



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 76760

(13) C2

(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПІРОЛОПІРИМІДИНИ ЯК ІНГІБІТОРИ ПРОТЕЇНКІНАЗИ

1

2

(21) 2004010502

(22) 21.06.2002

(24) 15.09.2006

(86) PCT/GB02/02835, 21.06.2002

(31) 0115393.1

(32) 23.06.2001

(33) GB

(31) 60/301,678

(32) 28.06.2001

(33) US

(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.

(72) Кокс Пол Джозеф, US, Маджид Тахір Надім, GB, Амендола Шеллі, US, Депре Стефані Даніель, US, Едлін Кріс, GB, Педгріфт Брайан Леслі, GB, Халлі Френк, GB, Едвардз Майкл, GB, Бодуен Бернар, GB, Маклей Лейн Макфарлан, GB, Алдос Девіс Джон, GB

(73) АБЕНТИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ІНК., US

(56) WO 98 23613 A 04.06.1998

WO 01 42246 A 14.06.2001

WO 00 17202 A 30.03.2000

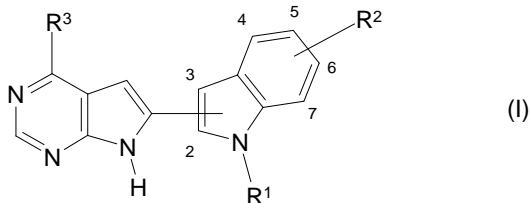
WO 99 65908 A 23.12.1999

US 6 140 317 A 31.10.2000

WO 99 65909 A 23.12.1999

D. BERGSTROM ET AL.: "Palladium-mediated synthesis of C-5 pyrimidine nucleoside thioethers from disulfides and mercurinucleosides" J. ORG. CHEM., vol. 56, no. 19, 1991

(57) 1. Сполука формули



в якій

 R^1 являє собою водень, $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-C(=O)-R^5$, $-SO_2-NY^1Y^2$, $-SO_2-R^7$, $-C(=O)R^7$, або R^1 являє собою алкеніл, алкенілокси, алкіл, алкініл, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл, циклоалкіл або циклоалкілалкіл, кожен із яких необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з арилу, циклоалкілу, ціано, галогену, гетероарилу, гетероциклоалкілу, $-CHO$, або 5-, 6-або 7-членним циклічним ацетальпохідним такого $-CHO$, $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-C(=O)-OR^5$, $-NY^1Y^2$, $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$, $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$, $-OR^7$, $-C(=O)-R^7$, гідрокси, алкокси і карбокси; R^2 являє собою одну або декілька груп, вибраних з водню, ацилу, алкілендіокси, алкенілу, алкенілокси, алкінілу, арилу, ціано, галогену, гідрокси, гетероарилу, гетероциклоалкілу, нітро, R^4 , $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-C(=O)-OR^5$, $-NY^1Y^2$, $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$, $-N(R^6)-C(=O)-OR^7$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$, $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$, $-SO_2-NY^1Y^2$ і $-ZR^4$; R^3 являє собою H, ціано, галоген, гідрокси, нітро, R^4 , NY^1Y^2 , $-ZR^4$, $-C(=O)-OR^5$, $-C(=O)-R^7$, $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-N(R^6)-C(=O)-R^4$, $-N(R^6)-C(=O)-NY^1Y^2$, $-N(R^6)-C(=O)-OR^5$, $-SO_2-NY^3Y^4$ або $-N(R^6)-SO_2-R^7$, або R^3 являє собою арил, гетероарил, алкеніл або алкініл, кожен із яких необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з арилу, ціано, галогену, гідрокси, гетероарилу, гетероциклоалкілу, нітро, $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-C(=O)-OR^5$, $-NY^1Y^2$, $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$, $-N(R^6)-C(=O)-OR^7$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$, $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$, $-SO_2-NY^1Y^2$ і $-ZR^4$; R^4 являє собою алкіл, циклоалкіл або циклоалкілалкіл, кожен із яких необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з арилу, циклоалкілу, ціано, галогену, гетероарилу, гетероциклоалкілу, гідрокси, $-CHO$, або 5-, 6- або 7-членним циклічним ацетальпохідним такого $-CHO$, $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-C(=O)-OR^5$, $-NY^1Y^2$, $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$, $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$, $-OR^7$ і $-C(=O)-R^7$, де R^4 необов'язково переривається з групою, вибраною з O, $S(O)_n$ і NR^6 ; R^5 являє собою водень, алкіл, алкеніл, арил, арилалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл; R^6 являє собою водень або нижчий алкіл; R^7 являє собою алкіл, арил, арилалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкілалкіл; R^8 являє собою водень або нижчий алкіл; Y^1 і Y^2 незалежно являють собою водень, алкеніл, арил, циклоалкіл, гетероарил або алкіл, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з арилу, галогену, гетероарилу, гідрокси, $-C(=O)-NY^3Y^4$, $-C(=O)-OR^5$, $-NY^3Y^4$, $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$, -

(13) C2

(11) 76760

(19) UA

$N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$, і $-OR^7$; або група $-NY^1Y^2$ може утворювати циклічний амін;

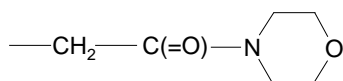
Y^3 і Y^4 незалежно являють собою водень, алкеніл, алкіл, арил, ариалкіл, циклоалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл; або група $-NY^3Y^4$ може утворювати циклічний амін;

Z являє собою O або $S(O)_n$;

n дорівнює нулю або цілому числу 1 або 2; або N-оксид, проліки, кислотна біоізостера, фармацевтично прийнятна сіль або сольват такої сполуки; або N-оксид, проліки або кислотна біоізостера такої солі або сольвату.

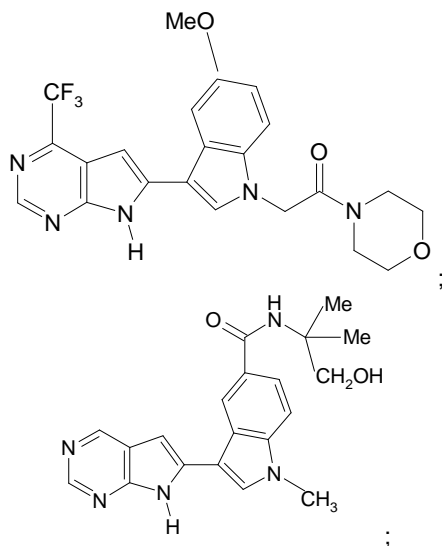
2. Сполука за п. 1, в якій R^1 являє собою водень, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкіл, заміщений галогеном, C_{1-4} алкіл, заміщений гідрокси, C_{1-4} алкіл, заміщений $-N(R^6)C(=O)-R^7$, C_{1-4} алкіл, заміщений $-C(=O)-NY^1Y^2$ або циклоалкілалкіл, заміщений гідрокси.

3. Сполука за п. 1, в якій R^1 являє собою водень, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$ або



4. Сполука за п. 1, в якій R^1 являє собою водень.

5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, в якій R^2 являє собою карбокси або кислотну біоізостеру, гідрокси, алкіл, заміщений карбокси, гетероарил, або R^2 являє собою $-OR^4$, де R^4 являє собою алкіл, $-OR^4$, де R^4 являє собою алкіл або циклоалкілалкіл, заміщений однією або декількома гідроксигрупами, $-OR^4$, де R^4 являє собою алкіл, заміщений однією або декількома алкоксигрупами, $-OR^4$, де R^4 являє собою алкіл або циклоалкіл, заміщений однією або декількома карбоксигрупами, $-OR^4$, де R^4 являє собою циклоалкіл, заміщений $-C(=O)-NY^1Y^2$, або R^2 являє собою $-C(=O)-R$, де R являє собою алкіл,



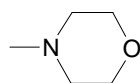
або R^2 являє собою $-C(=O)-NY^1Y^2$ або $-N(R^6)-C(=O)-R^7$.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, в якій R^2 являє собою $-OCH_3$ або $-CONHC(CH_3)_2CH_2OH$.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, в якій R^2 являє собою $-OCH_3$.

8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, в якій R^3 являє собою водень, ціано, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, алкіл, алкіл, заміщений одним або декількома атомами галогену, алкіл, заміщений $-C(=O)-NY^1Y^2$, алкіл, заміщений $-OR^7$, або R^3 являє собою $-ZR^4$, $-C(=O)-OR^5$, $-C(=O)-NY^1Y^2$ або $-NY^1Y^2$.

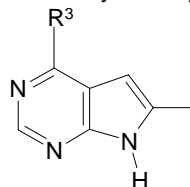
9. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, в якій R^3 являє собою водень, ціано, піридил, трифторметил, $-CH_2-CH_2-C(=O)NHCH_3$, $-OCF_2H$, $-C(=O)-NH-C(CH_3)_2-CH_2OH$ або



10. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, в якій R^3 являє собою $-OCH_3$.

