніл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



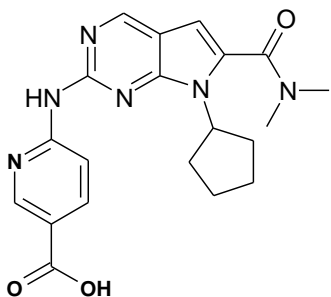
10

За загальною методикою D з диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(піперазин-1-карбоніл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (200 мг, 0,43 ммоль) та 2-брометанолу (37 мг, 0,52 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-(2-гідроксиетил)-піперазин-1-карбоніл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 48 %). МС (ІЕР) m/z 478,3 ($M+H$)⁺

15

Приклад D

6-(7-Циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-нікотинова кислота



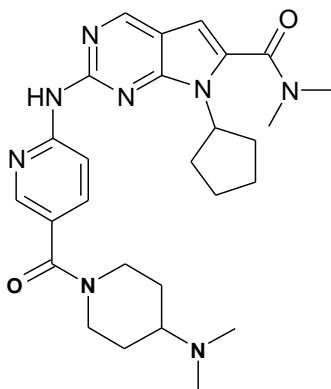
20

За загальною методикою D з диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(піперазин-1-карбоніл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (2 г, 6,83 ммоль) та метилового ефіру 6-амінонікотинової кислоти (1,15 г, 7,51 ммоль) після обробки за допомогою LiOH (1 г, 25 ммоль) в 320 мл суміші ТГФ/Н₂О отримують 6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-нікотинову кислоту (1,2 г, 55 %). МС (ІЕР) m/z 395,3 ($M+H$)⁺

25

Приклад 50

Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-диметиламінопіридин-1-карбоніл)-піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти

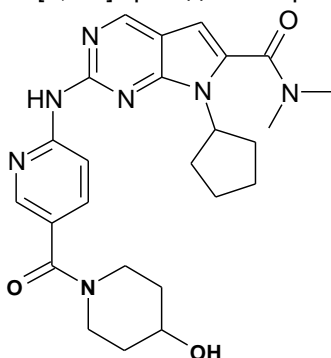


До розчину 6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-нікотинової кислоти (100 мг, 0,25 ммоль) (приклад D) в 3 мл ДМФ додають диметилпіперидин-4-іламін (33 мг, 0,25 ммоль), HBTU (140 мг, 0,38 ммоль) та ДІПЕА (0,088 мл, 0,51 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 48 год. отриману суміш концентрують та розводять насиченим розчином NaHCO_3 та екстрагують етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні речовини сушать над Na_2CO_3 та концентрують та отримують червонуватий залишок. Після препаративної ВЕРХ отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-диметиламінопіперидин-1-карбоніл)-піридин-2-іламіно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової

кислоти (60 мг, 46 %). МС (ІЕР) m/z 505,5 ($\text{M}+\text{H}^+$)
 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 9,97 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,34 (1H, d), 7,83 (1H, d), 6,65 (1H, s), 4,80-4,72 (1H, m), 4,06-4,00 (1H, s), 3,06 (6H, s), 2,48-2,40 (2H, m), 2,39-2,30 (2H, m), 2,18 (6H, s), 2,05-1,95 (5H, m), 1,82-1,70 (2H, m), 1,69-1,60 (2H, m), 1,41-1,32 (2H, m), 1,19-1,16 (2H, m).

Приклад 87

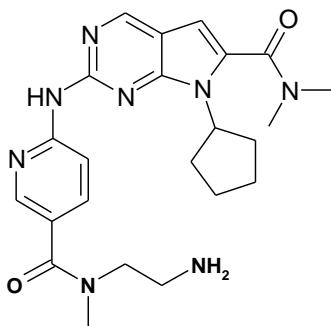
Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-піридин-2-іламіно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



До розчину метилового ефіру 6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-нікотинової кислоти (200 мг, 0,49 ммоль) та піперидин-4-олу (500 мг, 4,9 ммоль) в 5 мл CH_2Cl_2 при 0 °C по краплям додають розчин $i\text{PrMgCl}$ (2,45 мл, 4,9 ммоль) та суміші впродовж ночі дозволяють нагрітися до кімнатної температури. Через 18 год. додають ще 10 екв. $i\text{-PrMgCl}$ та перемішують впродовж ще 5 год. Реакцію зупиняють з насиченим розчином NH_4Cl та суміш екстрагують дихлорметаном (3×100 мл). Об'єднані органічні речовини промивають за допомогою NaCl та сушать над Na_2SO_4 та концентрують. Після хроматографії на SiO_2 при елюванні сумішшю 85 %/15 % ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-піридин-2-іламіно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (120 мг, 51 %). МС (ІЕР) m/z 478,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Приклад 41

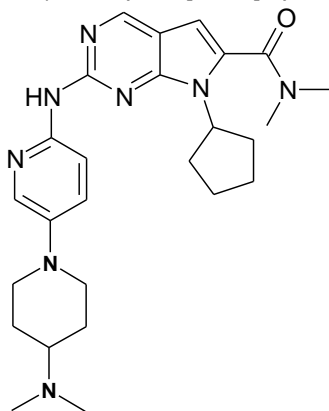
Диметиламід 2-[5-[(2-аміноетил)-метилкарбамоїл]-піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



- До розчину 6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-нікотинової кислоти (100 мг, 0,25 ммоль) в ДМФ додають трет-бутиловий ефір (2-метиламіноетил)-карбамінової кислоти (53 мг, 0,25 ммоль), НВТУ (140 мг, 0,38 ммоль) та ДІПЕА (0,088 мл, 0,51 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 48 год. отриману суміш концентрують та розводять насиченим розчином NaHCO_3 та екстрагують етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні речовини сушать над Na_2CO_3 та концентрують та отримують червонуватий залишок. Після видалення захисної групи за загальною методикою А отримують диметиламід 2-{5-[(2-аміноетил)-метилкарбамоїл]-піридин-2-іламіно}-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 77 %). МС (ІЕР) m/z 451,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺

Приклад 6

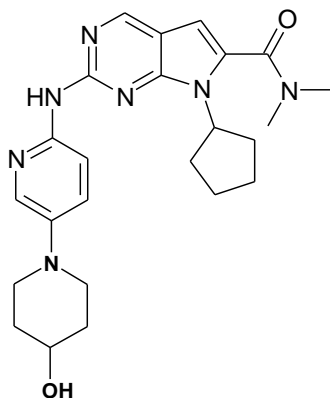
Диметиламід 7-циклопентил-2-(4-диметиламіно-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-6'-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



- За методикою Бухвальда В з диметиламідом 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,34 ммоль) та N-4,N-4-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-4,6'-діаміну (113 мг, 0,51 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-(4-диметиламіно-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-6'-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (80 мг, 50 %). МС (ІЕР) m/z 477,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺
- ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 9,20 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,13 (1H, d), 7,98 (1H, s), 7,43 (1H, d), 6,59 (1H, s), 4,80-4,68 (1H, m), 3,66 (2H, d), 3,10 (6H, s), 2,70-2,60 (2H, m), 2,40-2,30 (2H, m), 2,20 (6H, s), 2,00-2,80 (4H, m), 1,85-1,75 (2H, m), 1,70-1,60 (2H, m), 1,65-1,45 (2H, m).

Приклад 20

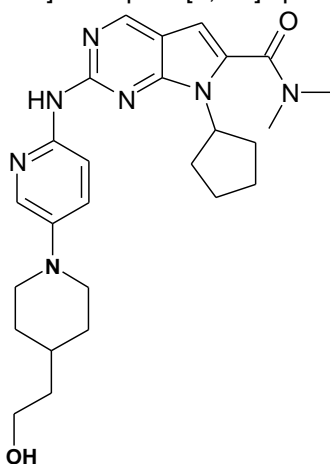
- Диметиламід 7-циклопентил-2-(4-гідрокси-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-6'-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



За методикою Бухвальда В з диметиламідом 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (290 мг, 0,939 ммоль) та 4-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-6'-іламіну (336 мг, 1,09 ммоль) після видалення захисної групи за допомогою 7 мл ТБАФ в 28 мл ТГФ отримують диметиламід 7-циклопентил-2-(4-диметиламіно-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-6'-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (110 мг, 61 %). МС (ІЕР) m/z 450,3 ($M+H$)⁺

Приклад 35

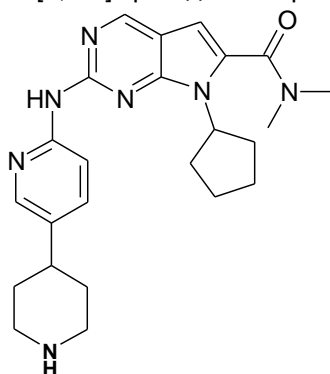
Диметиламід 7-циклопентил-2-[4-(2-гідроксиетил)-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-6'-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



За методикою Бухвальда В з диметиламідом 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,34 ммоль) та 2-(6'-аміно-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-етанолу (90 мг, 0,38 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[4-(2-гідроксиетил)-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-6'-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (80 мг, 93 %). МС (ІЕР) m/z 478,3 ($M+H$)⁺

Приклад 52

Диметиламід 7-циклопентил-2-(1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[3,4']біпіридиніл-6'-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



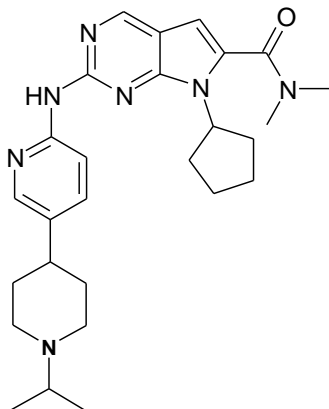
За методикою Бухвальда В з диметиламідом 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (300 мг, 1,03 ммоль) та трет-бутилового ефіру 6-аміно-3',4',5',6'-

тетрагідро-2'Н-[3,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (313 мг, 1,13 ммоль) після видалення захисної групи за загальною методикою А отримують диметиламід 7-циклопентил-2-(1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[3,4']біпіридиніл-6-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (212 мг, 48 %). МС (ІЕР) m/z 434,3 ($M+H$)⁺

5 ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 9,54 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,17 (1H, s), 7,62 (1H, d), 6,63 (1H, s), 4,83 (1H, m), 3,38-3,30 (3H, m), 3,06 (6H, s), 3,05-2,95 (1H, m), 2,88-2,80 (1H, m), 2,48-2,40 (4H, m), 2,04-1,95 (4H, m), 1,83-1,70 (2H, m), 1,70-1,64 (2H, m).

Приклад 80

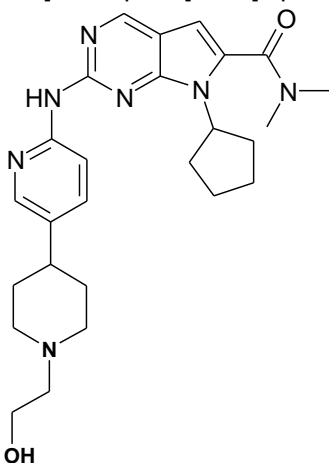
10 Диметиламід 7-циклопентил-2-(1'-ізопропіл-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[3,4']біпіридиніл-6-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



До суспензії диметиламіду 7-циклопентил-2-(1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[3,4']біпіридиніл-6-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,23 ммоль) в суміші дихлорметан/ацетон додають NaBH(OAc)₃ (488 мг, 2,3 ммоль), потім 3 краплі льодяної оцтової кислоти. Після закінчення реакції суміш концентрують. Розводять за допомогою 100 мл H₂O та підлужують до pH 12 шляхом проведеного по краплях додавання 50 % розчину NaOH (2 мл). Суміш екстрагують дихлорметаном (3×100 мл) та концентрують та отримують диметиламід 7-циклопентил-2-(1'-ізопропіл-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[3,4']біпіридиніл-6-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (65 мг, 60 %). МС (ІЕР) m/z 476,3 ($M+H$)⁺

20 Приклад 100

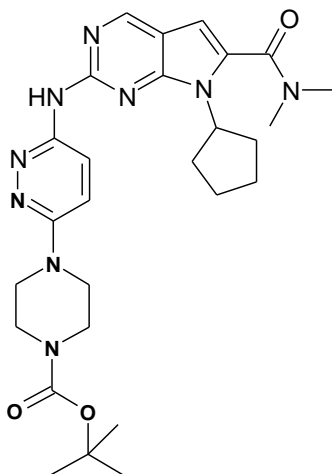
Диметиламід 7-циклопентил-2-[1'-(2-гідроксиетил)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[3,4']біпіридиніл-6-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



25 За загальною методикою D з диметиламіду 7-циклопентил-2-(1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[3,4']біпіридиніл-6-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (63 мг, 0,15 ммоль) та 2-брометанолу (90 мг, 0,72 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[1'-(2-гідроксиетил)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[3,4']біпіридиніл-6-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (37 мг, 53 %). МС (ІЕР) m/z 478,3 ($M+H$)⁺

Приклад 45

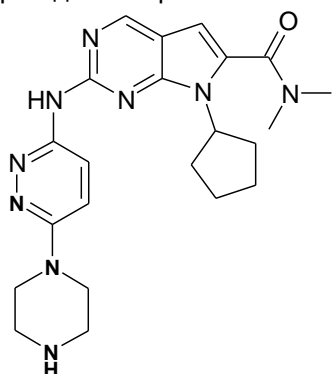
30 трет-Бутиловий ефір 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридазин-3-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти



- 5 За загальною методикою D з диметиламідом 2-хлор-7-циклопентил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (200 мг, 0,68 ммоль) та трет-бутилового ефіру 4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти (210 мг, 0,75 ммоль) отримують трет-бутиловий ефір 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-піридазин-3-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти (150 мг, 46 %). МС (ІЕР) m/z 536,3 ($M+H$)⁺

Приклад 67

Диметиламід 7-циклопентил-2-(6-піперазин-1-ілпіридазин-3-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



10

За загальною методикою А з диметиламідом 2-хлор-7-циклопентил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (150 мг, 0,28 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-(6-піперазин-1-ілпіридазин-3-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (2 мг, 2 %). МС (ІЕР) m/z 436,3 ($M+H$)⁺

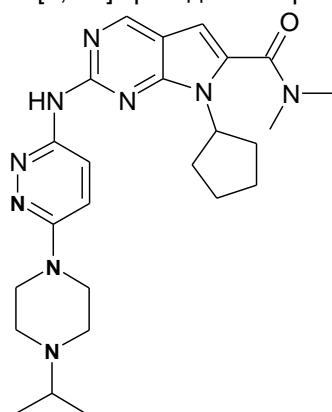
15

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,77 (1H, s), 8,76 (1H, s), 8,20 (1H, d), 7,39 (1H, d), 6,60 (1H, s), 5,75 (1H, s), 4,76-4,67 (1H, m), 3,52 (4H, s), 3,05 (6H, s), 2,94 (4H, s), 2,42-2,26 (2H, m), 1,97-1,88 (4H, m), 1,62-1,56 (2H, m).

Приклад 70

20

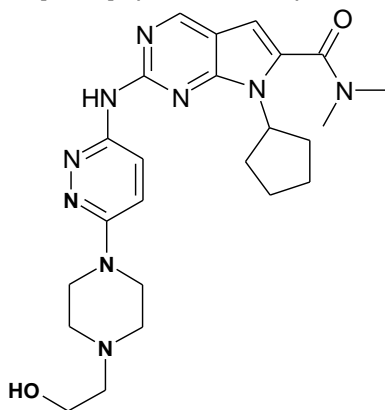
Диметиламід 7-циклопентил-2-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-піридазин-3-іламіно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



До суспензії диметиламід 7-циклопентил-2-(1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[3,4']біпіридиніл-6-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,23 ммоль) в суміші дихлорметан/ацетон додають $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (488 мг, 2,3 ммоль), потім 3 краплі льодяної оцтової кислоти. Після закінчення реакції суміш концентрують. Розводять за допомогою 100 мл H_2O та підлужують до pH 12 шляхом проведеного по краплях додавання 50 % розчину NaOH (2 мл). Суміш екстрагують дихлорметаном (3×100 мл) та концентрують та отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-піридазин-3-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (77 мг, 70 %). МС (ІЕР) m/z 478,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Приклад 37

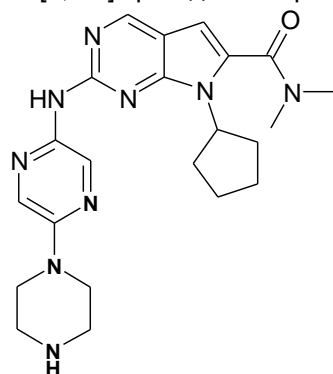
Диметиламід 7-циклопентил-2-{6-[4-(2-гідроксиетил)-піперазин-1-іл]-піридазин-3-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



За загальною методикою D з диметиламід 7-циклопентил-2-(6-піперазин-1-ілпіридазин-3-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,229 ммоль) та 2-брометанолу (143 мг, 1,14 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-{6-[4-(2-гідроксиетил)-піперазин-1-іл]-піридазин-3-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (14 мг, 13 %). МС (ІЕР) m/z 480,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Приклад 48

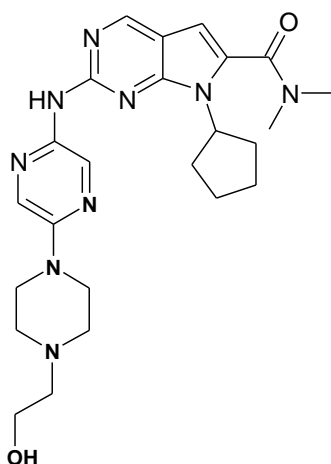
Диметиламід 7-циклопентил-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



За методикою Бухвальда В з диметиламід 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (100 мг, 0,342 ммоль) та трет-бутилового ефіру 5'-аміно-2,3,5,6-тетрагідро-[1,2']біпіразиніл-4-карбонової кислоти (114 мг, 0,408 ммоль) після видалення захисної групи за загальною методикою А отримують диметиламід 7-циклопентил-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (82 мг, 45 %). МС (ІЕР) m/z 436,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Приклад 15

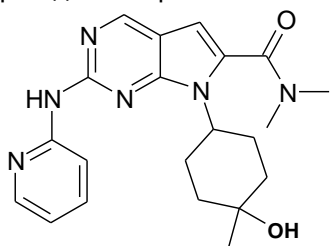
Диметиламід 7-циклопентил-2-[4-(2-гідроксиетил)-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



За загальною методикою D з диметиламідом 7-циклопентил-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (50 мг, 0,114 ммоль) та 2-брометанолу (25 мг, 0,20 ммоль) отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[4-(2-гідроксиетил)-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-іламіно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (30 мг, 54 %). МС (ІЕР) m/z 480,6 (M+H)⁺

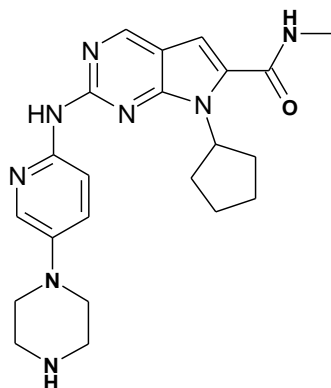
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 9,19 (1H, s), 8,61 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,19 (1H, s), 6,36 (1H, s), 4,80-4,68 (1H, m), 3,66-3,57 (2H, s), 3,54 (6H, s), 2,65 (3H, s), 2,59 (2H, s), 2,56-2,40 (2H, m), 2,03-1,93 (3H, m), 1,68-1,56 (4H, m).