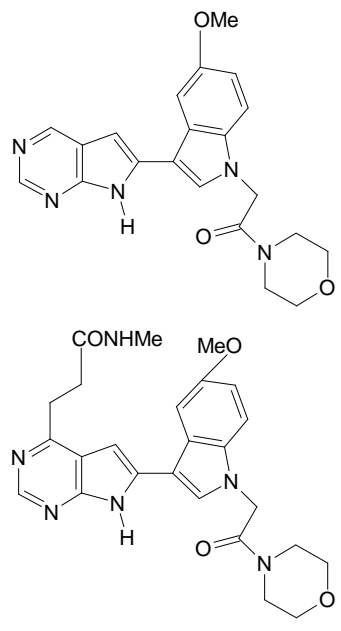
11. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, в якій R^2 приєднаний у положенні 5 індольного кільця.

12. Сполука за будь-яким із пп. 1-11, в якій група

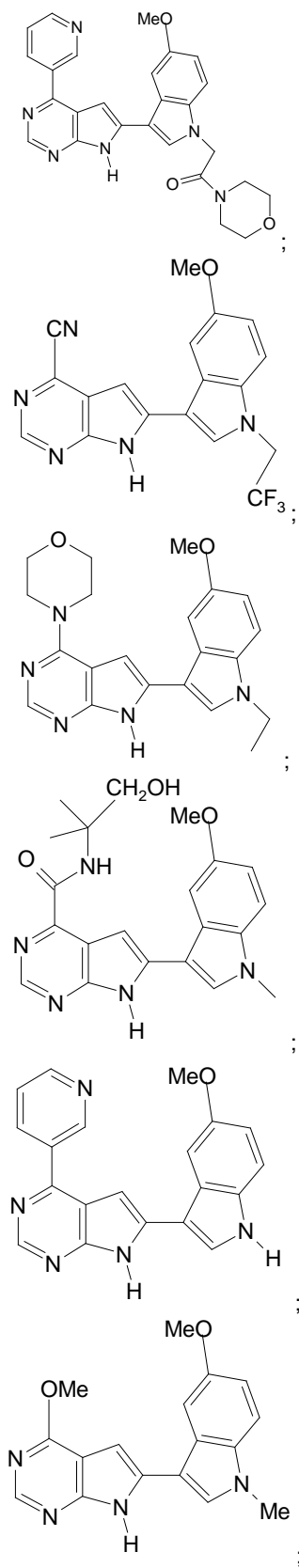


приєднана у положенні 3 індольного кільця.

13. Сполука за п. 1, що являє собою

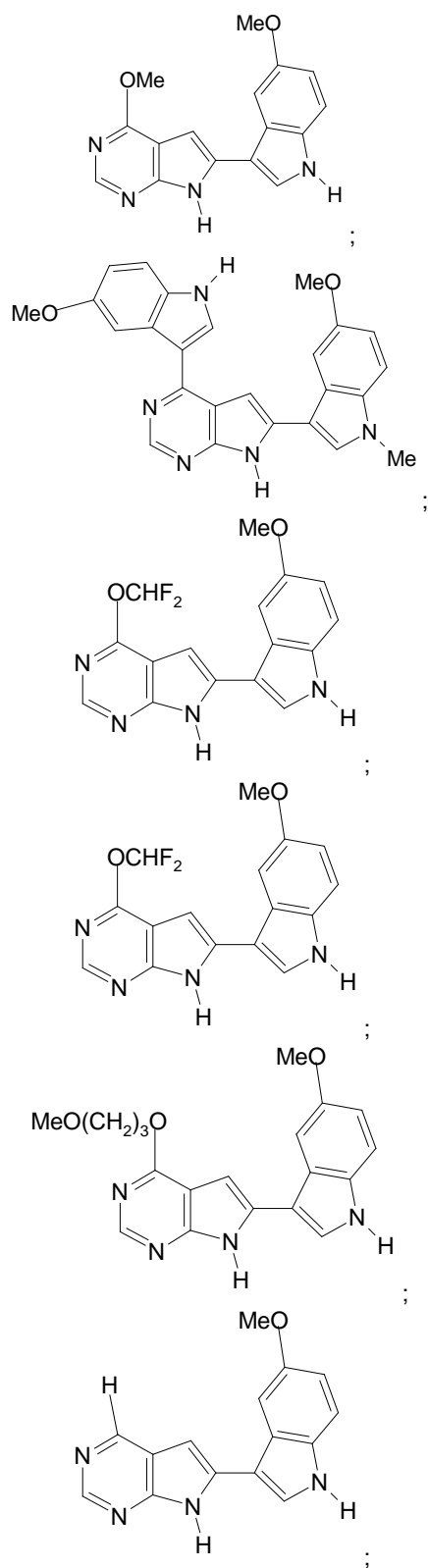


5

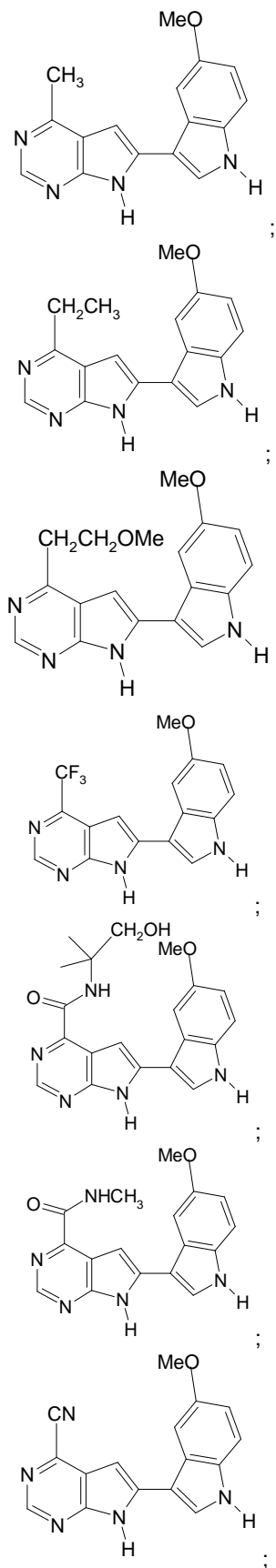


76760

6

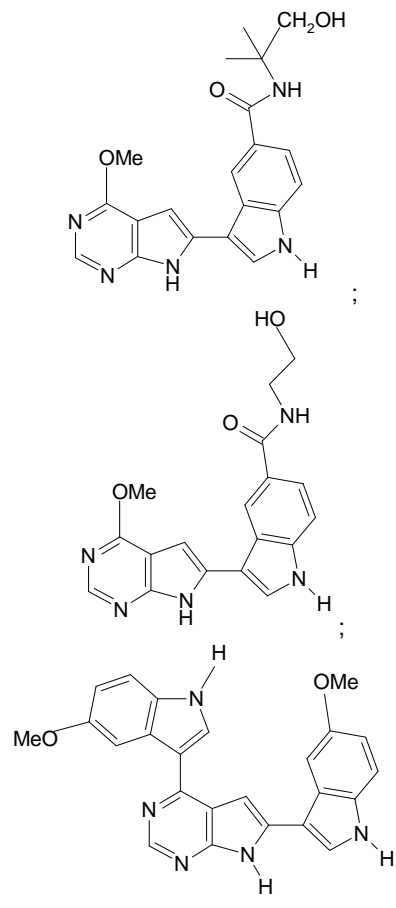


7



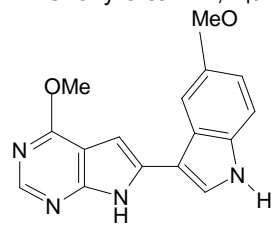
76760

8



або N-оксид, проліки, фармацевтично прийнятну сіль або сольват такої сполуки; або N-оксид або проліки такої солі або сольвату.

14. Сполука за п. 1, що являє собою



N-оксид, проліки, фармацевтично прийнятну сіль або сольват такої сполуки;

або N-оксид або проліки такої солі або сольвату, 15. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-14, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями або ексципієнтами.

16. Спосіб лікування пацієнта, схильного до або страждаючого від станів, які можуть бути поліпшені внаслідок введення інгібітора каталітичної активності Syc, що включає введення зазначеному пацієнту фармацевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-14, або фармацевтично ефективної кількості композиції за п. 15.

17. Спосіб лікування запального захворювання у пацієнта, який цього потребує, що включає введення зазначеному пацієнту фармацевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-14,

або фармацевтично ефективної кількості композиції за п. 15.

18. Спосіб лікування пацієнта, схильного до або страждаючого від станів, які можуть бути поліпшені внаслідок введення інгібітора каталітичної активності FAK, що включає введення зазначеному пацієнту фармацевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-14, або фармацевтично ефективної кількості композиції за п. 15.

19. Спосіб лікування пацієнта, схильного до або страждаючого від станів, які можуть бути поліпшені внаслідок введення інгібітора каталітичної активності KDR, що включає введення зазначеному пацієнту фармацевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-14, або фармацевтично ефективної кількості композиції за п. 15.

20. Спосіб лікування пацієнта, схильного до або страждаючого від станів, які можуть бути поліпшені внаслідок введення інгібітора каталітичної активності Auroga2, що включає введення зазначеному пацієнту фармацевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-14, або фармацевтично ефективної кількості композиції за п. 15.

21. Спосіб лікування раку у пацієнта, який цього потребує, що включає введення зазначеному па-

цієнту фармацевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-14, або фармацевтично ефективної кількості композиції за п. 15.

22. Спосіб за п. 17, в якому запальне захворювання являє собою астму, запальний дерматоз, алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт або запалення суглобів.

23. Спосіб за п. 17, в якому запальне захворювання являє собою астму, псоріаз, герпетиформний дерматит, екзему, некротизуючий васкуліт, шкірний васкуліт, бульозну хворобу, алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт, артрит, ревматоїдний артрит, артрит корової краснухи, псоріатичний артрит або остеоартрит.

24. Спосіб лікування хронічної обструктивної хвороби легень у пацієнта, який цього потребує, що включає введення зазначеному пацієнту фармацевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-14, або фармацевтично ефективної кількості композиції за п. 15.

25. Спосіб за п. 21, в якому види раку, що піддаються лікуванню, включають колоректальний рак, рак передміхурової, молочної, щитовидної залози, рак шкіри, рак прямої кишки або рак легень.

Даний винахід відноситься до заміщених піропідімідинів, їхнього одержання, фармацевтичних композицій, що містять зазначені сполуки, а також до їхнього фармацевтичного застосування для лікування хворобливих станів, які можуть бути модульовані інгібуванням протеїнкіназ.

Протеїнкінази беруть участь у процесах передачі сигналів, що контролюють активацію, ріст і диференціацію клітин у відповідь на позаклітинні медіатори і на зміни в навколишньому середовищі. У цілому, зазначені кінази поділяються на декілька груп: кінази, що переважно фосфорилують залишки серину і/або треоніну, і кінази, що переважно фосфорилують залишки тирозину [S.K. Hanks and T. Hunter, FASEB. J., 1995, 9, p.576-596]. Серин/треонінкінази включають, наприклад, ізоформи протеїнкінази C [A.C. Newton, J. Biol. Chem., 1995, 270, p.28495-28498] і групу циклінзалежних кіназ, таких як cdc2 [J. Pines, Trends in Biochemical Sciences, 1995, 18, p.195-197]. Тирозинкінази включають рецептори фактора росту, сполучні мембрани, такі як рецептор епідермального фактора росту [S. Iwashita and M. Kobayashi, Cellular Signalling, 1992, 4, p.123-132], а також цитозольні безрецепторні кінази, такі як p56lck, p59fyn, ZAP-70 і csk кінази [C. Chan et al., Ann. Rev. Immunol., 1994, 12, p.555-592].

Надмірно висока активність протеїнкінази спостерігається при багатьох захворюваннях, що виникають внаслідок ненормальної клітинної функції. Вона може виникнути прямо або опосередковано, наприклад, внаслідок збою правильних контрольних механізмів кінази, викликаного, наприклад, мутацією, надекспресією або неправильною активацією ферменту; чи надмірним або недостатнім продукуванням цитокінів або факторів росту, та-

кож беручи участь у трансдукції сигналів у прямому або зворотному напрямку від кінази. Очікується, що у всіх зазначених випадках селективне інгібування дії кінази може відігравати позитивну роль.

Syk являє собою 72-кДа цитоплазматичну протеїнтирозинкіназу, що експресується у багатьох кровотворних клітинах і яка є суттєвим елементом декількох каскадів, що зв'язують рецептори антигену з клітинними відповідями. Таким чином, Syk відіграє центральну роль у сигналізації рецептора IgE з високою афінністю, FcεRI, в тучних клітинах і в антигені рецептора, що сигналізує в T- і B-лімфоцитах. Шляхи трансдукції сигналу в тучних, T- і B-клітинах мають загальні ознаки. Лігандзв'язувальний домен рецептора не має внутрішньої активності тирозинкінази. Однак вони взаємодіють із трансдукуючими субодинамиціями, що містять тирозиновий імунорецептор на основі мотивів активації (ITAM) [M. Reth, Nature, 1989, 338, p.383-384]. Зазначені мотиви присутні як у β-, так і в γ-субодинамиці FcεRI, в ξ-субодинамиці рецептора T-клітини (TCR), а також у субодинамиці IgGα і IgGβ рецептора B-клітини (BCR). [N.S. van Oers and A. Weiss, Seminars in Immunology, 1995, 7, p.227-236]. Після зв'язування антигену і мультимеризації залишки ITAM фосфорилуються протеїнтирозинкіназами із родини Src. Syk належить до унікального класу тирозинкіназ, що має двотандемні домени Src гомології 2 (SH2) і C-кінцевий каталітичний домен. Зазначені домени SH2 з високою афінністю зв'язуються з ITAM, і така SH2-опосередкована асоціація Syk з активованим рецептором стимулює активність Syk кінази і локалізує Syk у плазматичній мембрані.

У мишей з дефіцитом Syk дегрануляція тучних

клітин інгібується, дозволяючи висловити припущення про те, що вона є важливою метою для розробки агентів, що стабілізують тучні клітини [P.S. Costello, *Oncogene*, 1996, 13, p.2595-2605]. Подібні дослідження показали важливу роль Syk в BCR і TCR сигналізації [A.M. Cheng, *Nature*, 1995, 378, p.303-306, (1995), і D.H. Chu et al, *Immunological Reviews*, 1998, 165, p.167-180]. Виявляється, що Syk також бере участь у виживанні еозинофілів у відповідь на IL-5 і GM-CSF [S. Yousefi et al., *J. Exp. Med.*, 1996, 183, p.1407-1414]. Незважаючи на ключову роль Syk у тучній клітині, BCR і T-клітинній сигналізації, є мало відомостей про механізм передачі Syk ефекторів у прямому напрямку. Виявилось, що два адаптерні білки, BLNK (лінкер-білок В-клітини, SLP-65) і SLP-76, є субстратами Syk у В-клітинах і тучних клітинах, відповідно, і зумовлюють розподіл Syk з ефекторами у прямому напрямку [M. Ishiai et al., *Immunity*, 1999, 10, p.117-125, і L.R. Hendricks-Taylor et al., *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, p.1363-1367]. Крім того, Syk, виявляється, відіграє важливу роль у сигнальному шляху CD40, який, у свою чергу, відіграє важливу роль у проліферації В-клітин [M. Faris et al., *J. Exp. Med.*, 1994, 179, p.1923-1931].

Syk також бере участь в активації тромбоцитів, що стимулюється через низьку афінність IgG рецептора (Fc гамма-RIIA) або яка стимулюється колагеном [F. Yanaga et al., *Biochem. J.*, 1995, 311, (Pt. 2), p.471-478].

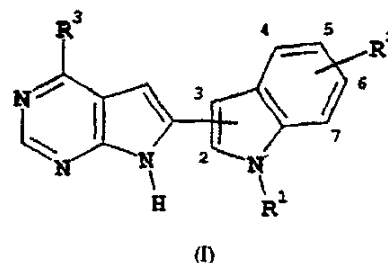
Фокальна адгезійна кіназа (FAK) являє собою безрецепторну тирозинкіназу, що бере участь в інтегринопосередкованих сигнальних трансдукційних шляхах. FAK співлокалізується з інтегринами у фокальних контактних сайтах і активації FAK, при цьому виявилось, що фосфорилювання її тирозином у багатьох видах клітин залежить від інтегринів, що зв'язуються з їхніми позаклітинними лігандами. Результати декількох досліджень підтверджують гіпотезу про те, що інгібітори FAK можуть бути корисними при лікуванні раку. Наприклад, клітини з дефіцитом FAK слабо мігрують у відповідь на хемотаксичні сигнали і надекспресія С-кінцевого домену FAK блокує клітинне розповсюдження, а також хемотаксичну міграцію (Sieg et al., *J. Cell Science*, 1999, 112, 2677-2691; Richardson A. and Parsons T., *Cell*, 1997, 97, 221-231); крім того, пухлинні клітини, оброблені антизмістовими олігонуклеотидами FAK, втрачають здатність до приєднання і піддаються апоптозу (Xu et al., *Cell Growth Differ.*, 1996, 4, 413-418). Була описана надекспресія FAK при раку передміхурової залози, молочної залози, щитовидної залози, прямої кишки і легень. Рівень експресії FAK прямо корелює з пухлинами, що демонструють найагресивніший фенотип.