Приклад 40
Диметиламід 7-(4-гідрокси-4-метилциклогексил)-2-(піридин-2-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



До розчину диметиламідом 7-(4-оксоциклогексил)-2-(піридин-2-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (25 мг, 0,066 ммоль) в ТГФ додають 20 крапель MeMgl. Після закінчення реакції додають 25 мл води, потім 30 мл водного розчину бікарбонату натрію. Суміш екстрагують дихлорметаном (3×50 мл) та концентрують та отримують суміш діастереоізомерів. Після препаративної ВЕРХ отримують диметиламід 7-(4-гідрокси-4-метилциклогексил)-2-(піридин-2-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (2 мг, 4 %). МС (ІЕР) m/z 395,3 (M+H)⁺

Приклад 58
Метиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



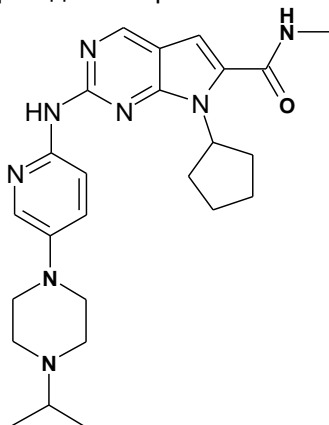
За методикою Бухвальда В з метиламідом 2-хлор-7-циклопентил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (500 мг, 1,80 ммоль) та трет-бутилового ефіру 4-(6-амінопіридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти (550 мг, 1,98 ммоль) отримують метиламід 7-циклопентил-2-(5-

піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (580 мг, 77 %).
 МС (ІЕР) m/z 421,2 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 8,72 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,02 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,36 (1H, dd), 6,67 (1H, s), 6,16-6,10 (1H, m), 5,50-5,48 (1H, m), 3,15 (3H, d), 3,03 (2H, d), 2,68-2,58 (2H, m), 2,14-2,05 (4H, m), 1,80-1,61 (8H, m).

Приклад 51

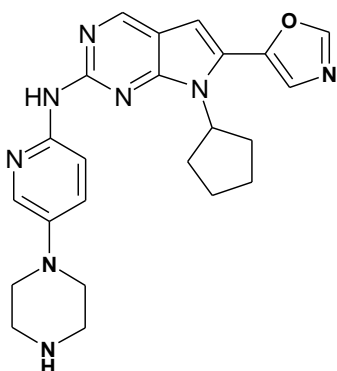
Метиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



До суспензії метиламіду 2-хлор-7-циклопентил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (500 мг, 1,20 ммоль) в ацетоні додають NaBH(OAc)₃ (2,5 г, 12 ммоль), потім 15 крапель льодяної оцтової кислоти. Після закінчення реакції суміш концентрують. Розводять за допомогою 250 мл H₂O та підлучують до pH 12 шляхом проведеного по краплям додавання 50 % розчину NaOH. Суміш екстрагують дихлорметаном (3×250 мл) та концентрують та отримують метиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-піридин-2-іламіно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (277 мг, 50 %). МС (ІЕР) m/z 463,4 (M+H)⁺

Приклад 11

(7-Циклопентил-6-оксазол-5-іл-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іл)-амін

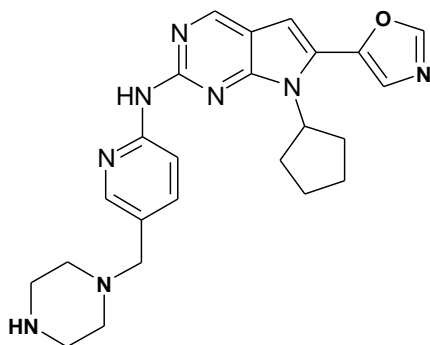


За методикою Бухвальда В з 2-хлор-7-циклопентил-6-оксазол-5-іл-7H-піроло[2,3-d]піримідину (70 мг, 0,24 ммоль) та трет-бутилового ефіру 4-(6-амінопіридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти (74 мг, 0,27 ммоль) після видалення захисної групи за загальною методикою А отримують (7-циклопентил-6-оксазол-5-іл-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іл)-амін (25 мг, 24 %). МС (ІЕР) m/z 431,2 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,33 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,13 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,40 (1H, dd), 6,78 (1H, s), 4,70-4,77 (1H, m), 3,04-3,01 (4H, m), 2,86-2,84 (4H, m), 2,03-2,01 (6H, m), 1,68-1,67 (2H).

Приклад 18

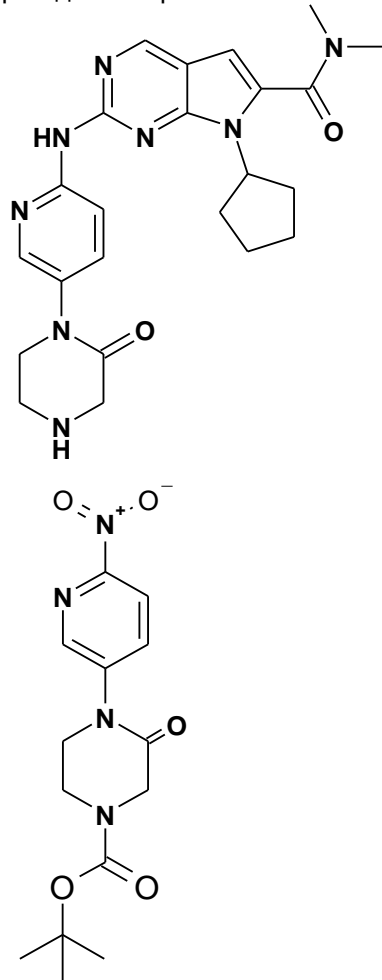
(7-Циклопентил-6-оксазол-5-іл-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)-(5-піперазин-1-ілметилпіридин-2-іл)-амін



За методикою Бухвальда В з 2-хлор-7-циклопентил-6-оксазол-5-іл-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (100 мг, 0,346 ммоль) та трет-бутилового ефіру 4-(6-амінопіридин-3-ілметил)-піперазин-1-карбонової кислоти (106 мг, 0,363 ммоль) після видалення захисної групи за загальною методикою А отримують (7-циклопентил-6-оксазол-5-іл-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)-(5-піперазин-1-ілметилпіридин-2-іл)-амін (23 мг, 15 %). МС (ІЕР) m/z 445,2 ($M+H$)⁺

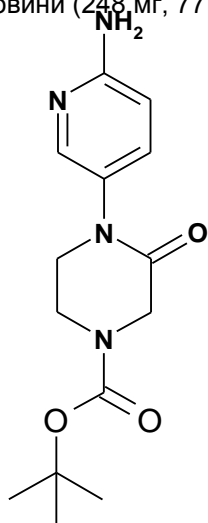
Приклад 109

Диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(2-оксопіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти



Суміш 5-бром-2-нітропіридину (200 мг, 1 ммоль), 1-Вос-3-оксопіперазину (240 мг, 1,2 ммоль), Xantphos (43 мг, 0,075 ммоль), карбонату цезію (326 мг, 1 ммоль) та ацетату паладію (II) (11 мг, 0,049 ммоль) в діоксані (5,5 мл) нагрівають при 120 °С в мікрохвильовому апараті Personal Chemistry впродовж 0,5 год. Реакційну суміш фільтрують через целіт, випарюють у вакуумі та залишок піддають розподіленню між водою та етилацетатом. Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать (Na_2SO_4) та випарюють у вакуумі. Очищення за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (етилацетат) забезпечує одержання трет-бутилового ефіру 4-

(6-нітропіридин-3-іл)-3-оксопіперазин-1-карбонової кислоти у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (248 мг, 77 %). МС (ІЕР) m/z 323 $[M+H]^+$.



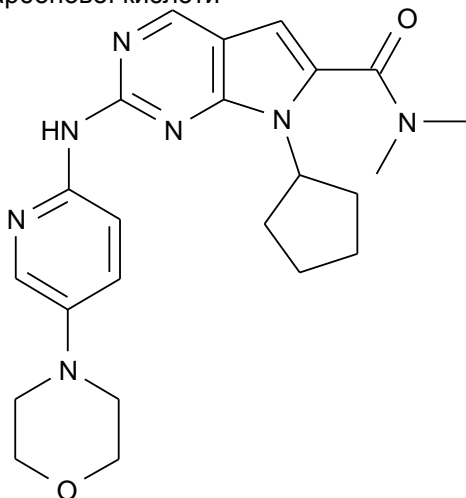
5 Шляхом повторення методик, описаних в прикладі В, з трет-бутилового ефіру 4-(6-нітропіридин-3-іл)-3-оксопіперазин-1-карбонової кислоти (240 мг, 0,74 ммоль) отримують трет-бутиловий ефір 4-(6-амінопіридин-3-іл)-3-оксопіперазин-1-карбонової кислоти (225 мг). МС (ІЕР) m/z 293 $[M+H]^+$.

10 Суміш диметиламід 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (225 мг, 0,77 ммоль), трет-бутилового ефіру 4-(6-амінопіридин-3-іл)-3-оксопіперазин-1-карбонової кислоти (204 мг, 0,69 ммоль), БІНАФ (24 мг, 0,038 ммоль), ацетату паладію(II) (6 мг, 0,027 ммоль) та карбонату цезію (340 мг, 1,05 ммоль) в діоксині (4 мл) продувають азотом та нагрівають при 100 °С впродовж ночі. Додають додаткову кількість ацетату паладію(II) (6 мг, 0,027 ммоль) та БІНАФ (24 мг, 0,038) та нагрівання продовжують при 110 °С впродовж 2 год., потім аналіз за допомогою РХМС та ТШХ вказує на закінчення реакції. Розчинник видаляють у вакуумі та залишок перемішують у воді при обробці ультразвуком в ультразвуковій ванні. Суспензію фільтрують та осад на фільтрі промивають гептаном. Сушка у вакуумі забезпечує одержання трет-бутилового ефіру 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-3-оксопіперазин-1-карбонової кислоти у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини (350 мг, 83 %) МС (ІЕР) m/z =549 $[M+H]^+$.

20 За загальною методикою А з трет-бутилового ефіру 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоїл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)-піридин-3-іл]-3-оксопіперазин-1-карбонової кислоти отримують диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(2-оксопіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (10 мг, 3,5 %) МС (ІЕР) m/z =448 $[M+H]^+$.

Приклад 110

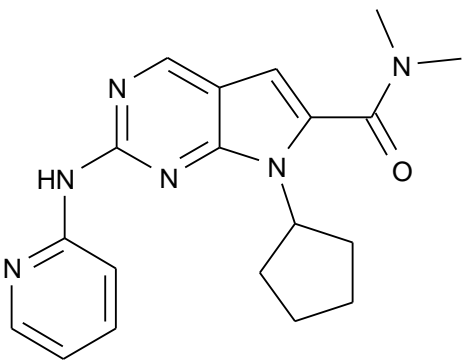
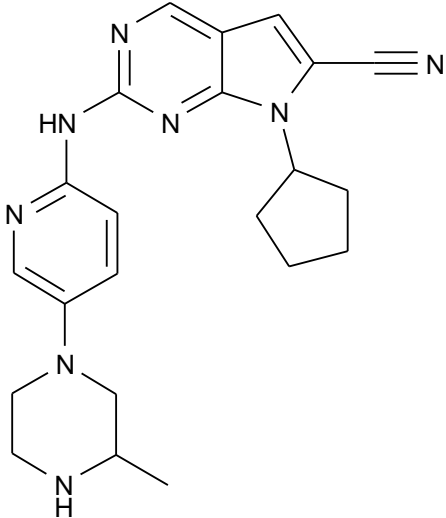
25 Диметиламід 7-циклопентил-2-(5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти



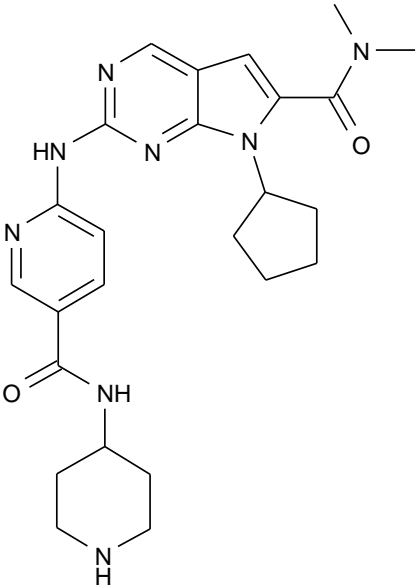
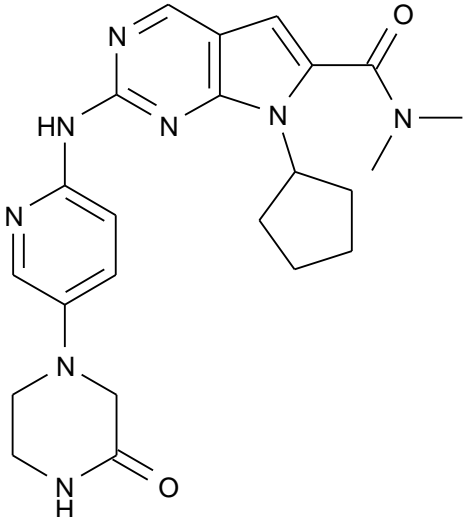
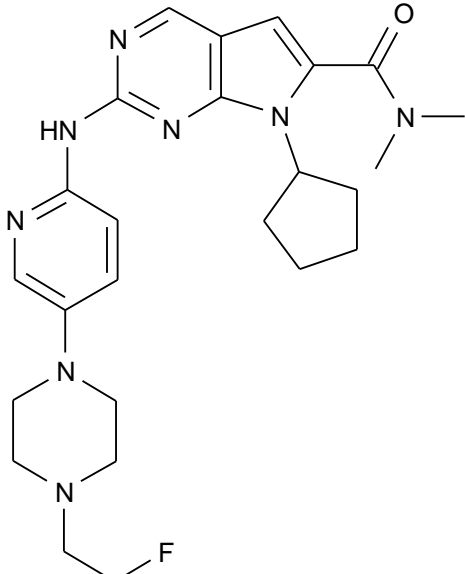
Суміш 5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламіну (0,61 г, 3,4 ммоль; отримують за методиками, аналогічними описаним в прикладі А та прикладі В), диметиламід 2-хлор-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (1,00 г, 3,4 ммоль), БІНАФ (106 мг, 0,17 ммоль), ацетату паладію(II) (38 мг, 0,17 ммоль) та карбонату цезію (1,6 г, 4,9 ммоль) в діоксані (20 мл) нагрівають при 110 °С впродовж 6 год. Після охолодження до кімнатної температури додають гептан (30 мл) та суміш перемішують впродовж 1 год. Отриману суспензію фільтрують та осад на фільтрі при енергійному перемішуванні суспендують у воді. Отриману суспензію повторно фільтрують та осад на фільтрі промивають водою, потім діетиловим ефіром та потім сушать у вакуумі та отримують диметиламід 7-циклопентил-2-(5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини (1,30 г, 88 %) МС (ІЕР) $m/z=436,1$ $[M+H]^+$.

Сполуки, приведені нижче в таблицях 1 та 2, є прикладами сполук, які можна отримати з використанням шляхів синтезу, приведених як приклади в експериментальному розділі. Хоча не описаний синтез всіх сполук, спеціаліст в даній галузі техніки може отримати кожен сполуку з використанням приведених шляхів синтезу.