Ангіогенез або утворення нових кровоносних судин внаслідок росту з уже існуючої судинної сітки має основне значення для ембріонального розвитку і органогенезу. Ненормальна підвищена неоваскуляризація спостерігається при ревматоїдному артриті, діабетичній ретинопатії і під час розвитку пухлини (Folkman, *Nat. Med.*, 1995, 1, 27-31). Ангіогенез є складним багатоступінчастим процесом, що включає активацію, міграцію, проліферацію і виживання ендотеліальних

клітин. Численні дослідження в галузі пухлинного ангіогенезу протягом останніх двох десятиріч виявили ряд терапевтичних мішеней, включаючи кінази, протеази та інтегрини, що призвело до відкриття багатьох нових антиангіогенних агентів, включаючи інгібітори KDR, деякі з яких у даний час проходять клінічні випробування (Jekunen et al., *Cancer Treatment Rev.*, 1997, 23, 263-286). Інгібітори ангіогенезу можуть бути використані як першочергові, допоміжні або навіть профілактичні засоби, що попереджують виникнення або повторний ріст злоякісних пухлин.

Декілька білків, що беруть участь у сегрегації хромосом і збиранні веретен, були ідентифіковані в дріжджах і дрозофілах. Розрив таких білків призводить до неправильної сегрегації хромосом і утворення монополярних або розірваних веретен. До зазначених кіназ відносяться Ipr11 і aurora кінази з *S. cerevisiae* і дрозофіли, відповідно, які необхідні для розділення центросом і сегрегації хромосом. Один людський гомолог Ipr11 дріжджів був недавно клонований та охарактеризований різними лабораторіями. Така кіназа, названа Aurora2, STK15 або BTAК, належить до родини серин/треонінкінази. Bischoff et al. показали, що Aurora2 є онкогенною й ампліфікується при колоректальному раку людини (EMBO J., 1998, 17, 3052-3065). Її присутність також була підтверджена прикладами при ракових захворюваннях, що включають епітеліальні пухлини, таких як рак молочної залози.

Даний винахід передбачає заміщені піролопіримідини формули (I), здатні інгібувати одну або декілька протеїнкіназ, більш переважно, FAK, KDR, Syk кіназу або Aurora2, особливо Syk кіназу,



в якій

R^1 являє собою водень, $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-C(=O)R^5$, $-SO_2-NY^1Y^2$, $-SO_2-R^7$, $-C(=O)R^7$, або R^1 може являти собою алкеніл, алкенілокси, алкіл, алкініл, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл, циклоалкіл або циклоалкілалкіл, кожен із яких необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з арилу, циклоалкілу, ціано, галогену, гетероарилу, гетероциклоалкілу, $-CHO$ (або його 5-, 6- або 7-членного циклічного ацетальпохідного), $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-C(=O)-OR^5$, $-NY^1Y^2$, $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$, $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$, $-OR^7$, $-C(=O)-R^7$, гідрокси, алкокси і карбокси;

R^2 являє собою одну або декілька груп, вибраних із водню, ацилу, алкілендіокси, алкенілу, алкенілокси, алкінілу, арилу, ціано, галогену, гідрокси, гетероарилу, гетероциклоалкілу, нітро, R^4 , $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-C(=O)-OR^5$, $-NY^1Y^2$, $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$, $-N(R^6)-C(=O)-OR^7$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$, -

$N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$, $-SO_2NY^1Y^2$ і $-ZR^4$;

R^3 являє собою H, ціано, галоген, гідрокси, нітро, R^4 , NY^1Y^2 , $-ZR^4$, $-C(=O)-OR^5$, $-C(=O)-R^7$, $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-N(R^6)-C(=O)-R^4$, $-N(R^6)-C(=O)-NY^1Y^2$, $-N(R^6)-C(=O)-OR^5$, $-SO_2-NY^3Y^4$ або $-N(R^6)-SO_2-R^7$, або R^3 являє собою арил, гетероарил, алкеніл або алкініл, кожен із яких необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з арилу, ціано, галогену, гідрокси, гетероарилу, гетероциклоалкілу, нітро, $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-C(=O)-OR^5$, $-NY^1Y^2$, $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$, $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$, $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$, $-SO_2-NY^1Y^2$ або $-ZR^4$;

R являє собою алкіл, циклоалкіл або циклоалкілалкіл, кожен із яких необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з арилу, циклоалкілу, ціано, галогену, гетероарилу, гетероциклоалкілу, гідрокси, $-CHO$ (або його 5-, 6- або 7-членного циклічного ацетальпохідного), $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-C(=O)-OR^5$, $-NY^1Y^2$, $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$, $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$, $-OR^7$ і $-C(=O)-R^7$; R^4 також може необов'язково перериватися групою, вибраною з O, $S(O)_n$, NR^6 ,

R^5 являє собою водень, алкіл, алкеніл, арил, арилалкіл, гетероарил або гетероарил алкіл;

R^6 являє собою водень або нижчий алкіл;

R^7 являє собою алкіл, арил, арилалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкілалкіл;

R^8 являє собою водень або нижчий алкіл;

Y^1 і Y^2 незалежно являють собою водень, алкеніл, арил, циклоалкіл, гетероарил або алкіл, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з арилу, галогену, гетероарилу, гідрокси, $-C(=O)-NY^3Y^4$, $-C(=O)-OR^5$, $-NY^3Y^4$, $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$, $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$ і $-OR^7$; або група $-NY^1Y^2$ може утворювати циклічний амін;

Y^3 і Y^4 незалежно являють собою водень, алкеніл, алкіл, арил, арилалкіл, циклоалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл; або група $-NY^3Y^4$ може утворювати циклічний амін;

Z являє собою O або $S(O)_n$;

n дорівнює нулю або цілому числу 1 або 2;

і їхні відповідні N-оксиди, і їхні проліки, і їхні кислотні біоізостери; а також фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук, і їхні N-оксиди, і їхні проліки, і їхні кислотні біоізостери; разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями або ексципієнтами.

У даному описі термін "сполуки даного винаходу" і подібні йому вирази означають описані вище сполуки формули (I) і включають також проліки, фармацевтично прийнятні солі і сольвати, наприклад, гідрати, там, де це дозволяє контекст. Подібним чином, посилання на проміжні сполуки, незалежно від того, чи є вони самі об'єктом домагань, відноситься також до їхніх солей і сольватів там, де це дозволяє контекст. Для уточнення, там, де це дозволяє контекст, в описі іноді наводяться конкретні випадки, однак такі випадки є чисто ілюстративними і не виключають інші випадки.

Якщо не зазначено інакше, то у тексті опису даного винаходу нижченаведені терміни мають

такі значення:

"Пацієнт" відноситься до людей та інших ссавців.

"Кислотна біоізостера" означає групу, що має хімічну і фізичну подібність, яка забезпечує явно подібні біологічні властивості, з карбоксигрупою [див. Lipinsky, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1986, 21, p.283, "Bioisosterism In Drug Design"; Yun, Hwahak Sekye, 1993, 33, p.576-579, "Application of Bioisosterism To New Drug Design"; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, p.34-38, "Bioisosteric Replacement and Development Of Lead Compounds In Drug Design"; Graham, Theochem., 1995, 343, p.105-109, "Theoretical Studies Applied To Drug Design: ab initio Electronic Distributions In Bioisosteres"]. Приклади відповідних кислотних біоізостер включають: $-C(=O)-NHON$, $-C(=O)-CH_2OH$, $-C(=O)-CH_2SH$, $-C(=O)-NH-CN$, сульфо, фосфоно, алкілсульфонілкарбамоїл, тетразоліл, арилсульфонілкарбамоїл, гетероарилсульфонілкарбамоїл, N-метоксикарбамоїл, 3-гідрокси-3-циклобутен-1,2-діон, 3,5-діоксо-1,2,4-оксадіазолідиніл або гетероциклічні феноли, такі як 3-гідроксізооксазоліл і 3-гідрокси-1-метилпіразоліл.

"Ацил" означає $H-CO-$ або алкіл- $CO-$ групу, в якій алкілгрупа має зазначені в даному описі значення.

"Ациламіно" означає ацил-NH-групу, в якій ацил має зазначені в даному описі значення.