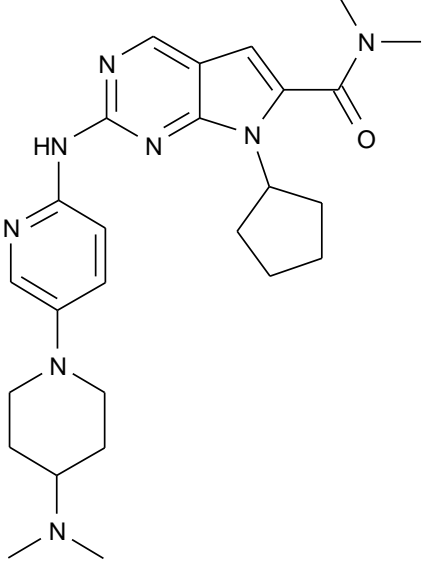
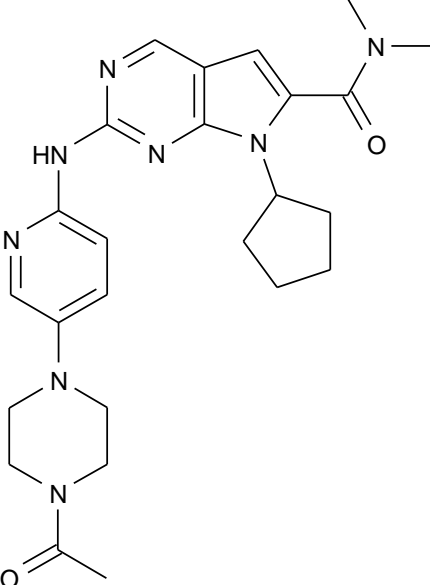
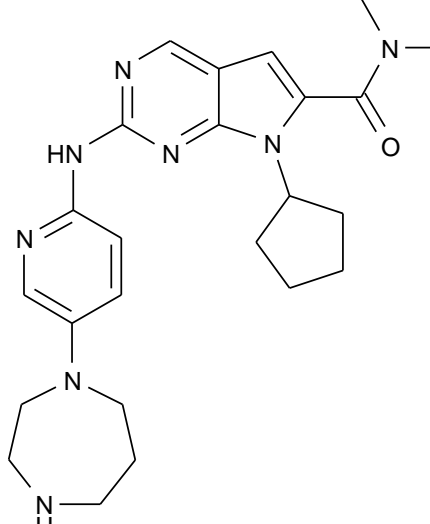
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	1
	2

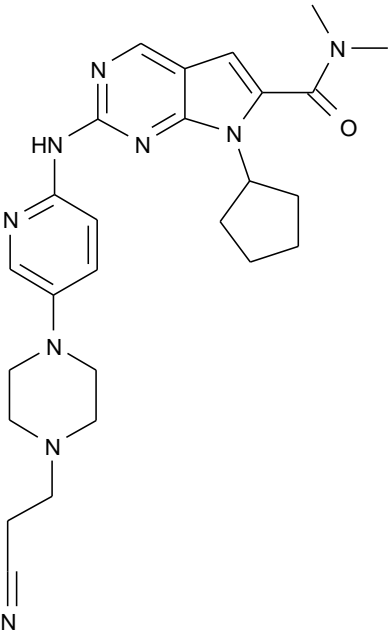
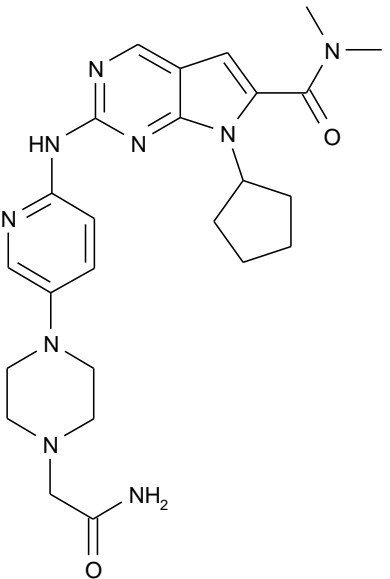
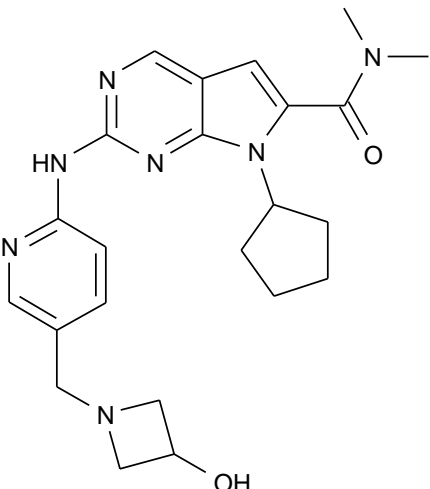
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	3
	4
	5

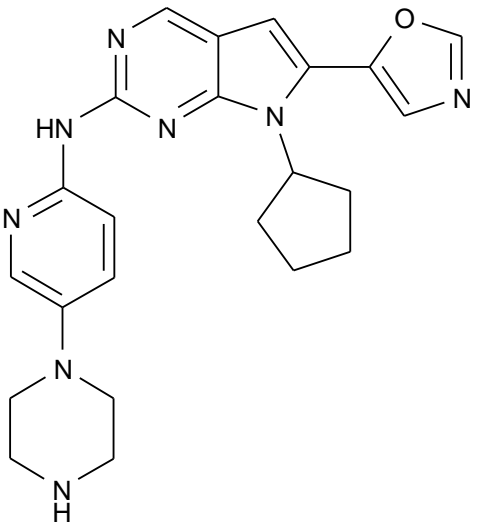
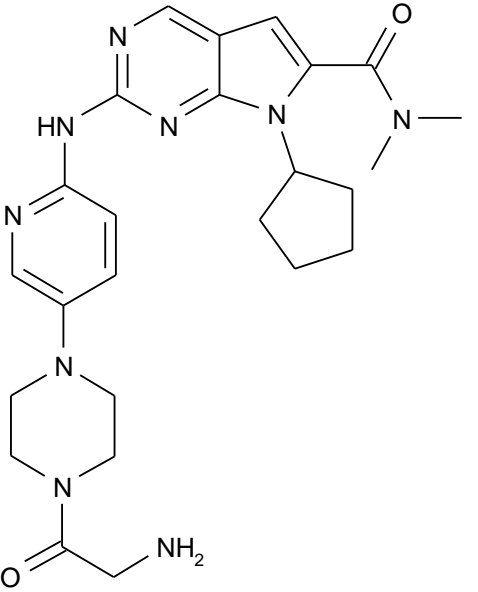
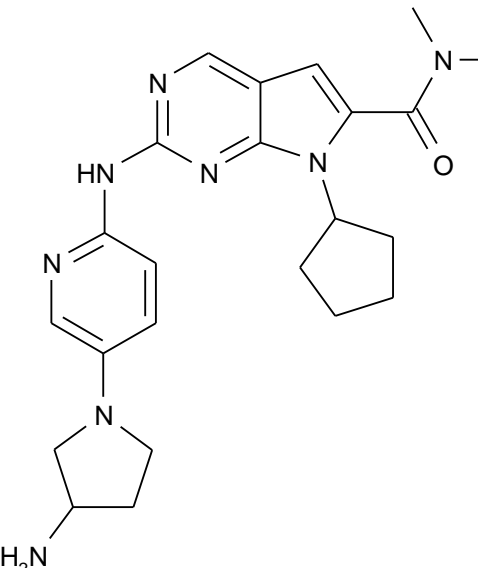
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	6
	7
	8

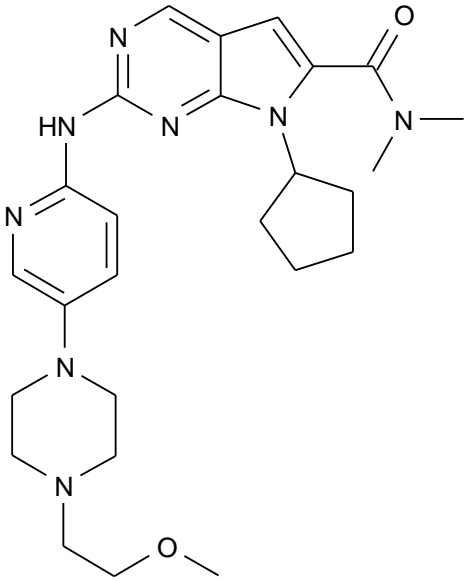
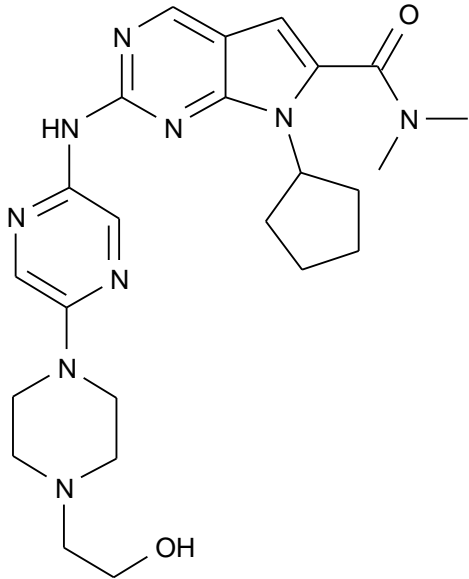
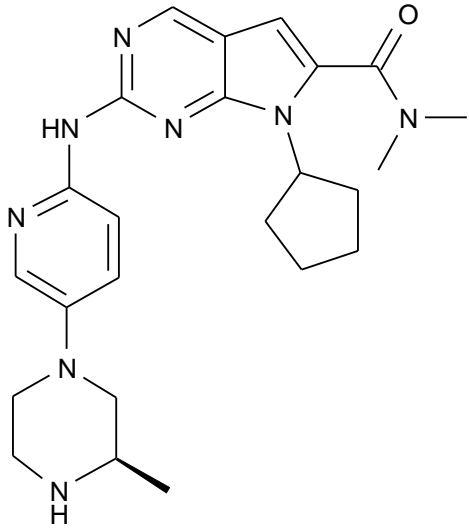
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	9
	10
	10A

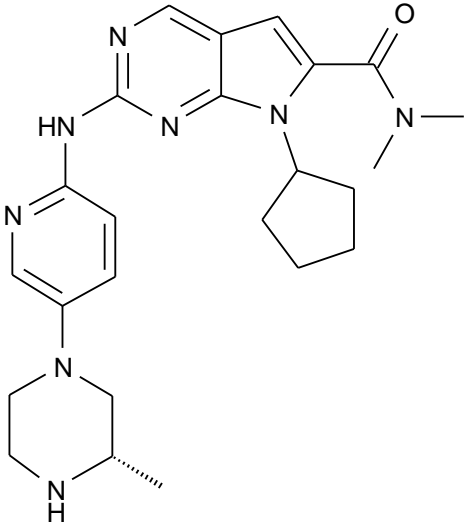
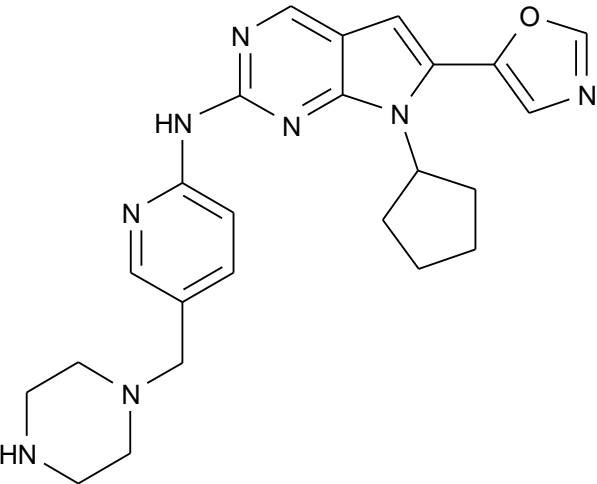
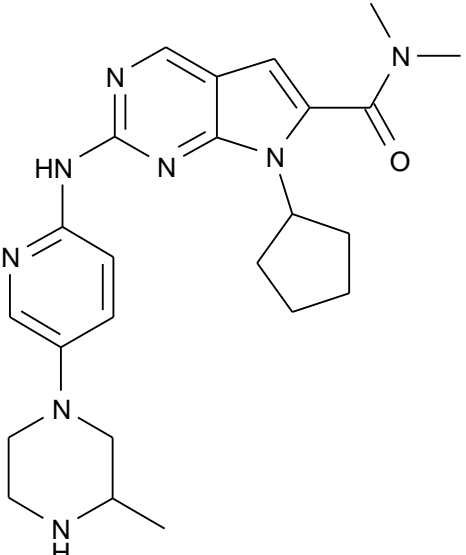
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	11
	12
	13

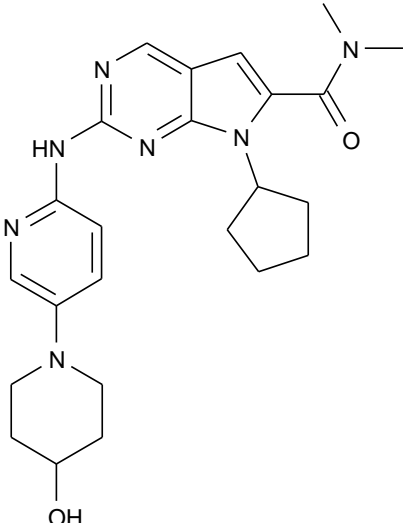
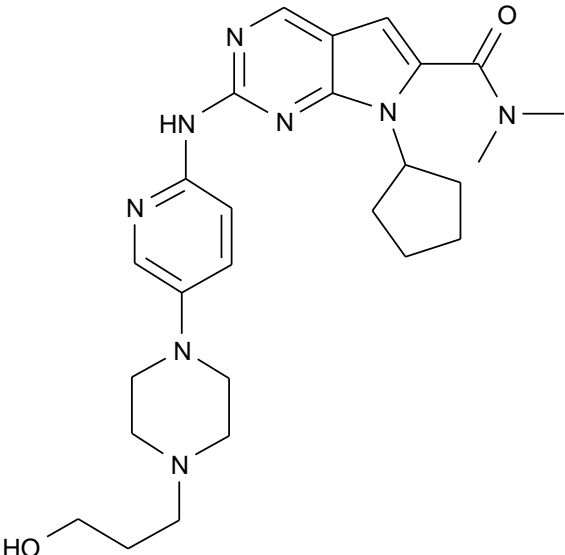
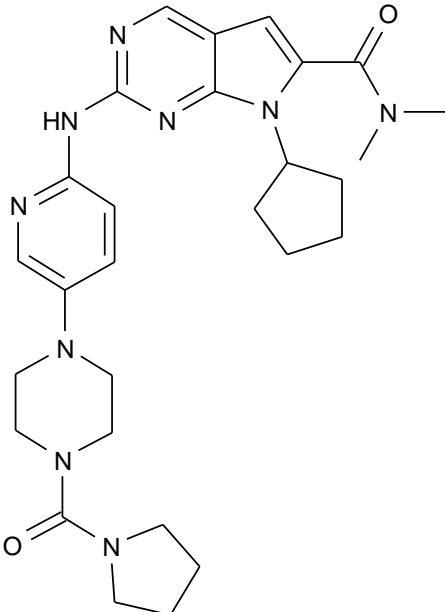
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	14
	15
	16

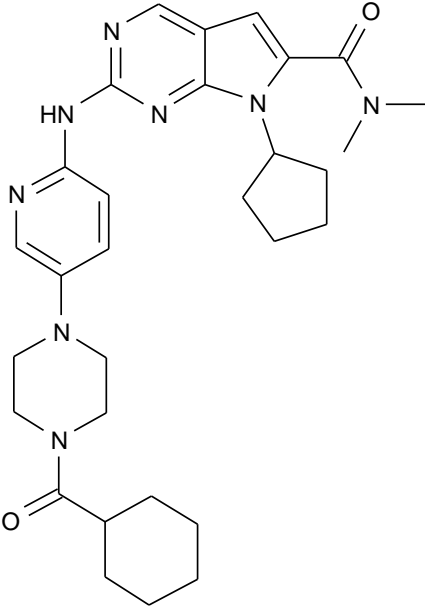
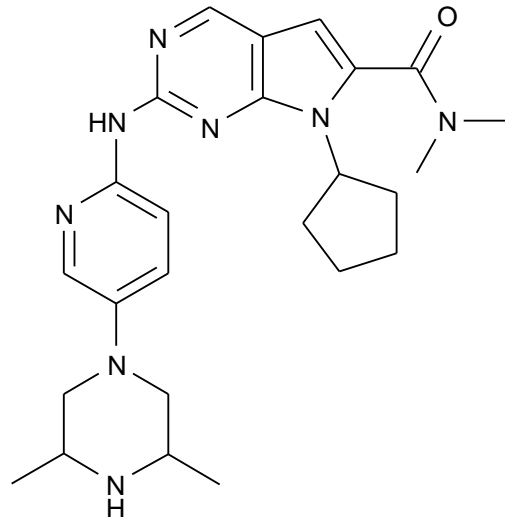
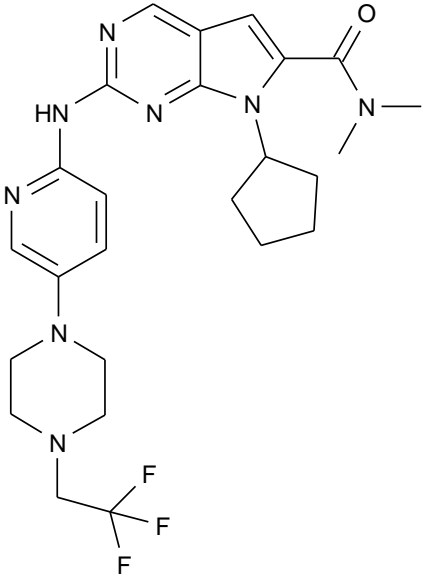
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	17
	18
	19

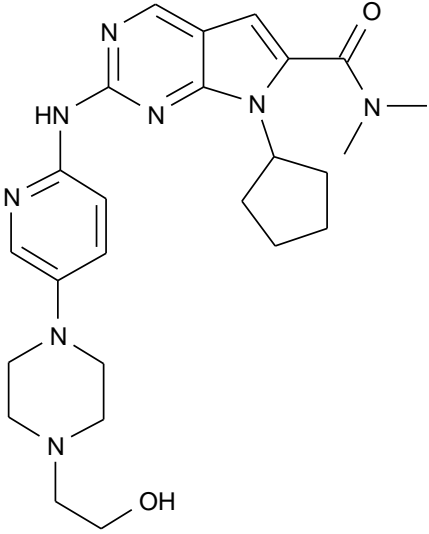
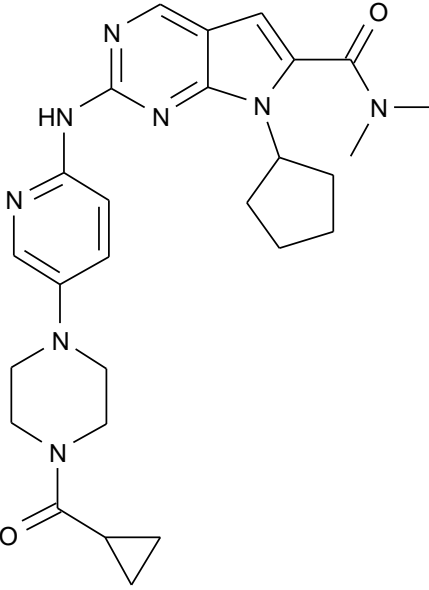
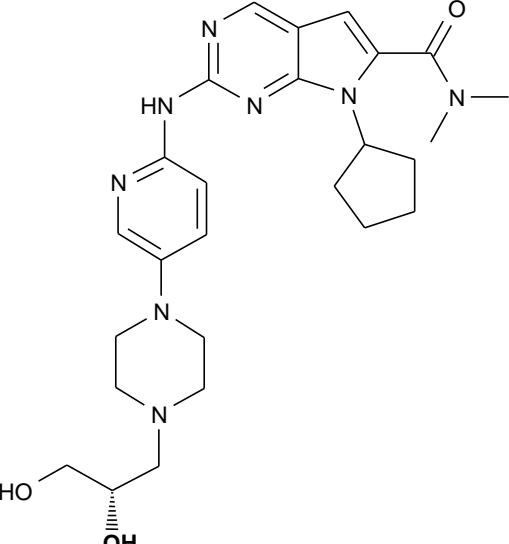
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	20
	21
	22

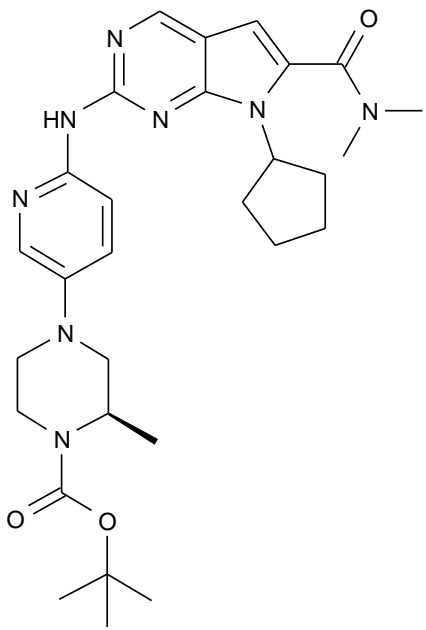
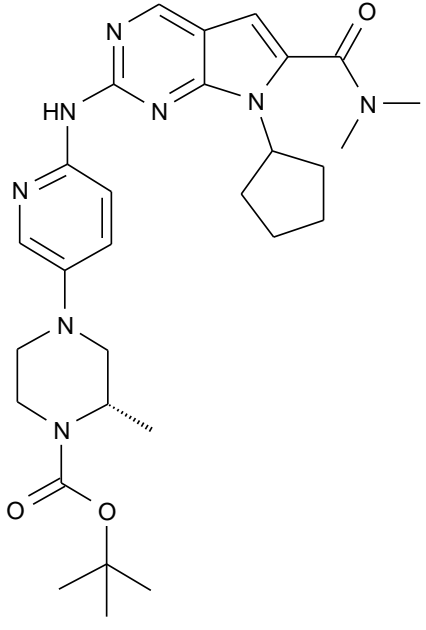
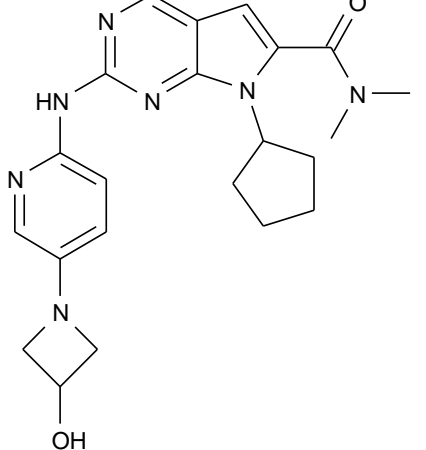
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	23
	24
	25

Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	26
	27
	29

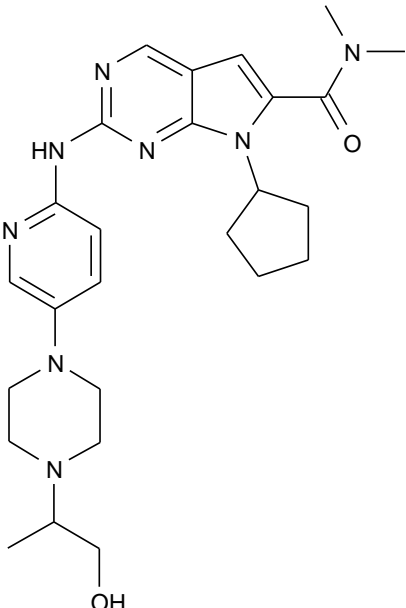
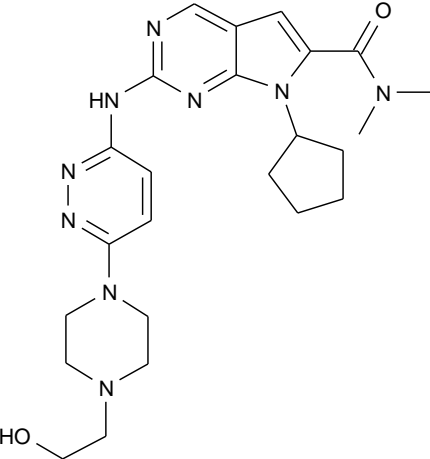
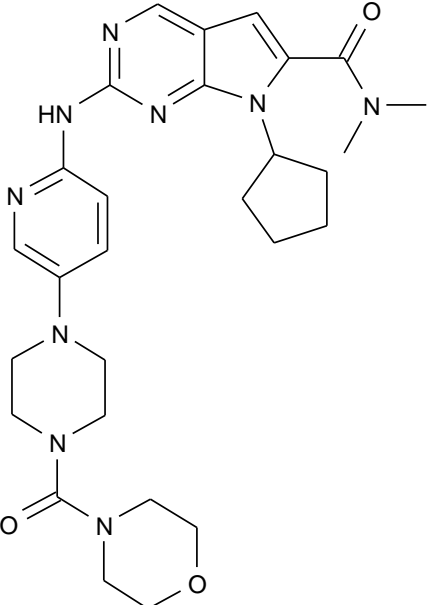
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	30
	31
	32

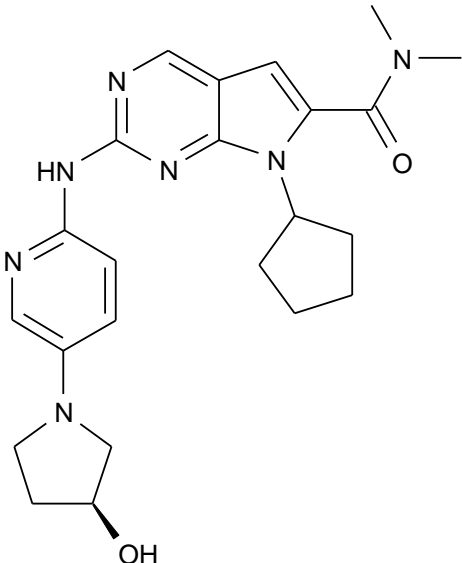
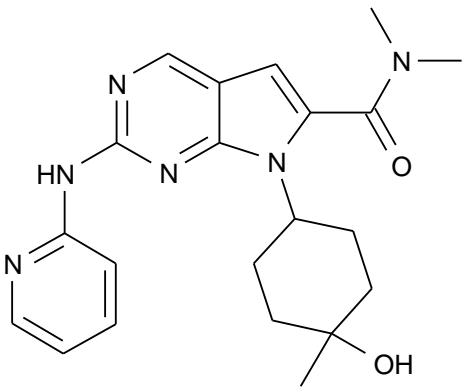
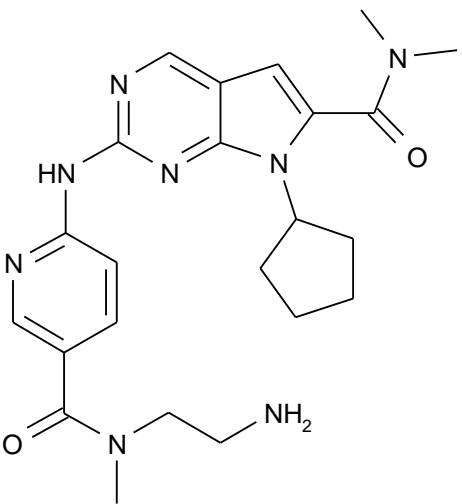
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	33
	34
	35

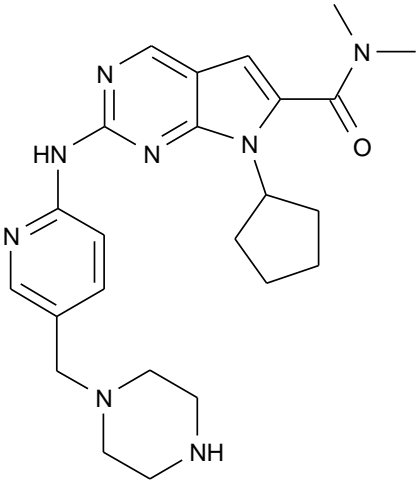
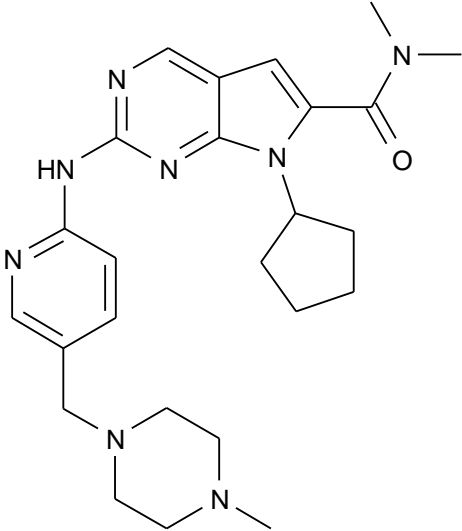
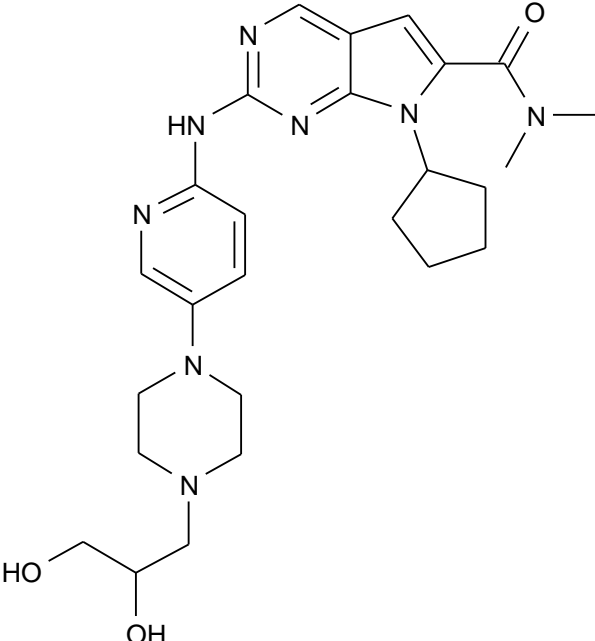
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	36
	37
	38

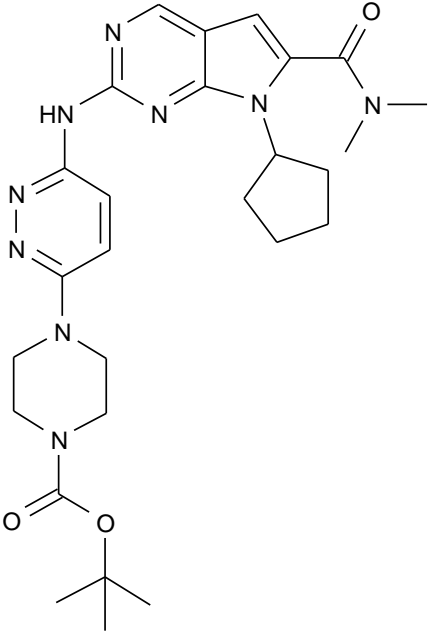
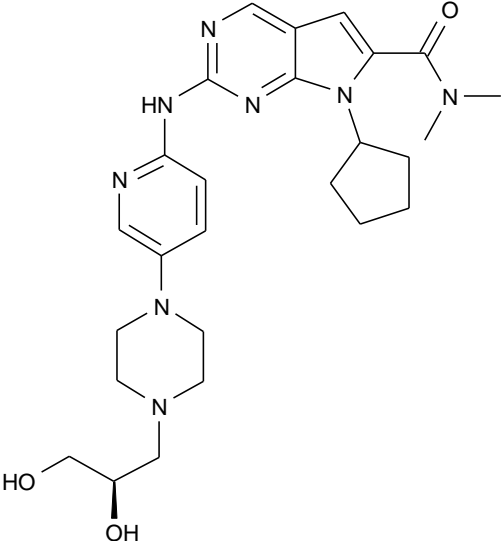
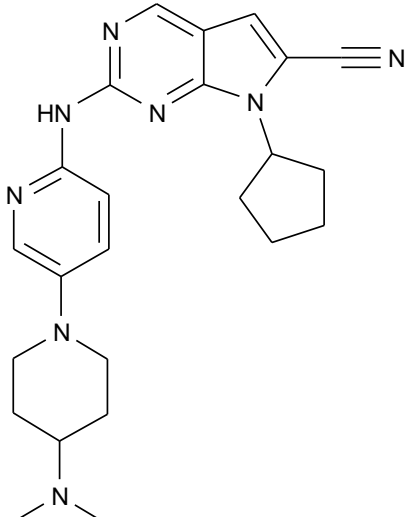
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	39
	40
	41

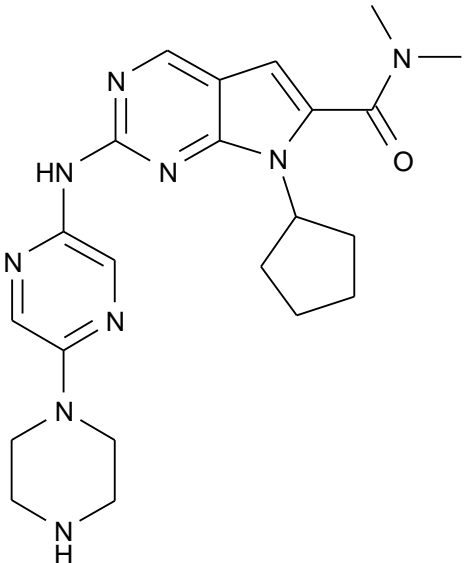
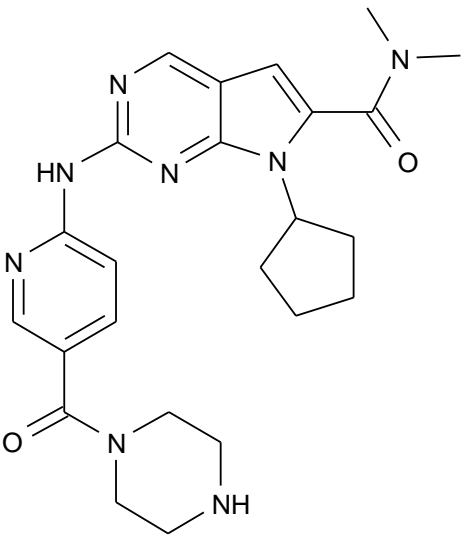
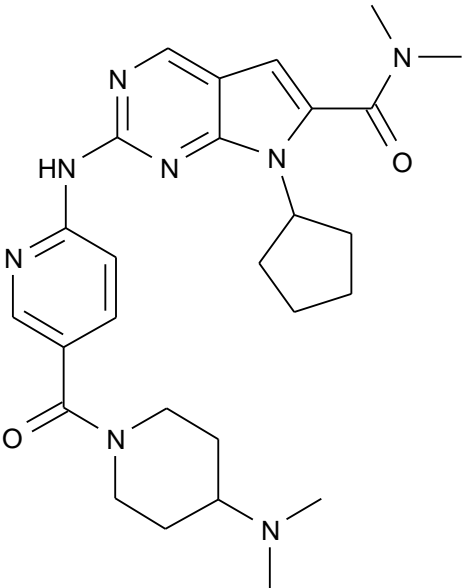
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	42
	43
	44

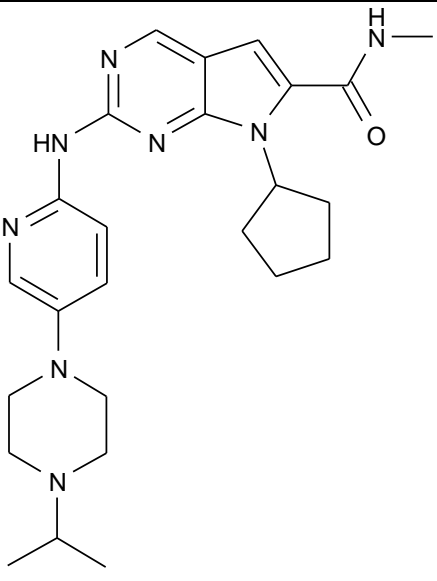
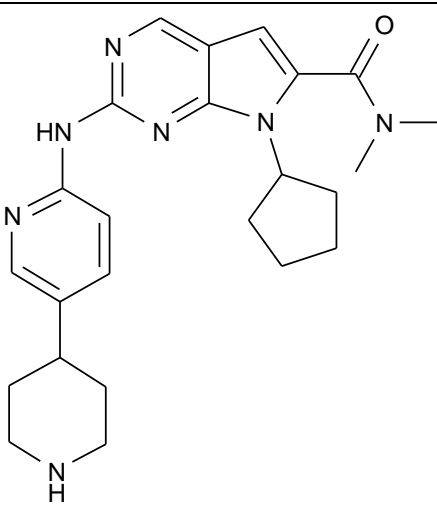
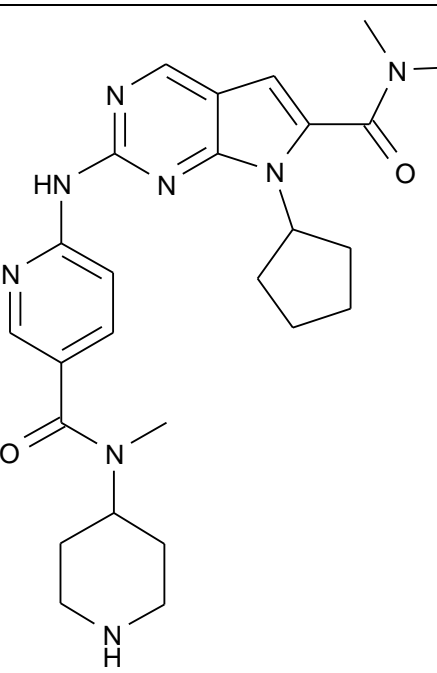
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	<p>45</p>
	<p>46</p>
	<p>47</p>