"Алкеніл" означає аліфатичну вуглеводневу групу, що містить подвійний зв'язок вуглець-вуглець, яка може бути прямою або розгалуженою, що має від 2 до 15 атомів вуглецю в ланцюгу. Переважні алкенілгрупи мають від 2 до 12 атомів вуглецю в ланцюгу; більш переважно - від 2 до 6 атомів вуглецю (наприклад, від 2 до 4 атомів вуглецю) в ланцюгу. "Розгалужений" в даному описі означає, що одна або декілька нижчих алкілгруп, таких як метил, етил або пропіл, приєднані до лінійного ланцюга; у цьому випадку - до лінійного алкенільного ланцюга. "Нижчий алкеніл" означає від 2 до 4 атомів вуглецю в ланцюгу, який може бути прямим або розгалуженим. Приклади алкенілгруп включають етеніл, пропеніл, н-бутеніл, ізо-бутеніл, 3-метилбут-2-еніл, н-пентеніл, гептеніл, октеніл, циклогексилбутеніл і деценіл.

"Алкенілокси" являє собою алкеніл-О-групу, в якій алкеніл має зазначені в даному описі значення. Прикладом алкенілоксигруп є алілокси.

"Алкокси" являє собою алкіл-О-групу, в якій алкілгрупа має зазначені в даному описі значення. Приклади алкоксигруп включають диформетокси, метокси, триформетокси, етокси, н-пропокси, ізо-пропокси, н-бутокси і гептокси.

"Алкоксикарбоніл" являє собою алкіл-О- $CO-$ групу, в якій алкілгрупа має зазначені в даному описі значення. Приклади алкоксикарбонілгруп включають метокси- і етоксикарбоніл.

Якщо не зазначено інакше, "алкіл" означає аліфатичну вуглеводневу групу, яка може мати прямий або розгалужений ланцюг, що має приблизно від 1 до 15 атомів вуглецю в ланцюгу, необов'язково заміщених одним або декількома атомами галогену. Конкретні алкілгрупи мають від 1 до 6 атомів вуглецю. "Нижчий алкіл" як група або час-

тина нижчої алкокси, нижчої алкілтію, нижчої алкілсульфініл або нижчої алкілсульфонілгрупи означає, якщо не зазначено інакше, аліфатичну вуглеводневу групу, яка може мати прямий або розгалужений ланцюг, що має від 1 до 4 атомів вуглецю. Приклади алкілгруп включають метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, втор-бутил, т-бутил, н-пентил, 3-пентил, гептил, октил, ноніл, децил і додецил. Ілюстративні алкілгрупи, заміщені одним або декількома атомами галогену, включають трифторметил.

"Алкілен" означає аліфатичний двовалентний радикал, одержаний з алкілгрупи з прямим або розгалуженим ланцюгом, в якому алкілгрупа має зазначені в даному описі значення. Приклади алкіленрадикалів включають метилен, етилен і триметилен.

"Алкілендіокси" означає -О-алкілен-О-групу, в якій алкілен має зазначені вище значення. Приклади алкілендіоксигруп включають метилендіокси та етилендіокси.

"Алкілсульфініл" означає алкіл-SO-групу, в якій алкілгрупа має зазначені раніше значення. Переважними алкілсульфінілгрупами є такі групи, в яких алкілгрупа являє собою C₁₋₄алкіл.

"Алкілсульфоніл" означає алкіл-SO₂-групу, в якій алкілгрупа має зазначені раніше значення. Переважними алкілсульфонілгрупами є такі групи, в яких алкілгрупа являє собою C₁₋₄алкіл.

"Алкілсульфонілкарбамоїл" означає алкіл-SO₂-NH-C(=O)-групу, в якій алкілгрупа має зазначені раніше значення. Переважними алкілсульфонілкарбамоїлгрупами є такі групи, в яких алкілгрупа являє собою C₁₋₄алкіл.

"Алкілтію" означає алкіл-S-групу, в якій алкілгрупа має зазначені раніше значення. Приклади алкілтіюгруп включають метилтію, етилтію, ізопропілтію і гептилтію.

"Алкініл" означає аліфатичну вуглеводневу групу, що містить потрійний зв'язок вуглець-вуглець, яка може мати прямий або розгалужений ланцюг, що містить від 2 до 15 атомів вуглецю. Переважні алкінілгрупи мають від 2 до 12 атомів вуглецю у ланцюгу, найбільш переважно - від 2 до 6 атомів вуглецю (наприклад, від 2 до 4 атомів вуглецю). Приклади алкініл груп включають етиніл, пропініл, н-бутиніл, ізо-бутиніл, 3-метилбут-2-иніл і н-пентиніл.

"Ароїл" означає арил-CO-групу, в якій арилгрупа має зазначені в даному описі значення. Приклади ароїлгруп включають бензоїл і 1- та 2-нафтоїл.

"Ароїламіно" означає ароїл-NH-групу, в якій ароїл має зазначені раніше значення.

"Арил" як група або частина групи означає: (i) необов'язково заміщений моноциклічний або поліциклічний ароматичний карбоциклічний залишок, що має від 6 до 14 атомів вуглецю, такий як феніл або нафтил; або (ii) необов'язково заміщений, частково насичений поліциклічний ароматичний карбоциклічний залишок, в якому арильна і циклоалкільна або циклоалкенільна група сконденсовані разом, утворюючи циклічну структуру, таку як тетрагідронафтильне, інденільне або інданільне кільце. За винятком спеціально обумовлених випадків, арилгрупи можуть бути заміщені одним або декі-

лькама замісниками арилгруп, які можуть бути однаковими або різними, при цьому "замісник арилгрупи" включає, наприклад, ацил, ациламіно, алкокси, алкоксикарбоніл, алкілендіокси, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкілтію, ароїл, ароїламіно, арил, арилалкілокси, арилалкілоксикарбоніл, арилалкілтію, арилокси, арилоксикарбоніл, арилсульфініл, арилсульфоніл, арилтію, карбокси (або кислотна біоізостера), ціано, галоген, гетероароїл, гетероарил, гетероарилалкілокси, гетероароїламіно, гетероарилокси, гідрокси, нітро, трифторметил, -NY³Y⁴, -CONY³Y⁴, -SO₂NY³Y⁴, -NY³-C(=O)алкіл, -NY³-SO₂алкіл або алкіл, необов'язково заміщений арилом, гетероарилом, гідрокси або -NY³Y⁴.

"Арилалкіл" означає арилалкілгрупу, в якій арильний і алкільний залишки мають зазначені раніше значення. Переважні арил алкіл групи містять залишок C₁₋₄алкілу. Приклади арилалкілгруп включають бензил, 2-фенетил і нафталінметил.

"Арилалкілокси" означає арилалкіл-О-групу, в якій арилалкілгрупи мають зазначені раніше значення. Приклади арилалкілоксигруп включають бензилокси і 1- або 2-нафталінметокси.

"Арилалкілоксикарбоніл" означає арилалкіл-О-CO-групу, в якій арилалкілгрупи мають зазначені раніше значення. Прикладом арилалкілоксикарбонілгрупи є бензилоксикарбоніл.

"Арилалкілтію" означає арилалкіл-S-групу, в якій арилалкілгрупа має зазначені раніше значення. Прикладом арилалкілтіюгрупи є бензилтію.

"Арилокси" означає арил-О-групу, в якій арилгрупа має зазначені раніше значення. Приклади арилоксигруп включають фенокси і нафтокси, кожна з яких необов'язково заміщена.

"Арилоксикарбоніл" означає арил-О-C(=O)-групу, в якій арилгрупа має зазначені раніше значення. Приклади арилоксикарбонілгруп включають феноксикарбоніл і нафтоксикарбоніл.

"Арилсульфініл" означає арил-SO-групу, в якій арилгрупа має зазначені раніше значення.

"Арилсульфоніл" означає арил-SO₂-групу, в якій арилгрупа має зазначені раніше значення.

"Арилсульфонілкарбамоїл" означає арил-SO₂-NH-C(=O)-групу, в якій арилгрупа має зазначені раніше значення.

"Арилтію" означає арил-S-групу, в якій арилгрупа має зазначені раніше значення. Приклади арилтіюгруп включають фенілтію і нафтилтію.

"Азагетероарил" означає ароматичний карбоциклічний залишок, що має від 5 до 10 кільцевих членів, в якому одним із кільцевих членів є азот, а інші кільцеві члени вибрані з вуглецю, кисню, сірки і азоту. Приклади азагетероарилгруп включають бензімідазоліл, імідазоліл, індазолініл, індоліл, ізохінолініл, піридил, піримідиніл, піролініл, хінолініл, хіназолініл і тетрагідроіндолізініл.

"Циклічний амін" означає 3-8-членну моноциклічну циклоалкільну кільцеву систему, в якій один із кільцевих атомів вуглецю замінений на азот і яка (i) може також містити додаткову гетероатомвмісну групу, вибрану з O, S, SO₂ або NY⁵ (де Y⁵ являє собою водень, алкіл, арил, арилалкіл, -C(=O)-R⁷, -C(O)-OR⁷ або -SO₂R⁷); і (ii) може бути сконденсована з додатковими арильними (наприклад, фенільними), гетероарильними (наприклад, піридиніями), гетероциклоалкільними або

циклоалкільними кільцями для одержання біциклічної або трициклічної кільцевої системи. Приклади циклічних амінів включають піролідін, піперидин, морфолін, піперазин, індолін, піріндолін, тетрагідрохінолін і тому подібні групи.