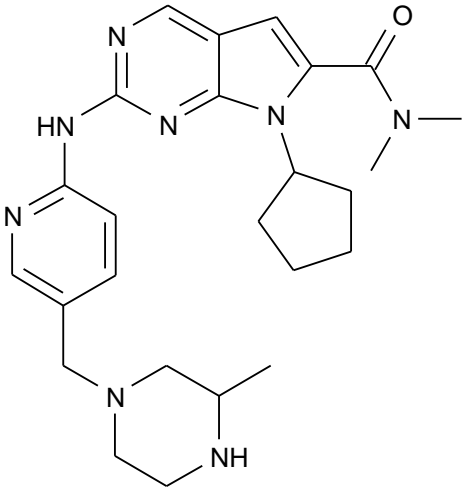
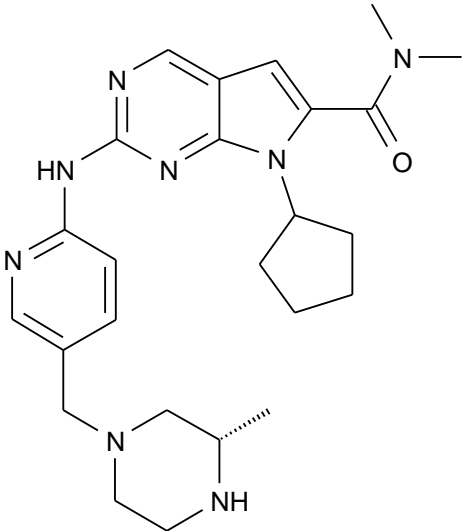
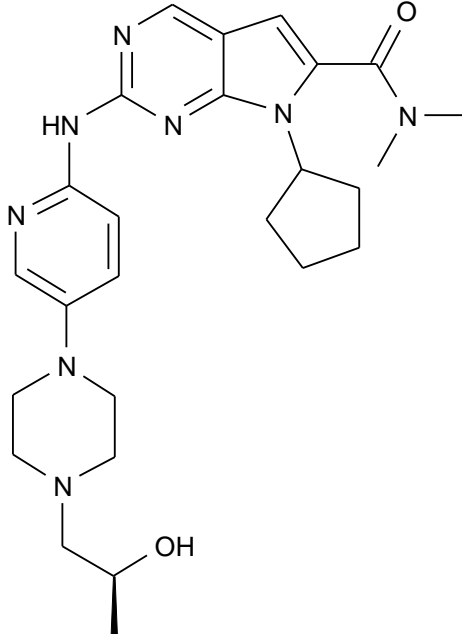
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	48
	49
	50

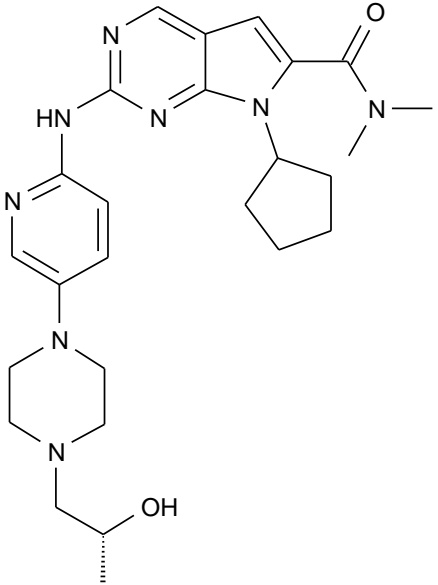
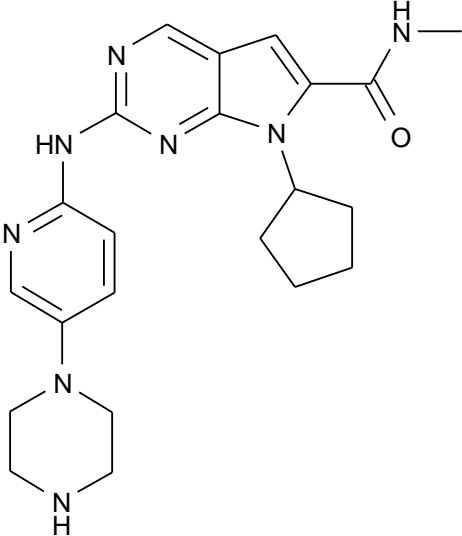
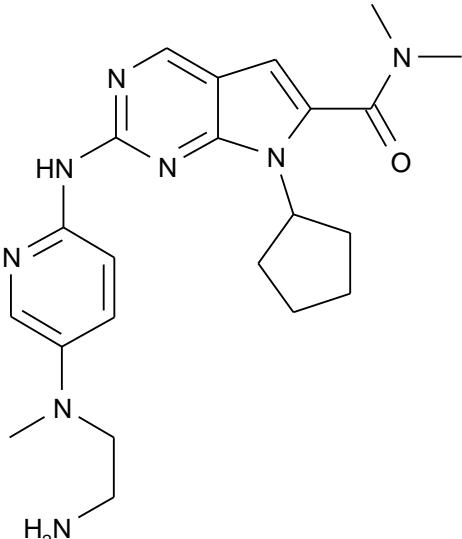
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	51
	52
	53

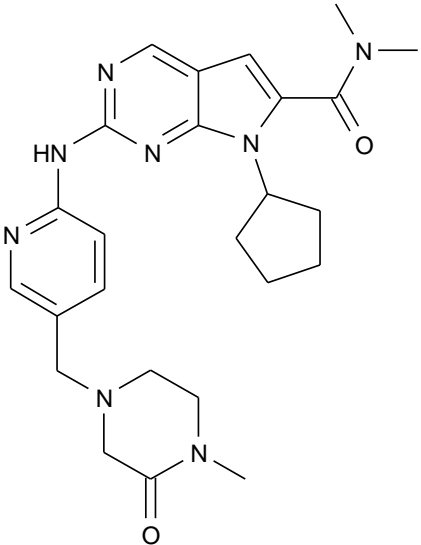
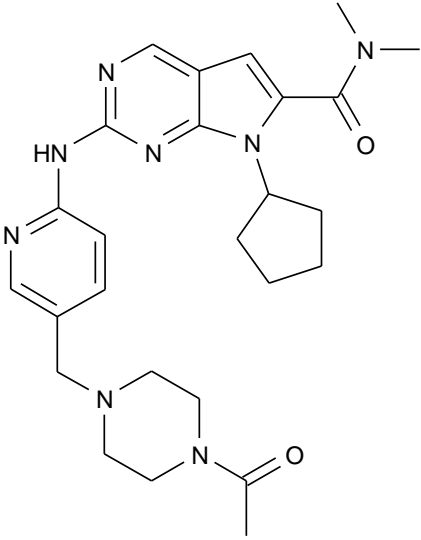
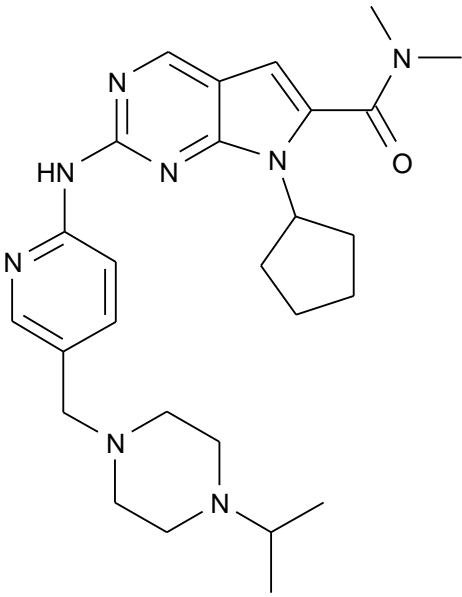
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	54
	55
	56

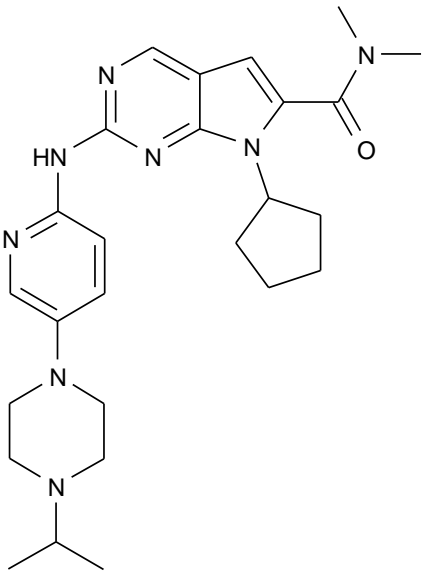
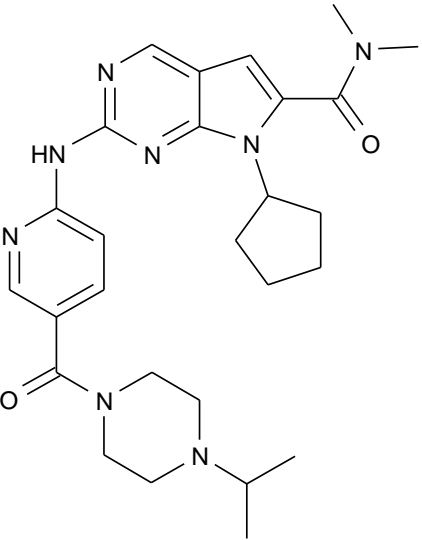
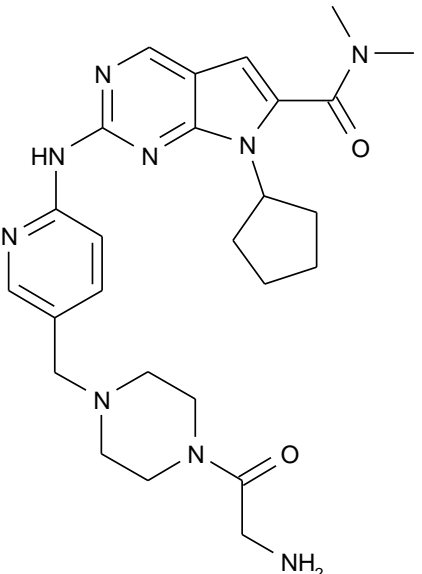
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	57
	58
	59

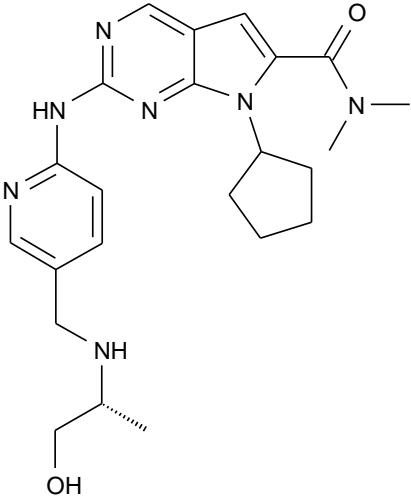
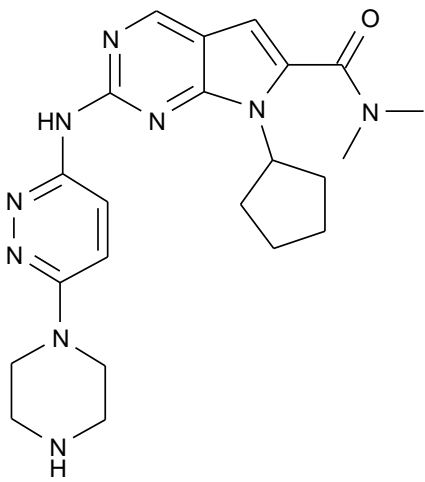
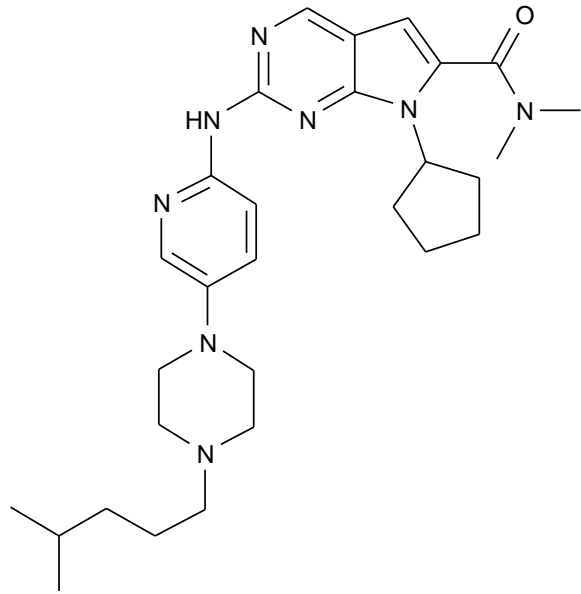
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	60
	61
	62

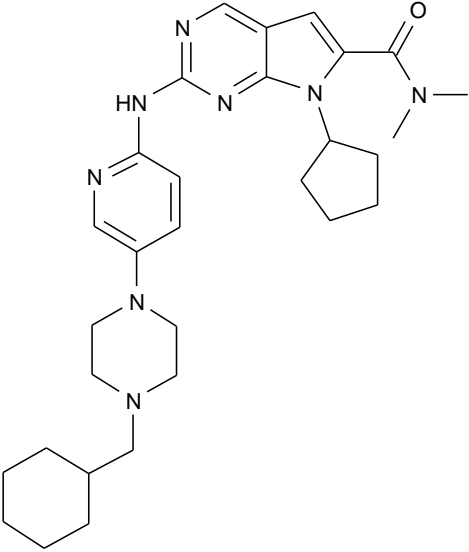
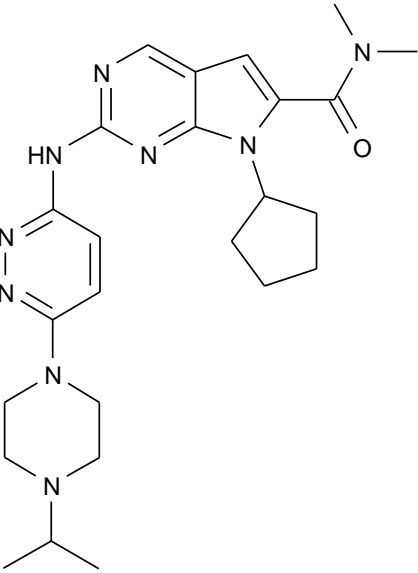
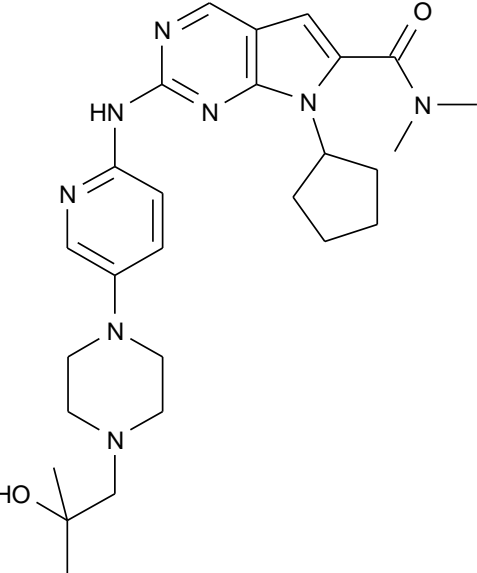
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	63
	64
	65

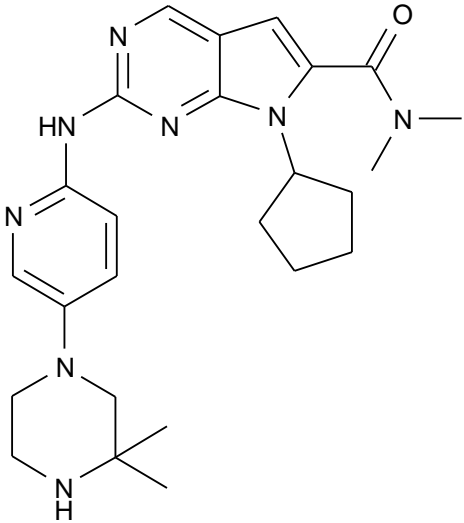
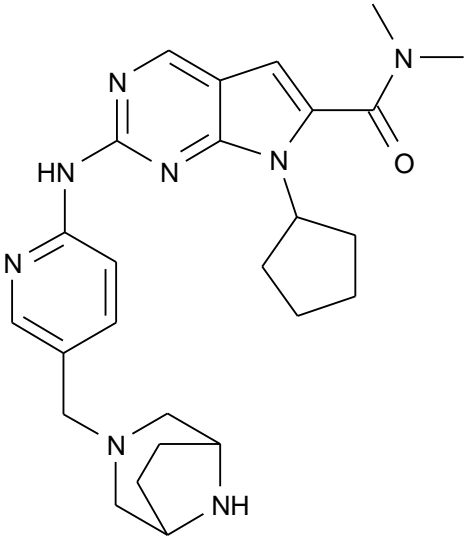
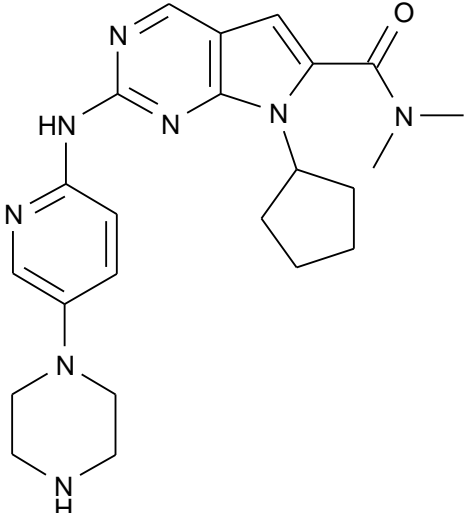
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	66
	67
	68

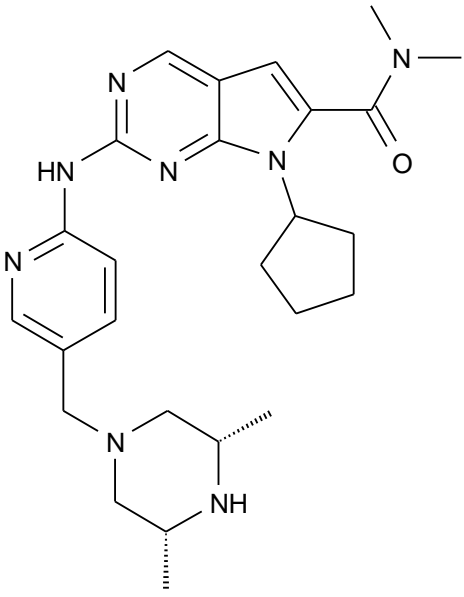
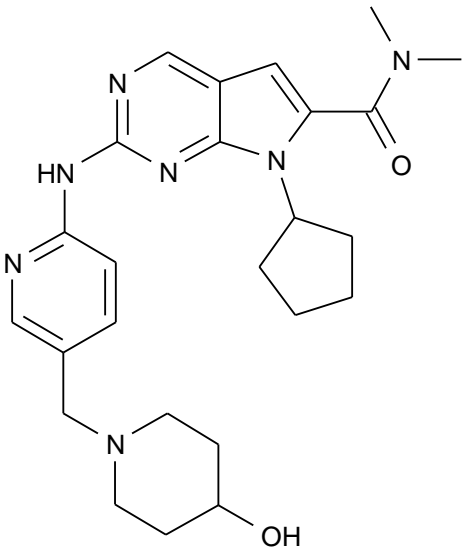
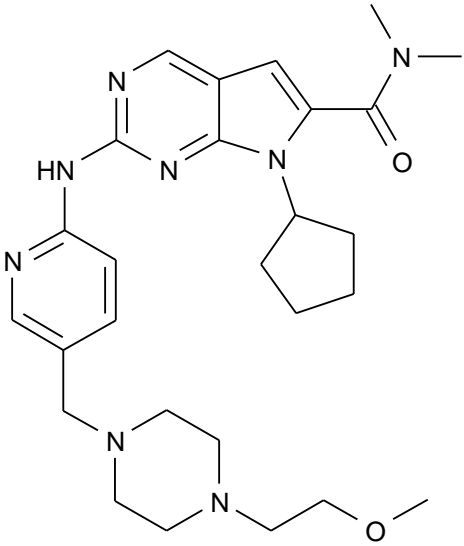
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	69
	70
	71

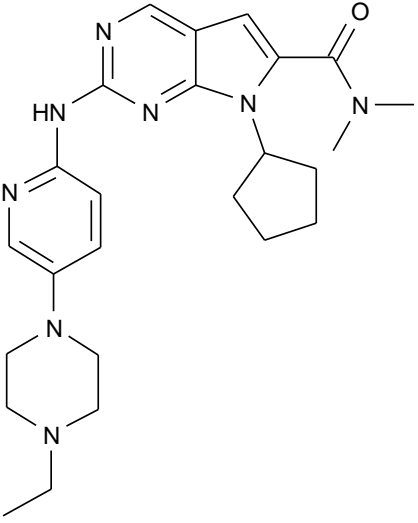
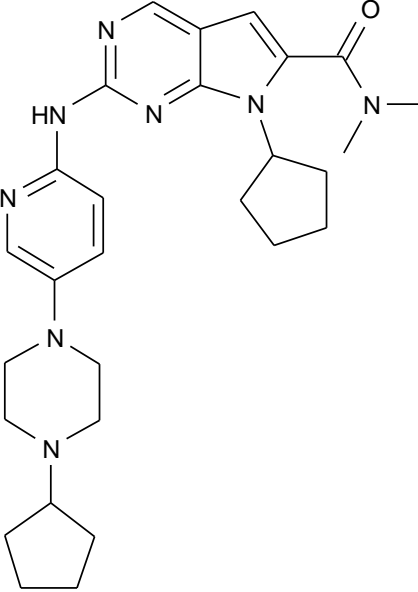
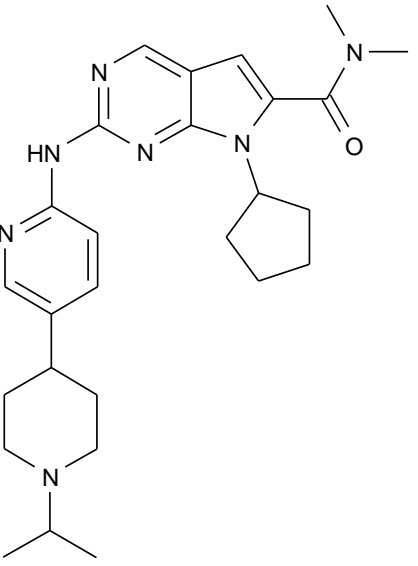
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	72
	73
	74

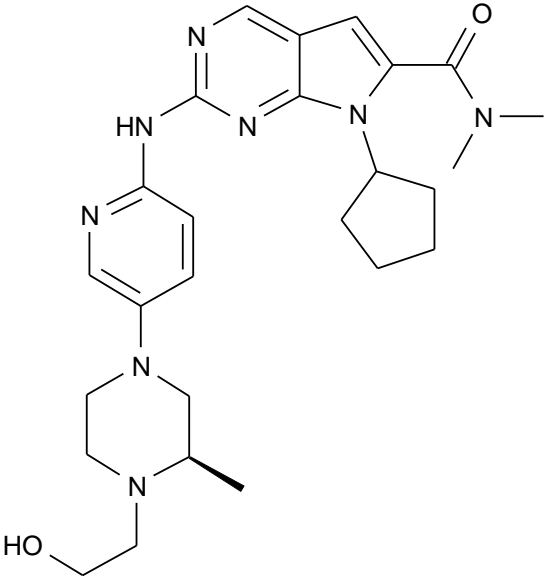
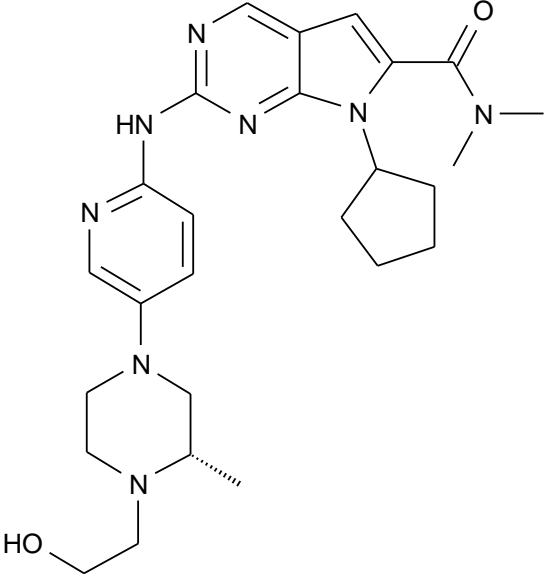
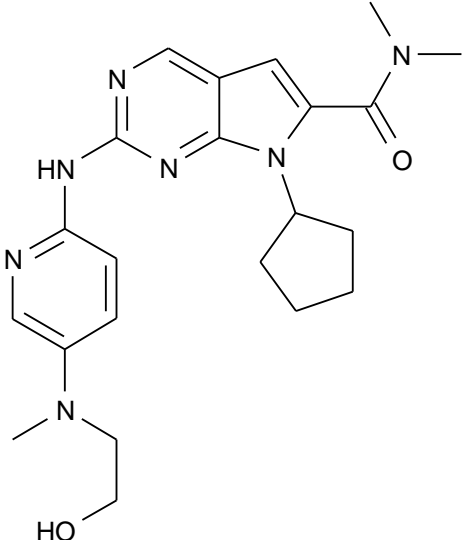
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	75
	76
	77

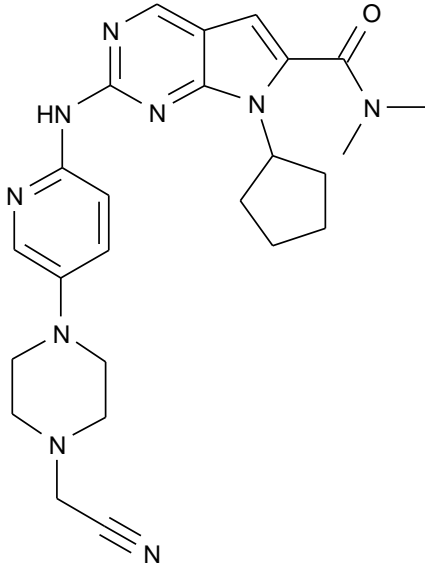
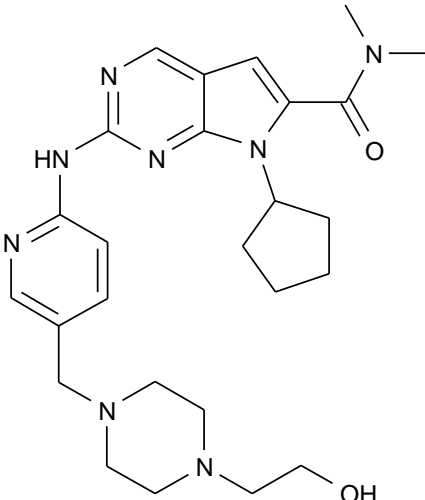
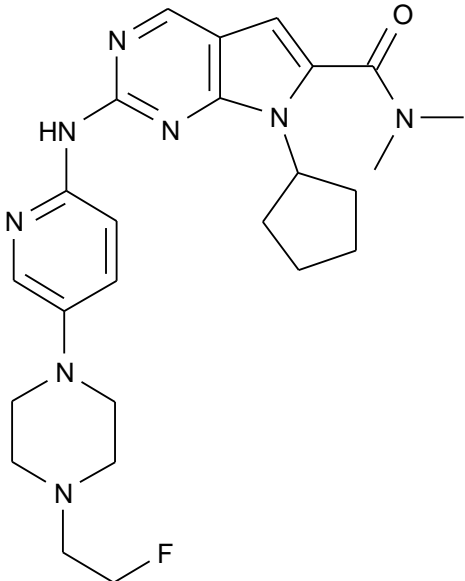
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	78
	79
	80

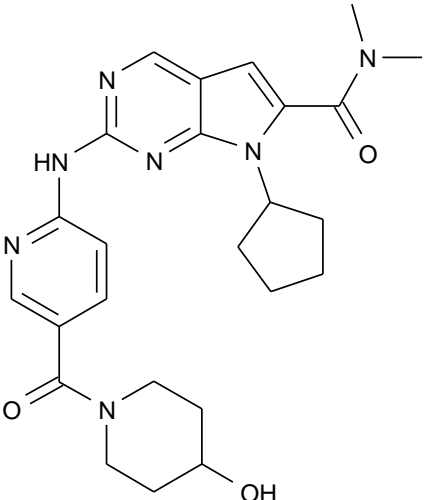
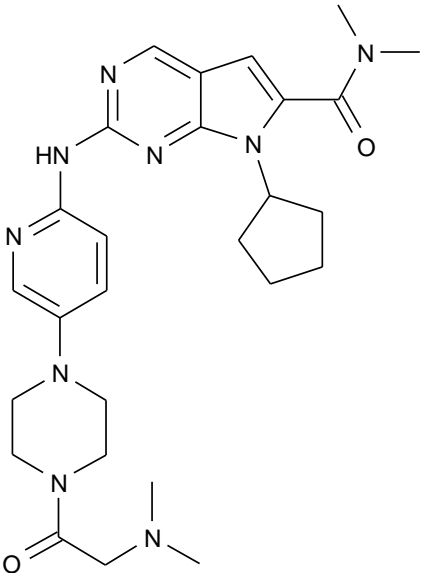
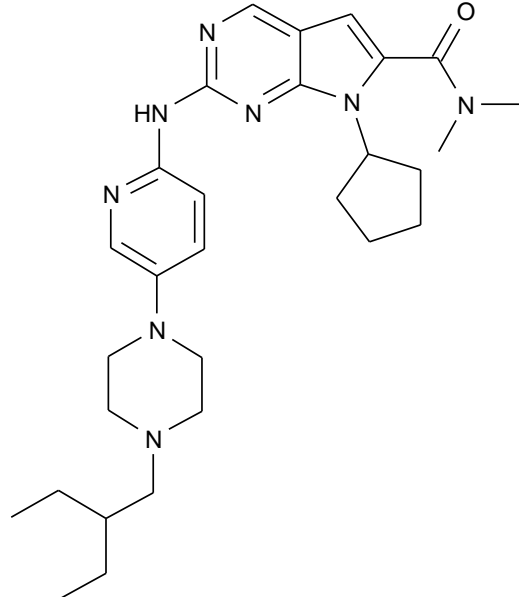
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	81
	82
	83

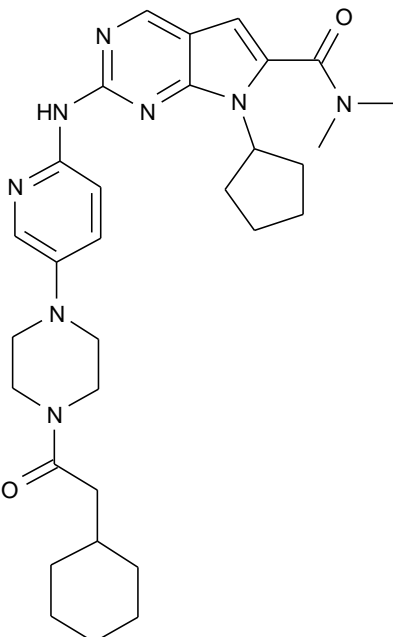
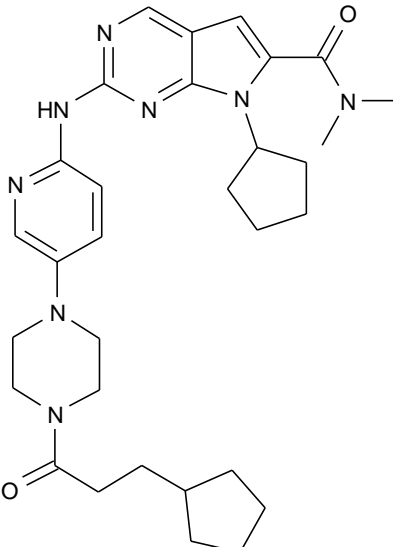
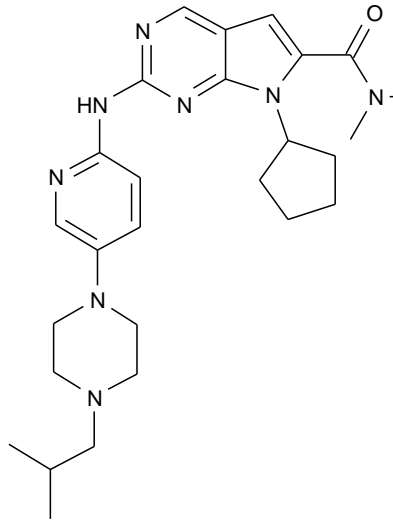
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	84
	85
	86

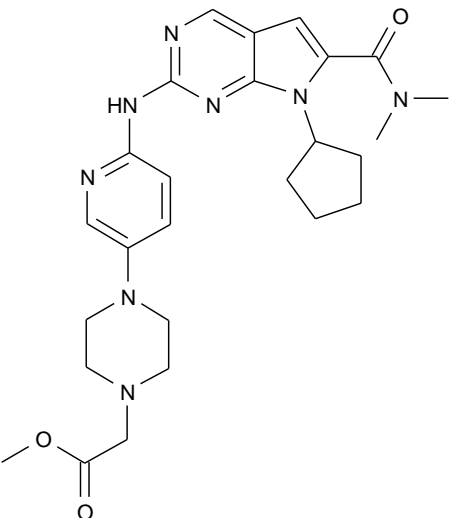
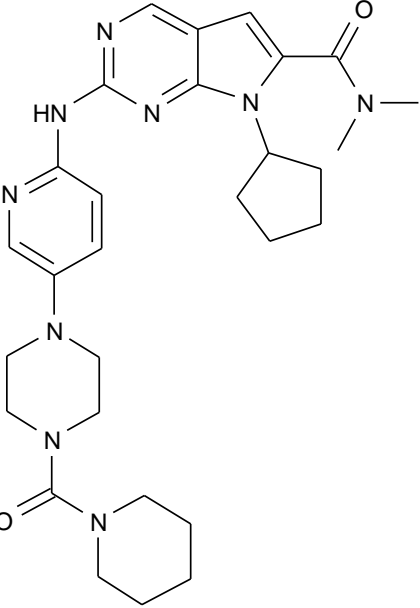
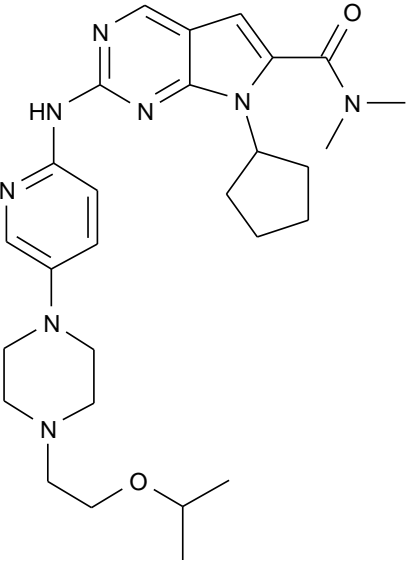
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	87
	88
	89