"Циклоалкеніл" означає неароматичну моноциклічну або поліциклічну кільцеву систему, що містить щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, і що має від 3 до 10 атомів вуглецю. Приклади моноциклічних циклоалкенільних кілець включають циклопентеніл, циклогексеніл і циклогептеніл.

"Циклоалкіл" означає насичену моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, що має від 3 до 10 атомів вуглецю, необов'язково заміщену оксо. Приклади моноциклічних циклоалкільних кілець включають C_{3-8} циклоалкільні кільця, такі як циклопропіл, циклопентил, циклогексил і циклогептил.

"Циклоалкілалкіл" означає циклоалкілалкілгрупу, в якій циклоалкільні і алкільні залишки мають раніше зазначені значення. Приклади моноциклічних циклоалкілалкілгруп включають циклопропілметил, циклопентилметил, циклогексилметил і циклогептилметил.

"Галоген" означає фтор, хлор, бром або йод. Переважними є фтор і хлор.

"Гетероароїл" означає гетероарил- $C(=O)-$ групу, в якій гетероарилгрупа має зазначені в даній заявці значення. Приклади гетероарилгруп включають піридилкарбоніл.

"Гетероароїламіно" означає гетероароїл-NH-групу, в якій гетероарильний залишок має зазначені раніше значення.

"Гетероарил" як група або частина групи означає: (i) необов'язково заміщений ароматичний моноциклічний або поліциклічний органічний залишок, що має приблизно від 5 до 10 кільцевих членів, в якому один або декілька кільцевих членів являє(-ють) собою елемент(-и), відмінні від вуглецю, наприклад, азот, кисень або сірку (приклади таких груп включають бензімідазоліл, бензтіазоліл, фурил, імідазоліл, індоліл, індолізиніл, ізоксазоліл, ізохінолініл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, піразиніл, піридазиніл, піразоліл, піридил, піримідиніл, піроліл, хіназолініл, хінолініл, 1,3,4-тіадіазоліл, тіазоліл, тієніл і триазолілгрупи, необов'язково заміщені одним або декількома замісниками арилгруп, що мають вищезазначені значення, за винятком особливо обумовлених випадків); (ii) необов'язково заміщений, частково насичений поліциклічний гетерокарбоциклічний залишок, в якому гетероарил і циклоалкіл або циклоалкенілгрупа сконденсовані разом, утворюючи циклічну структуру (приклади таких груп включають пірінданілгрупи, необов'язково заміщені одним або декількома "замісниками арилгруп", що мають вищезазначені значення, за винятком особливо обумовлених випадків). Необов'язкові замісники включають один або декілька "замісників арилгруп", що мають вищезазначені значення, за винятком особливо обумовлених випадків.

"Гетероарилалкіл" означає гетероарилалкілгрупу, в якій гетероарильні і алкільні залишки мають зазначені раніше значення. Переважні гетероарилалкілгрупи містять залишок C_{1-4} алкілу. Приклади гетероарилалкілгруп включають піриди-

лметил.

"Гетероарилалкілокси" означає гетероарилалкіл-О-групу, в якій гетероарилалкілгрупа має зазначені раніше значення. Приклади гетероарилалкілоксигруп включають необов'язково заміщений піридилметокси.

"Гетероарилокси" означає гетероарил-О-групу, в якій гетероарилгрупа має зазначені раніше значення. Приклади гетероарилоксигруп включають необов'язково заміщений піридилокси.

"Гетероарилсульфонілкарбамоїл" означає гетероарил- $SO_2-NH-C(=O)-$ групу, в якій гетероарилгрупа має зазначені раніше значення.

"Гетероциклоалкіл" означає: (i) циклоалкілгрупу, що має від 3 до 7 кільцевих членів і містить один або декілька гетероатомів або гетероатомвмісних груп, вибраних із O, S і NY^5 , яка може бути необов'язково заміщена оксо; (ii) частково насичений поліциклічний гетерокарбоциклічний залишок, в якому арильне (або гетероарильне) кільце, кожне з яких необов'язково заміщене одним або декількома "замісниками арилгруп", і гетероциклоалкілгрупа сконденсовані разом, утворюючи циклічну структуру. (Приклади таких груп включають хроманіл, дигідробензофураніл, індолініл і піріндолініл групи).

"Гетероциклоалкілалкіл" означає гетероциклоалкілалкілгрупу, в якій залишки гетероциклоалкілу та алкілу мають зазначені раніше значення.

"Проліки" означають сполуку, яка перетворюється *in vivo* метаболічними шляхами (наприклад, гідроліз) на сполуку формули (I), включаючи її N-оксиди. Наприклад, складний ефір сполуки формули (I), що містить гідроксигрупу, може бути перетворений гідролізом *in vivo* на батьківську молекулу. Альтернативно, складний ефір сполуки формули (I), що містить карбоксигрупу, може бути перетворений гідролізом *in vivo* на батьківську молекулу.

Придатні складні ефіри сполук формули (I), що містять гідроксигрупу, включають, наприклад, ацетати, цитрати, лактати, тартрати, малонати, оксалати, саліцилати, пропіонати, сукцинати, фумарати, малеати, метилен-біс- β -гідроксинафтоати, гентисати, ізетіонати, ди-*p*-толуолтартрати, метансульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, *p*-толуолсульфонати, циклогексилсульфамати і хінати.

Придатні складні ефіри сполук формули (I), що містять карбоксигрупу, описані, наприклад, [F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, p.379].

Придатні складні ефіри сполук формули (I), що містять у залишку $-L^1-Y$ як карбоксигрупу, так і гідроксигрупу, включають лактони, які утворюються внаслідок втрати води між зазначеними карбокси і гідроксигрупами. Приклади таких лактонів включають капролактони і бутиролактони.

Особливо корисний клас складних ефірів сполук формули (I), що містять гідроксигрупу, може бути одержаний з кислотних залишків, вибраних із залишків, описаних [Bundgaard et al., J. Med. Chem., 1989, 32, p.2503-2507], які включають заміщені (амінометил)бензоати, наприклад, діалкіламіно-метилбензоати, в яких дві алкілгрупи можуть бути з'єднані разом і/або перервані атомом кисню або необов'язково заміщеним атомом азоту,

наприклад, алкілованим атомом азоту, більш конкретно, (морфолінометил)бензоати, наприклад, 3- або 4-(морфолінометил)бензоати, і 4-алкілпіперазин-1-іл)бензоати, наприклад, 3- або 4-(4-алкілпіперазин-1-іл)бензоати.

Якщо сполука даного винаходу містить карбоксигрупу або досить кислотну біоізостеру, то можуть бути одержані адитивні солі основи, які є просто більш зручною формою для застосування; на практиці застосування сольової форми за своєю суттю є рівноси́льним застосуванню вільної кислотної форми. Основи, які можуть бути використані для одержання їхніх адитивних солей, переважно включають такі основи, які після сполучення з вільною кислотою призводять до одержання фармацевтично прийнятних солей, тобто солей, катіони яких нетоксичні для пацієнта у фармацевтичних дозах, таким чином, що корисна інгібуюча дія, яку чинить вільна основа, не усувається побічними діями, які чинять катіони. Фармацевтично прийнятні солі, що включають солі, які одержують із солей лужних і лужноземельних металів, в обсязі даного винаходу включають солі, які одержують із таких основ: гідрид натрію, гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію, гідроксид алюмінію, гідроксид літію, гідроксид магнію, гідроксид цинку, аміак, етилендіамін, N-метилглюкамін, лізин, аргінін, орнітин, холін, N,N'-добензилетилендіамін, хлорпрокаїн, діетаноламін, прокаїн, N-бензилфенетиламін, діетиламін, піперазин, трис(гідроксиметил)амінометан, гідроксид тетраметиламонію і т.п.

Деякі із сполук даного винаходу є основними, і такі сполуки можуть бути використані у вигляді вільної основи або у вигляді її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі.

Кислотно-адитивні солі є більш зручною формою для застосування; на практиці застосування сольової форми за своєю суттю є рівноси́льним застосуванню вільної основної форми. Кислоти, які можуть бути використані для одержання їхніх адитивних солей, переважно включають такі кислоти, які після сполучення з вільною основою призводять до одержання фармацевтично прийнятних солей, тобто солей, аніони яких нетоксичні для пацієнта в фармацевтичних дозах таким чином, що корисна інгібуюча дія, яку чинить вільна основа, не усувається побічними діями, які чинять аніони. Незважаючи на те, що переважними є фармацевтично прийнятні солі зазначених основних сполук, всі кислотно-адитивні солі можуть бути використані як джерела вільної основної форми, навіть у тому випадку, якщо одержання конкретної солі per se бажане тільки у вигляді проміжного продукту, як, наприклад, у тому випадку, коли сіль одержують тільки з метою очищення та ідентифікації, або коли її застосовують як проміжну сполуку для одержання фармацевтично прийнятної солі іонообмінним способом. Фармацевтично прийнятні солі в обсязі даного винаходу включають солі, що одержують із мінеральних та органічних кислот, і включають гідрогалогіди, наприклад, гідрохлориди і гідроброміди, сульфати, фосфати, нітрати, сульфамати, ацетати, цитрати, лактати, тартрати, малонати, оксалати, саліцилати, пропіонати, сукцинати, фумарати, малеати, метилен-біс-β-

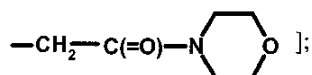
гідроксинафтоати, гентисати, ізетіонати, ди-п-толуоїлтартрати, метансульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, п-толуолсульфонати, циклогексилсульфамати і хінати.

Крім того, що вони можуть бути корисними як активні сполуки самі по собі, солі сполук даного винаходу можуть бути використані для очищення сполук, наприклад, завдяки використанню різної розчинності солей і батьківських сполук, побічних продуктів і/або вихідних матеріалів способами, добре відомими фахівцям у даній галузі техніки.

З посиланням на вищенаведену формулу (I), наступні угруповання є конкретними і переважними:

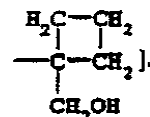
R¹ може, зокрема, являти собою:

- (i) водень;
- (ii) C₁₋₄алкіл [наприклад, -CH₃ або CH₂CH₃];
- (iii) C₁₋₄алкіл, заміщений галогеном [наприклад, -CH₂CF₃];
- (iv) C₁₋₄алкіл, заміщений гідрокси [наприклад, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH або -CH₂CH₂CH₂OH];
- (v) C₁₋₄алкіл, заміщений -N(R⁶)C(=O)-R⁷ [наприклад, -CH₂CH₂CH₂NHC(=O)-CH₃];
- (vi) C₁₋₄алкіл, заміщений -O(=O)-NY¹Y² [наприклад,

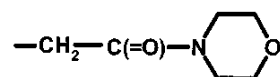


або

- (vii) циклоалкілалкіл, заміщений гідрокси [наприклад,



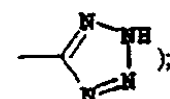
Особливо переважними є сполуки формули (I), в яких R¹ являє собою водень, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃ або



Ще більш переважно R¹ являє собою водень.

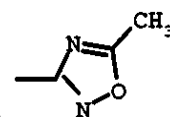
R² може, зокрема, являти собою:


- (i) карбокси або кислотну біоізостеру (наприклад,



- (ii) гідрокси;

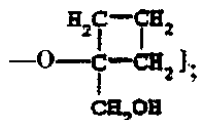
- (iii) алкіл, заміщений карбокси [наприклад, -CH₂CH₂CO₂H];



- (iv) гетероарил [наприклад,  або піридил];

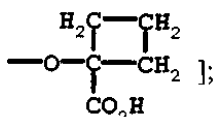
- (v) -OR⁴, в якому R⁴ являє собою алкіл [наприклад, -OCH₃];

(vi) $-OR^4$, в якому R^4 являє собою алкіл або циклоалкіл, заміщений однією або декількома гідроксигрупами [наприклад, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH(CH_3)CH_2OH$, $-OCH_2CH(OH)CH_3$, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ або

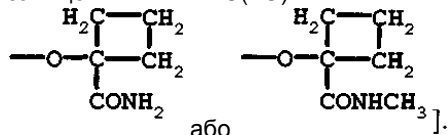


(vii) $-OR^4$, в якому R^4 являє собою алкіл, заміщений однією або декількома алкоксигрупами [наприклад, $-OCH(CH_3)CH_2OCH_3$];

(viii) $-OR^4$, в якому R^4 являє собою алкіл або циклоалкіл, заміщений однією або декількома карбоксигрупами [наприклад, $-OCH_2CO_2H$, $-OCH(CH_3)CO_2H$ або

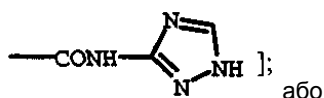


(ix) $-OR^4$, в якому R^4 являє собою циклоалкіл, заміщений $-C(=O)-NY^1Y^2$ [наприклад,



(x) $-C(=O)-R$, в якому R являє собою алкіл [наприклад, $-C(=O)-CH_3$];

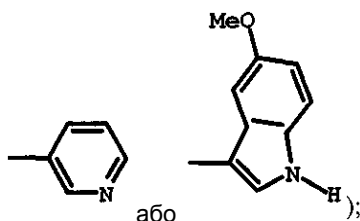
(xi) $-C(=O)-NY^1Y^2$ [наприклад, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CONHCH(CH_2OH)_2$, $-CONHCH_2CH_2OH$, $-CONHC(CH_3)_2CH_2OH$, $-CONHCH_2CH_2OCH_3$, $-CONHCH_2CH_2CONH_2$, $-CONHCH_2C(CH_3)_2OH$ або



(xii) $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ [наприклад, $-NHC(=O)CH_3$].

Особливо переважними є сполуки формули (I), в яких R^2 являє собою $-OCH_3$ або $-CONHC(CH_3)_2CH_2OH$. Ще більш переважно R^2 являє собою $-OCH_3$. R^3 може, зокрема, являти собою:

- (i) водень;
- (ii) ціано;
- (iii) необов'язково заміщений арил (наприклад, феніл);
- (iv) необов'язково заміщений гетероарил (наприклад, необов'язково заміщений піридил або необов'язково заміщений індоліл, особливо



(v) алкіл (наприклад, метил або етил);

(vi) алкіл, заміщений одним або декількома атомами галогену (наприклад, трифторметил);

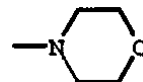
(vii) алкіл, заміщений $-C(=O)-NY^1Y^2$, особливо $-CH_2-CH_2-C(=O)NHCH_3$;

(viii) алкіл, заміщений $-OR^7$ (наприклад, $-CH_2-CH_2-OCH_3$);

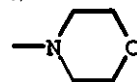
(ix) $-ZR^4$, особливо $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_2H$ або $-OCH_2-CH_2-OCH_3$;

(x) $-C(=O)-OR^5$, особливо $-C(=O)-OH$;

(xi) $-C(=O)-NY^1Y^2$, особливо $-C(=O)NHCH_3$ або $-C(=O)-NH-C(CH_3)_2-CH_2OH$; i

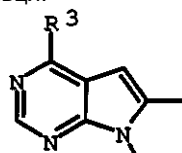


(xii) $-NY^1H^2$, особливо $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{C}_4\text{H}_8\text{O} \end{array}$. Особливо переважними є сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою водень, ціано, піридил, трифторметил, $-CH_2-CH_2-C(=O)NHCH_3$, $-OCF_2H$, $-C(=O)-NH-$



$C(CH_3)_2-CH_2OH$ або $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{C}_4\text{H}_8\text{O} \end{array}$. Ще більш переважно R^3 являє собою $-OCH_3$.

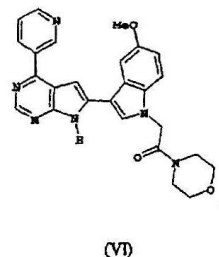
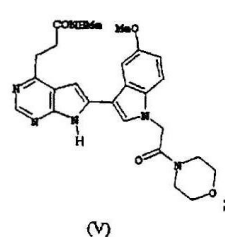
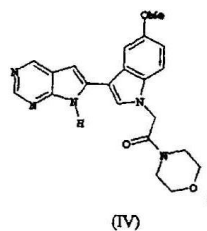
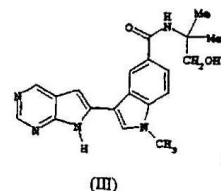
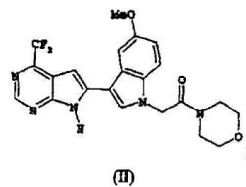
R^2 переважно приєднаний у положення 5 індольного кільця.