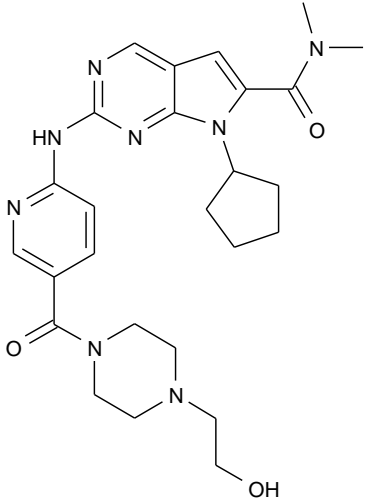
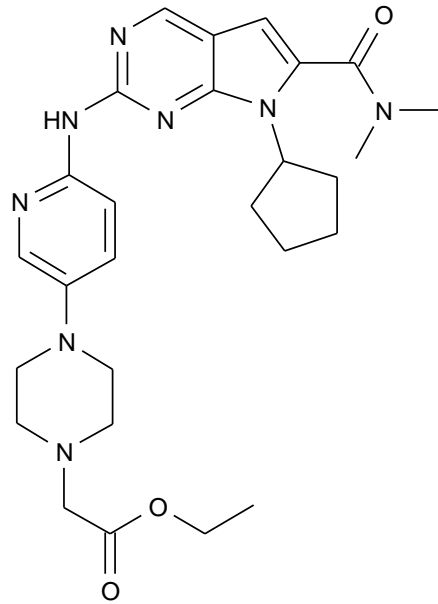
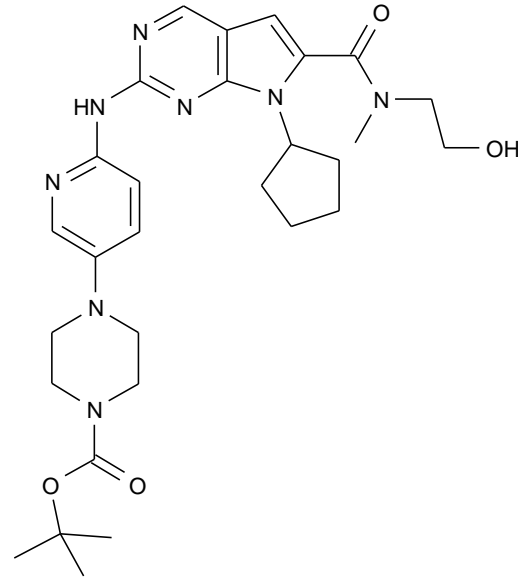
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	90
	91
	92

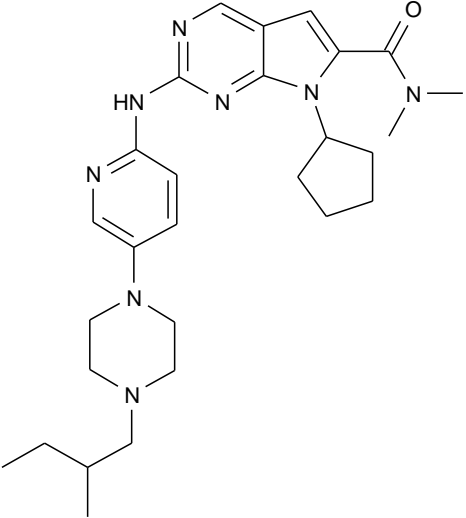
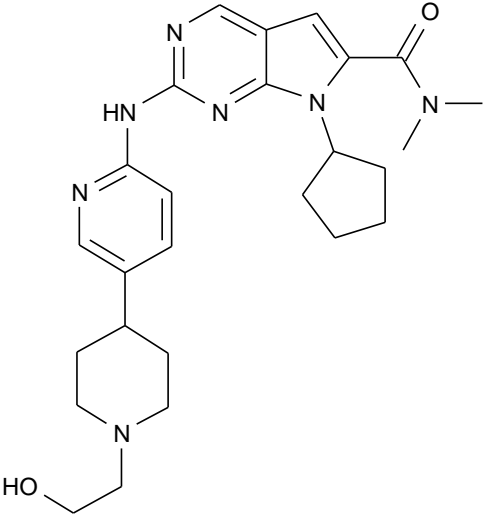
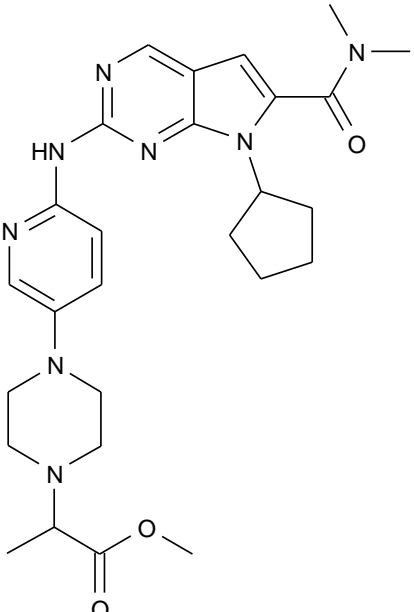
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	93
	94
	95

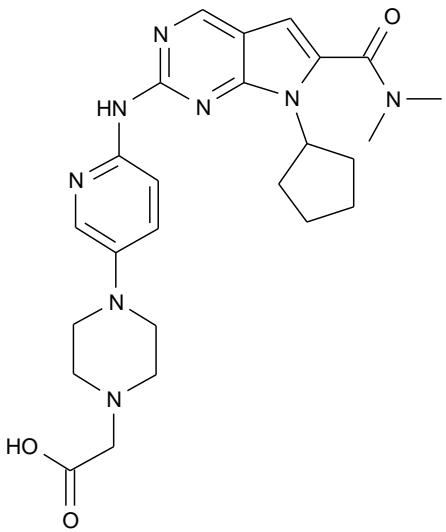
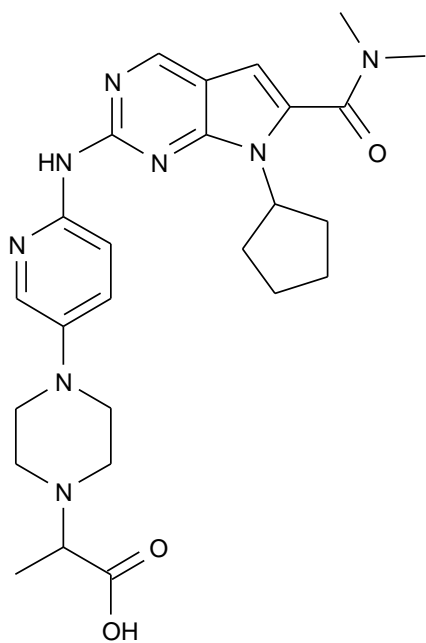
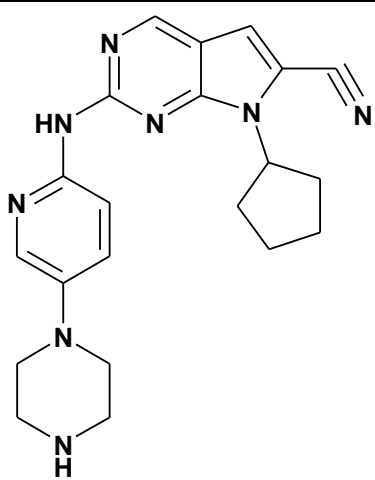
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	96
	97
	98

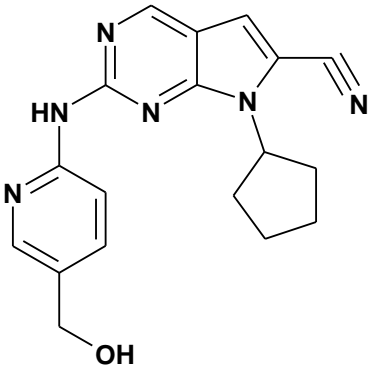
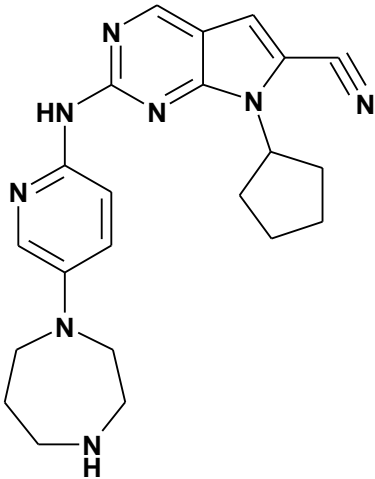
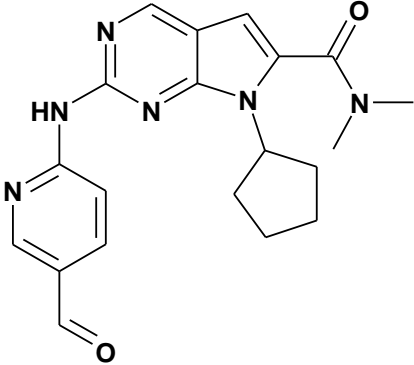
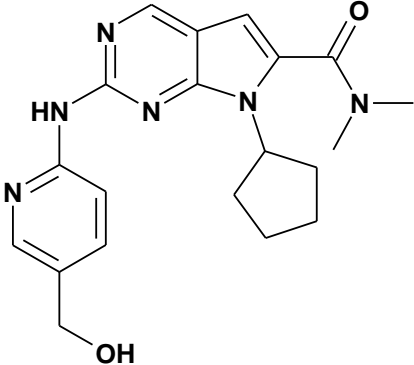
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	99
	100
	101

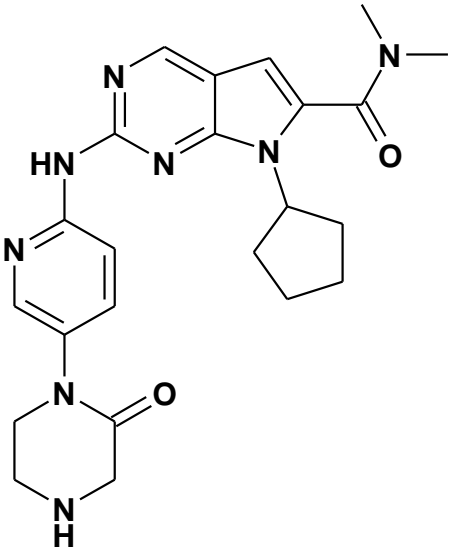
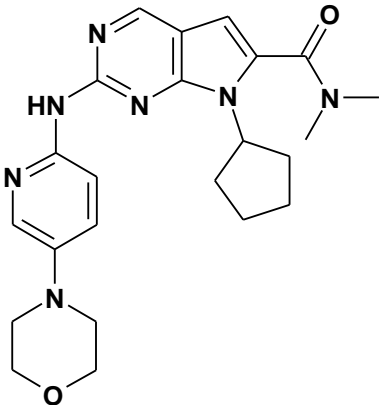
Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	102
	103
	104

Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	105
	106
	107
	108

Таблиця 1

Сполука	Номер прикладу
	109
	110

Біологічна активність

Дослідження ферментативної активності CDK4/циклін D1

- Для визначення активності кінази CDK4/циклін D1 використовували методику Lance TR-FRET (резонансний перенос енергії флуоресценції з розділенням по часу) після впливу в 384-лункових мікропланшетах для титрування. Цю ж методику використовували для визначення значень IC_{50} для невеликих молекул інгібіторів. Звичайно реакції кінази проводили в розчині реакційної суміші об'ємом 30 мкл, що містить 2 мкл сполуки (в 20 % ДМСО), 18 мкл CDK4/циклін D1 в буфері для аналізу (50 мМ HEPES (4-(2-гідроксиетил)-1-піперазинетансульфонова кислота), pH 7,5, 5 мМ $MgCl_2$, 2 мМ $MnCl_2$, 1 мМ ДТТ (дитіотреїтол), 0,05 % БСА (бичачий сироватковий альбумін), 0,02 % Tween-20), 10 мкл суміші pRb152 та АТФ. Кінцева реакційна суміш містила сполуку (інгібітор) при концентрації, рівній від 0,005 до 10 мкМ, 2 % ДМСО, 0,3 нМ CDK4/циклін D1, 175 нМ pRb152 та 3 мкМ АТФ (Amersham Pharmacia, Cat. No. 27-2056-01). Всі реакції проводили в білих плоскодонних 384-лункових планшетах OptiPlates (Perkin Elmer, Cat. No. 6007290) при кімнатній температурі впродовж 60 хвил., потім реакції зупиняли шляхом додавання 10 мкл 120 мМ ЕДТК (етилендіамінтетраоцтова кислота). Щоб з'явився сигнал, додавали 40 мкл розчину для детектування, що містить наступні компоненти: буфер для детектування (50 мМ HEPES, pH 7,5, 30 мМ ЕДТК, 0,1 % Triton x-100, 0,05 % БСА), 70 нг/мл антитіла до фосфо-pRb(S780) (Cell Signaling Technology, Cat. No. 9307S), 1 нМ кролячі антитіла Lance Eu-W1024 до IgG (Perkin Elmer, Cat. No. AD0082) та 20 нМ системи SureLight™ алофікоціанін-стрептавідин (Perkin Elmer, Cat. No. CR130-100). Отримані розчини інкубували при кімнатній температурі впродовж 2 год., потім зчитували за допомогою зчитуючого пристрою Evision Multilabel (Perkin Elmer, Envision 2102-0010). Примітка: $IC_{50} < 0,005$ нМ або $IC_{50} > 10$ мкМ вказує на те, що істинне значення IC_{50} знаходиться за межами діапазону виявлення.

Систему CDK4/рекомбінантний білок циклін D1, використану для дослідження ферментативної активності, отримували шляхом сумісної експресії вірусів pDEST10-CDK4 (N-кінцевий His₆) та pFastBacDual-GST-hCyclinD1 в клітинах Sf21. Надекспресований білок очищали за допомогою афінної хроматографії з використанням Ni-NTA до чистоти >80 % за даними аналізу за допомогою ексклюзивної ВЕРХ.

Дослідження ферментативної активності CDK1/циклін В

Для визначення активності кінрази CDK1/циклін В використовували методику ІМАР-FP™ (Molecular Devices Trade Mark Technology) після впливу в 384-лункових мікропланшетах для титрування. Цю ж методику використовували для визначення значень IC₅₀ для невеликих молекул інгібіторів. Звичайно реакції кінрази проводили в розчині реакційної суміші об'ємом 20 мкл, що містить 2 мкл сполуки (20 % розчин в ДМСО), 8 мкл CDK1/циклін В в 1×буфері для проведення реакцій (Molecular Devices, Cat. No. R8139), 10 мкл суміші субстратів пептид Tamra Histone-H1 (Molecular Devices, Cat. No. R7384) та АТФ (Amersham Pharmacia, Cat. No. 27-2056-01) в 1× буфері для проведення реакцій з додаванням 1 мМ ДТТ. Кінцева реакційна суміш містила сполуку (інгібітор) при концентрації, рівній від 0,005 до 10 мкМ, 2 % ДМСО, 0,25 нМ CDK1/циклін В, 100 нМ пептиду Tamra Histone-H1 та 20 мкМ АТФ.

Всі реакції проводили при кімнатній температурі в чорних плоскодонних 384-лункових планшетах Costar (Corning, Cat. No. 3710) впродовж 120 хвил., потім реакції зупиняли шляхом додавання 60 мкл розведеного в 400 разів 1× прогресивно зв'язуючого буферу (Molecular Devices, Cat. No. R8139). Сигнали поляризації флуоресценції зчитували за допомогою зчитуючого пристрою Evision Multilabel (Perkin Elmer, Envision 2102-0010) після інкубування при кімнатній температурі впродовж 2 год. Примітка: IC₅₀ < 0,005 нМ або IC₅₀ > 10 мкМ вказує на те, що істинне значення IC₅₀ знаходиться за межами діапазону виявлення.

Дослідження ферментативної активності CDK2/циклін А

Дослідження проводили при таких же умовах, як і для системи CDK1/циклін В, за виключенням того, що 0,25 нМ CDK1/циклін В заміняють на 0,3 нМ CDK2/циклін А. Результати досліджень приведені в таблиці 2.

ТАБЛИЦЯ 2

Приклад №	CDK4 (мкМ)	CDK1 (мкМ)	CDK2 (мкМ)	МС (МН+)
1	*	>15	>15	351,1
74	***	>15	>15	435,3
78	***	>15	>15	463,3
86	**	>15	>15	481,3
26	**	>15	>15	479,3
14	**	>15	>15	493,3
95	**	>15	>15	521,3
33	**	>15	>15	523,4
57	**	>15	>15	493,3
56	**	>15	>15	493,3
71	**	>15	>15	507,3
21	***	>15	>15	493,3
44	**	>15	>15	509,3
46	**	>15	>15	509,3
29	**	15	>15	509,3
79	**	>15	>15	503,3
63	***	>15	>15	477,3
36	**	>15	>15	493,4

Приклад №	CDK4 (мкМ)	CDK1 (мкМ)	CDK2 (мкМ)	MC (MH+)
101	*	>15	>15	521,4
103	**	>15	>15	507,3
69	**	>15	>15	531,4
92	***	>15	>15	491,3
99	**	>15	>15	505,3
90	**	>15	>15	519,4
68	***	>15	>15	519,4
25	**	>15	>15	517,3
10	**	>15	>15	492,4
84	**	>15	>15	474,3
9	**	>15	>15	488,3
7	**	>15	>15	477,3
27	**	>15	>15	503,3
23	**	>15	>15	545,3
90	**	>15	>15	559,4
91	**	>15	>15	559,4
12	**	>15	>15	492,3
88	***	>15	>15	520,5
22	**	>15	>15	532,3
94	**	>15	>15	546,3
38	**	>15	>15	548,3
30	*	>15	>15	549,3
31	*	>15	>15	549,3
19	***	>15	>15	448,3
16	***	>15	>15	449,3
81	**	>15	>15	493,3
17	**	>15	>15	449,3
82	**	>15	>15	493,3
72	**	>15	>15	463,3
24	**	>15	>15	463,3
4	**	>15	>15	449,2
8	**	14	8	449,3
13	**	>15	>15	435,3

Приклад №	CDK4 (мкМ)	CDK1 (мкМ)	CDK2 (мкМ)	MC (MH+)
39	**	>15	>15	436,3
32	**	>15	>15	422,5
59	**	>15	>15	423,4
83	*	>15	>15	424,2
10A	**	12	14	436,3
34	*	>15	>15	527,4
42	**	>15	>15	449,3
43	**	>15	>15	463,6
54	**	>15	>15	463,3
55	**	>15	>15	463,4
60	*	>15	>15	477,4
61	*	>15	>15	491,5
62	**	>15	>15	491,4
65	**	>15	>15	506,4
73	**	>15	>15	475,6
75	**	>15	>15	477,2
76	**	>15	>15	464,4
77	**	>15	>15	507,5
85	**	>15	>15	493,4
66	**	>15	>15	438,3
3	**	>15	>15	477,3
53	**	>15	>15	491,3
49	**	>15	>15	463,3
96	**	>15	>15	507,3
50	**	>15	>15	505,5
87	**	13	>15	478,3
41	***	14,8	4,7	451,3
6	***	>15	>15	477,3
20	**	>15	>15	450,3
35	**	4,7	2,9	478,3
52	**	>15	>15	434,3
80	**	>15	>15	476,3
100	**	>15	>15	478,3

Приклад №	CDK4 (мкМ)	CDK1 (мкМ)	CDK2 (мкМ)	МС (МН+)
45	*	>15	20	536,3
67	**	>15	>15	436,3
70	**	>15	>15	478,3
37	**	>15	>15	480,3
48	*	>15	>15	436,3
15	*	>15	>15	480,6
40	*	>15	>15	395,3
47	***	2,6	8,3	431,3
58	**	>15	>15	421,2
51	**	>15	>15	463,4
11	***	1,3	3,5	431,2
18	***	1,1	2,8	445,2
109	*	>15	>15	448,5
110	*	>15	>15	436,1

Позначення

$0,1 < IC_{50} \leq 1,0 = *$

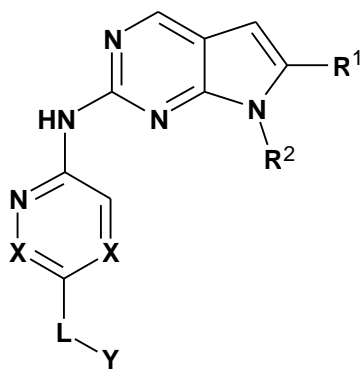
$0,01 < IC_{50} \leq 0,1 = **$

$0,001 < IC_{50} \leq 0,01 = ***$

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I:



10

або її фармацевтично прийнятна сіль,
у якій

X позначає CR^9 ;

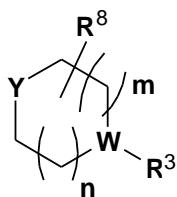
R^1 позначає $CONR^5R^6$, та R^5 і R^6 являють собою C_1 - C_8 -алкіл;

15

R^2 позначає C_3 - C_{14} -циклоалкіл, причому R^2 може бути заміщений однією або більшою кількістю груп C_1 - C_8 -алкіл або OH;

L позначає зв'язок, C_1 - C_8 -алкілен, C(O) або C(O)NH, причому L може бути заміщеним або незаміщеним;

Y позначає H, R^{11} , $NR^{12}R^{13}$, OH, або Y є частиною наступної групи



, у якій Y позначає CR⁹ або N;

де може міститися 0-3 R⁸, та R⁸ позначає C₁-C₈-алкіл, оксогрупу, галоген, або два або більша кількість R⁸ можуть утворювати місточкову алкільну групу;

W позначає CR⁹ або N;

5 R³ позначає H, C₁-C₈-алкіл, C₁-C₈-алкіл-R¹⁴, C₃-C₁₄-циклоалкіл, C(O)C₁-C₈-алкіл, C₁-C₈-галогеналкіл, C₁-C₈-алкіл-OH, C(O)NR¹⁴R¹⁵, C₁-C₈-ціаноалкіл, C(O)R¹⁴, C₀-C₈-алкіл-C(O)C₀-C₈-алкіл-NR¹⁴R¹⁵, C₀-C₈-алкіл-C(O)OR¹⁴, NR¹⁴R¹⁵, SO₂C₁-C₈-алкіл, C₁-C₈-алкіл-C₃-C₁₄-циклоалкіл, C(O)C₁-C₈-алкіл-C₃-C₁₄-циклоалкіл, C₁-C₈-алкоксигрупу або OH, які можуть бути заміщеними або

10 R⁹ позначає H або галоген;

R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ та R¹⁵ всі незалежно вибрані з групи, що включає H, C₁-C₈-алкіл, C₃-C₁₄-циклоалкіл, 3-14-членну циклогетероалкільну групу, C₆-C₁₄-арильну групу, 5-14-членну гетероарильну групу, алкоксигрупу, C(O)H, C(N)OH, C(N)OCH₃, C(O)C₁-C₃-алкіл, C₁-C₈-алкіл-NH₂ та C₁-C₆-алкіл-OH, причому R¹¹, R¹² та R¹³, R¹⁴ та R¹⁵, якщо вони не позначають H, можуть бути

15 заміщеними або незаміщеними;

m та n незалежно дорівнюють 0-2; та

у якій L, R³, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹² та R¹³, R¹⁴ та R¹⁵ можуть бути заміщені однією або більшою кількістю груп, що включають C₁-C₈-алкіл, C₂-C₈-алкеніл, C₂-C₈-алкініл, C₃-C₁₄-циклоалкіл, 5-14-членну гетероарильну групу, C₆-C₁₄-арильну групу, 3-14-членну циклогетероалкільну групу, OH, (O), CN, алкоксигрупу, галоген або NH₂.

20

2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, у якій R³ позначає H, C₁-C₈-алкіл, C₃-C₁₄-циклоалкіл, C(O)C₁-C₈-алкіл, C₁-C₈-алкіл-OH, C₁-C₈-ціаноалкіл, C₀-C₈-алкіл-C(O)C₀-C₈-алкіл-NR¹⁴R¹⁵, C₀-C₈-алкіл-C(O)OR¹⁴, NR¹⁴R¹⁵, C₁-C₈-алкіл-C₃-C₁₄-циклоалкіл, C(O)C₁-C₈-алкіл-C₃-C₁₄-циклоалкіл, C₀-C₈-алкоксигрупу, C₁-C₈-алкіл-R¹⁴, C₁-C₈-галогеналкіл або C(O)R¹⁴, що може бути заміщений однією або більшою кількістю груп, що включають OH, CN, F або NH₂, та у якій R¹⁴ та R¹⁵ всі незалежно вибрані з групи, що включає H, C₁-C₈-алкіл, C₃-C₁₄-циклоалкіл, алкоксигрупу, C(O)C₁-C₃-алкіл, C₁-C₈-алкіл-NH₂ або C₁-C₆-алкіл-OH.

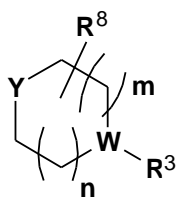
25

3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1, 2, у якій R³ позначає H, C₁-C₈-алкіл або C₁-C₈-алкіл-OH.

30

4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 3, у якій R³ позначає H, метил, етил, пропіл, ізопропіл, CH₂OH або CH₂CH₂OH.

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-4, у якій Y позначає H, OH, або Y є частиною наступної групи



, де Y позначає N та W позначає CR⁹ або N;

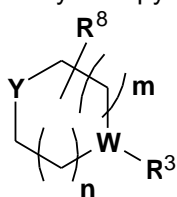
35

де може міститися 0-2 R⁸, та R⁸ позначає C₁-C₈-алкіл, оксогрупу, або два або більша кількість R⁸ можуть утворювати місточкову алкільну групу.

6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-5, у якій R² позначає цикlopентил.

40

7. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-6, у якій Y є частиною наступної групи

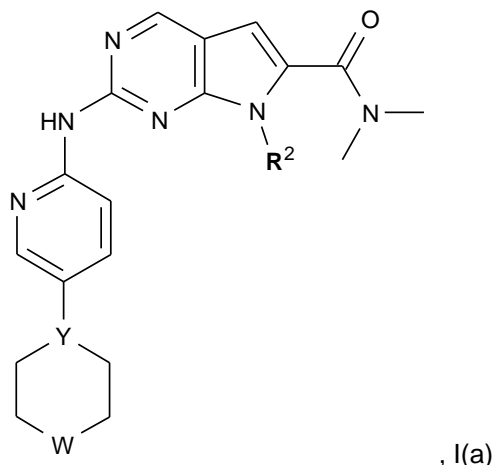


, де m та n дорівнюють 1 та Y та W позначають N.

8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 4, де m дорівнює 2, а n дорівнює 1.

9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-8, у якій R^8 позначає метил, етил, пропіл, бутил, оксогрупу, або два R^8 можуть утворювати місточкову групу.

10. Сполука за п. 1, яка має формулу I(a):



5 або її фармацевтично прийнятна сіль,
у якій:

R^2 позначає C_3 - C_{14} -циклоалкіл, який може бути незаміщеним або заміщеним групою C_1 - C_3 -алкіл або OH;

Y позначає CH або N;

10 W позначає NH або CH_2 .

11. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає:

диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

15 диметиламід 7-циклопентил-2-(4-диметиламіно-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-6'-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

диметиламід 2-[5-(4-карбамоїлметилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

диметиламід 2-{5-[4-(2-аміноацетил)піперазин-1-іл]піридин-2-іламіно}-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

20 диметиламід 2-[5-(3-амінопіролідин-1-іл)піридин-2-іламіно]-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

25 диметиламід 7-циклопентил-2-[4-(2-гідроксіетил)-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

диметиламід 7-циклопентил-2-[5-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

диметиламід 7-циклопентил-2-[5-((S)-3-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

30 диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(3-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(3-гідроксипропіл)піперазин-1-іл]піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

35 диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(піролідин-1-карбоніл)піперазин-1-іл]піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-((S)-2,3-дигідроксипропіл)піперазин-1-іл]піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

40 диметиламід 7-циклопентил-2-(5-{4-[2-(2-гідроксіетоксі)етил]піперазин-1-іл}піридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

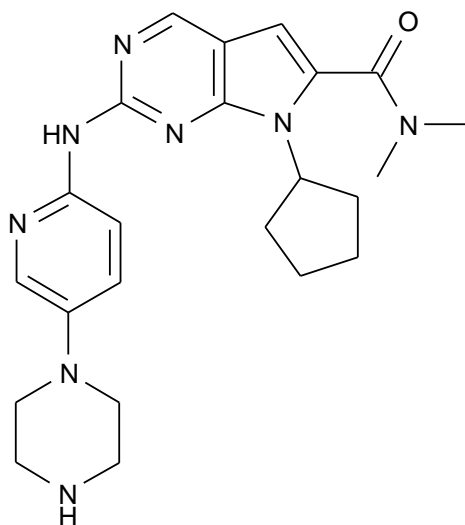
диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гідрокси-1-метилетил)піперазин-1-іл]піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

45 диметиламід 7-циклопентил-2-[6-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]піридазин-3-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;

- диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2,3-дигідроксипропіл)піперазин-1-іл]піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-((R)-2,3-дигідроксипропіл)піперазин-1-іл]піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
5 диметиламід 7-циклопентил-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3d]піримідин-6-карбоної кислоти;
диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-диметиламінопіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
10 диметиламід 7-циклопентил-2-(1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[3,4']біпіридиніл-6-іламіно)-7Н-піроло[2,3d]піримідин-6-карбоної кислоти;
диметиламід 7-циклопентил-2-[5-((S)-3-метилпіперазин-1-ілметил)піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
15 диметиламід 7-циклопентил-2-[5-[4-((S)-2-гідроксипропіл)піперазин-1-іл]піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-((R)-2-гідроксипропіл)піперазин-1-іл]піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3d]піримідин-6-карбоної кислоти;
20 диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(4-метилпентил)піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
25 диметиламід 7-циклопентил-2-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-піридазин-3-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
30 диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-илметил)піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
35 диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-етилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
диметиламід 7-циклопентил-2-(1'-ізопропіл-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[3,4']біпіридиніл-6-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
40 диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[(R)-4-(2-гідроксіетил)-3-метилпіперазин-1-іл]піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[(S)-4-(2-гідроксіетил)-3-метилпіперазин-1-іл]піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
45 диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гідроксіетил)-піперазин-1-ілметил]піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-диметиламіноацетил)-піперазин-1-іл]піридин-2-іламіно}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
диметиламід 7-циклопентил-2-[5-[4-(2-етилбутил)піперазин-1-іл]піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
50 диметиламід 2-{5-[4-(2-циклогексилацетил)піперазин-1-іл]піридин-2-іламіно}-7-циклопентил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
диметиламід 7-циклопентил-2-{5-[4-(3-циклопентилпропіоніл)піперазин-1-іл]-піридин-2-іламіно}7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
55 диметиламід 7-циклопентил-2-[5-(4-ізобутилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3d]піримідин-6-карбоної кислоти;
диметиламід 7-циклопентил-2-[5-[4-(2-ізопроксіетил)піперазин-1-іл]піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти;
диметиламід 7-циклопентил-2-[5-[4-(2-метилбутил)піперазин-1-іл]піридин-2-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти та

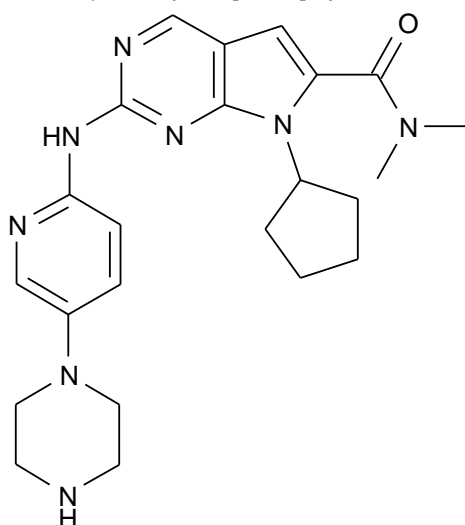
диметиламід 7-циклопентил-2-[1'-(2-гідроксіетил)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[3,4']біпіридиніл-6-іламіно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука за п. 1, яка являє собою диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти, що має формулу



або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука за п. 1, яка являє собою диметиламід 7-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти, що має формулу



10

14. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-12 для застосування як лікарського засобу.

15. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-12 та фармацевтично прийнятний носій.

- 15 16. Комбінація, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-12 разом з іншим агентом.

17. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-12 для застосування у лікуванні раку.

- 20 18. Сполука за п. 17, де рак вибраний з групи, що включає: рак молочної залози, рак підшлункової залози, колоректальний рак, рак легенів, саркому, лейкоз, гліому, спадкову меланому та меланому.

- 25 19. Сполука за п. 17, де рак являє собою карциному сечового міхура, молочної залози, товстої кишки, нирок, епідермісу, печінки, легенів, стравоходу, жовчного міхура, яєчників, підшлункової залози, шлунка, шийки матки, щитовидної залози, носа, голови та шиї, передміхурової залози або шкіри; гематопоетичну пухлину лімфоїдного походження; гематопоетичну пухлину мієлоїдного походження; фолікулярний рак щитовидної залози; пухлину мезенхімального

- походження; пухлину центральної або периферичної нервової системи; меланому; семіному; тератокарциному; остеосаркому; пігментну ксеродерму; кератоакантому або саркому Капоші.
20. Сполука за п. 19, де гематопоетична пухлина лімфоїдного походження являє собою лейкоз, гострий лімфолейкоз, хронічний лімфолейкоз, В-клітинну лімфому, Т-клітинну лімфому, множинну мієлому, ходжкінську лімфому, неходжкінську лімфому, волосатоклітинну лімфому або лімфому Беркітта.
21. Сполука за п. 17, де рак являє собою рак молочної залози, рак яєчників, рак товстої кишки, рак передміхурової залози, рак стравоходу, плоскоклітинний рак та недрібноклітинні карциноми легенів.
22. Сполука за п. 19, де пухлина центральної або периферичної нервової системи являє собою астроцитому, нейробластому, гліому або шваному.
23. Сполука за п. 17, де рак являє собою дрібноклітинний рак легенів, недрібноклітинний рак легенів, рак підшлункової залози, рак молочної залози, поліморфну гліобластому, Т-клітинний гострий лімфолейкоз та лімфому з клітин зони мантиї.
24. Сполука за п. 13 для застосування як лікарського засобу.
25. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 13 та фармацевтично прийнятний носій.
26. Комбінація, що містить сполуку за п. 13 разом з іншим агентом.
27. Сполука за п. 13 для застосування у лікуванні раку.
28. Сполука за п. 27, де рак вибраний з групи, що включає: рак молочної залози, рак підшлункової залози, колоректальний рак, рак легенів, саркому, лейкоз, гліому, спадкову меланому та меланому, лімфому з клітин зони мантиї та недрібноклітинний рак легенів.
29. Сполука за п. 27, де рак являє собою карциному сечового міхура, молочної залози, товстої кишки, нирок, епідермісу, печінки, легенів, стравоходу, жовчного міхура, яєчників, підшлункової залози, шлунка, шийки матки, щитовидної залози, носа, голови та шиї, передміхурової залози або шкіри; гематопоетичну пухлину лімфоїдного походження; гематопоетичну пухлину мієлоїдного походження; фолікулярний рак щитовидної залози; пухлину мезенхімального походження; пухлину центральної або периферичної нервової системи; меланому; семіному; тератокарциному; остеосаркому; пігментну ксеродерму; кератоакантому або саркому Капоші.
30. Сполука за п. 29, де гематопоетична пухлина лімфоїдного походження являє собою лейкоз, гострий лімфолейкоз, хронічний лімфолейкоз, В-клітинну лімфому, Т-клітинну лімфому, множинну мієлому, ходжкінську лімфому, неходжкінську лімфому, волосатоклітинну лімфому або лімфому Беркітта.
31. Сполука за п. 27, де рак являє собою рак молочної залози, рак яєчників, рак товстої кишки, рак передміхурової залози, рак стравоходу, плоскоклітинний рак та недрібноклітинні карциноми легенів.
32. Сполука за п. 29, де пухлина центральної або периферичної нервової системи являє собою астроцитому, нейробластому, гліому або шваному.
33. Сполука за п. 27, де рак являє собою дрібноклітинний рак легенів, недрібноклітинний рак легенів, рак підшлункової залози, рак молочної залози, поліморфну гліобластому, Т-клітинний гострий лімфолейкоз та лімфому з клітин зони мантиї.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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

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