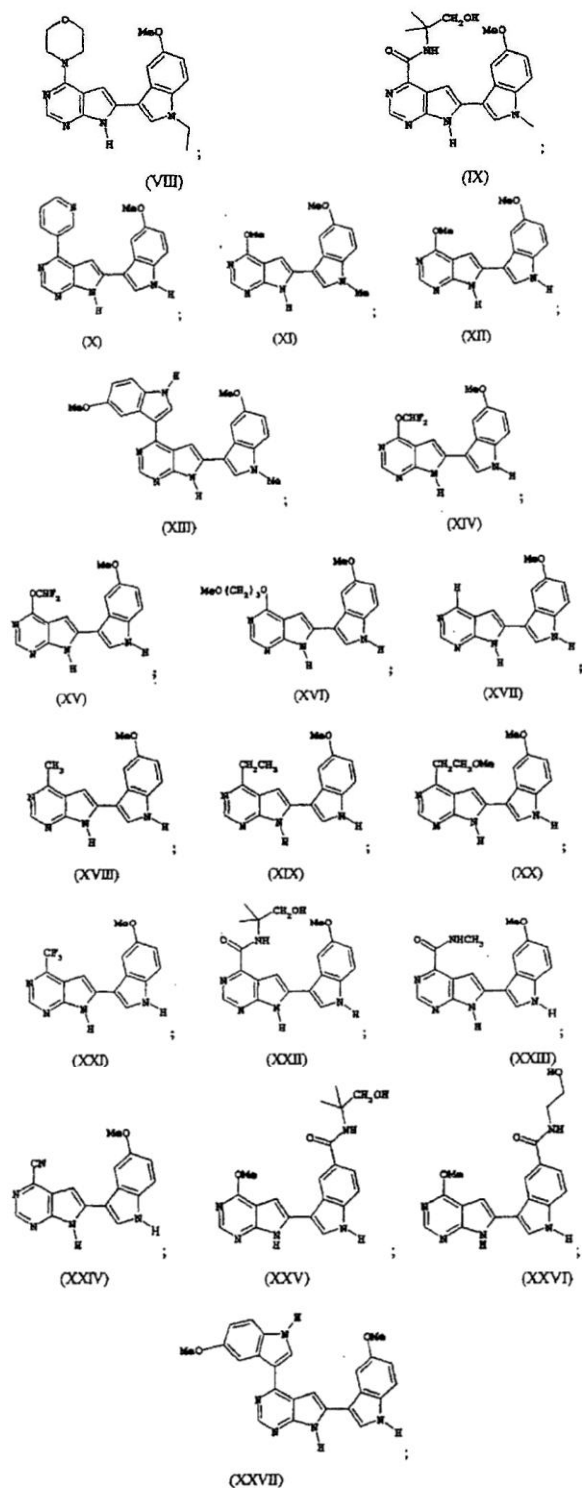


Група $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{C}_8\text{H}_6\text{N} \end{array}$ переважно приєднана у положення 3 індольного кільця.

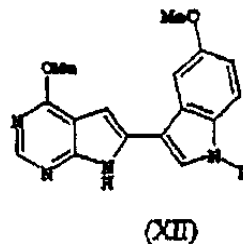
Мають на увазі, що даний винахід включає всі придатні комбінації згадуваних тут конкретних і переважних угруповань.

Особливо переважними сполуками даного винаходу є такі сполуки:





і відповідні N-оксиди, і їхні про ліки; а також фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук і їхні N-оксиди і проліки. Особливо переважними сполуками даного винаходу є:



4-метокси-6-(5-метокси-1-H-індол-3-іл)-7H-піроло[2,3-a]піримідин;

і відповідні N-оксиди, і їхні проліки; а також фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук і їхні N-оксиди і проліки.

Сполуки даного винаходу виявляють корисну фармакологічну активність і, відповідно, можуть бути введені у фармацевтичні композиції і використані для лікування пацієнтів, що страждають на певні медичні порушення. Таким чином, даний винахід передбачає, відповідно до подальшого аспекту, сполуки даного винаходу і композиції, що містять сполуки даного винаходу, для застосування в терапії.

Сполуки, що входять до обсягу даного винаходу, відповідно до тестів, описаних у літературі, а також описуваних нижче методик *in vitro*, блокують каталітичну активність кінрази, при цьому передбачається, що одержані результати тестів корелюють з фармакологічною активністю у людей та інших ссавців. Таким чином, подальший варіант здійснення даного винаходу передбачає сполуки даного винаходу, а також композиції, що містять сполуки даного винаходу, для застосування при лікуванні пацієнта, схильного до або страждаючого від станів, які можуть бути поліпшені введенням інгібіторів протеїнкінази (наприклад, Syk, FAK, KDR або Auroga2), зокрема, інгібітора Syk кінрази. Наприклад, сполуки даного винаходу є корисними при лікуванні запальних захворювань, наприклад, астми; запальних дерматозів (наприклад, псоріазу, герпетиформного дерматиту, екземи, некротизуючого і шкірного васкуліту, бульозної хвороби); алергічного риніту та алергічного кон'юнктивіту; запалення суглобів, включаючи артрит, ревматоїдний артрит та інших артритичних станів, таких як ревматоїдний спондиліт, подагричний артрит, травматичний артрит, артрит корової краснухи, псоріатичний артрит і остеоартрит. Дані сполуки також корисні при лікуванні хронічної обструктивної хвороби легень (ХОХЛ), гострого синовіту, аутоімунного діабету, аутоімунного енцефаломієліту, коліту, атеросклерозу, захворювання периферичних судин, серцево-судинного захворювання, розсіяного склерозу, рестенозу, міокардиту, лімфом В-клітин, системного червоного вовчака, хвороби "трансплантат проти хазяїна" та інших захворювань, пов'язаних з відторгненням трансплантата, різних видів раку і пухлин (таких як колоректальний рак, рак передміхурової, молочної, щитовидної залози, рак прямої кишки і легень), а також запального захворювання кишечника. Крім того, дані сполуки корисні як пухлинні антиангіогенні агенти.

Особливим варіантом здійснення терапевтичних способів даного винаходу є лікування астми.

Іншим особливим варіантом здійснення тера-

пептичних способів даного винаходу є лікування псоріазу.

Іншим особливим варіантом здійснення терапевтичних способів даного винаходу є лікування запалення суглобів.

Іншим особливим варіантом здійснення терапевтичних способів даного винаходу є лікування запального захворювання кишечника.

Іншим особливим варіантом здійснення терапевтичних способів даного винаходу є лікування різних видів раку і пухлин.

Згідно з подальшими особливостями даного винаходу, передбачається спосіб лікування людини або тварини, схильної до або страждаючої від станів, які можуть бути поліпшені введенням інгібіторів протеїнінази (наприклад, Syk, FAK, KDR або Aurora2), наприклад, вищеописаних станів, що включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки даного винаходу або композиції, що містить сполуки даного винаходу. "Ефективна кількість" означає кількість сполуки даного винаходу, що ефективно інгібує каталітичну активність протеїнінази, такої як Syk, FAK, KDR або Aurora2, і таким чином забезпечує бажану терапевтичну дію.

Лікування відповідно до даного опису включає профілактичне лікування, а також лікування встановлених станів.

До обсягу даного винаходу також включені фармацевтичні композиції, що містять, щонайменше, одну сполуку даного винаходу в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

Сполуки даного винаходу можуть бути введені будь-якими відповідними способами. На практиці сполуки даного винаходу можуть бути введені парентерально, локально, ректально, перорально або інгаляційно, особливо пероральним способом.

Композиції даного винаходу можуть бути одержані відомими способами із застосуванням одного або декількох фармацевтично прийнятних ад'ювантів або ексципієнтів. Ад'юванти включають, серед іншого, розріджувачі, стерильні водні середовища і різні нетоксичні органічні розчинники. Композиції можуть мати вигляд таблеток, пілюль, гранул, порошоків, водних розчинів або суспензій, розчинів для ін'єкцій, еліксирів або сиропів, і можуть містити один або декілька агентів, вибраних із групи, що включає підсолоджувачі, смакові речовини, барвники або стабілізатори для одержання фармацевтично прийнятних препаратів. Вибір носія і вмісту в ньому активної речовини звичайно визначають відповідно до розчинності і хімічних властивостей активної сполуки, конкретного способу введення і запобіжних засобів, яких дотримуються у фармацевтичній практиці. Наприклад, для одержання таблеток можуть бути використані ексципієнти, такі як лактоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, фосфат дикальцію і дезінтегруючі агенти, такі як крохмаль, альгінова кислота і деякі складні силікати у поєднанні з лубрикантами, такими як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк. Для одержання капсул переважним є використання лактози і високомолекулярних поліетиленгліколів. Одержувані водні суспензії можуть містити емульгуювальні агенти або агенти, що полегшують суспендування. Також можуть бути вико-

ристані розріджувачі, такі як сахароза, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, гліцерин і хлороформ або їхні суміші.

Для парентерального введення застосовують емульсії, суспензії або розчини продуктів даного винаходу у рослинній олії, наприклад, кунжутній олії, арахісовій олії або оливковій олії, або водно-органічні розчини, такі як вода і пропіленгліколь, у складних органічних ефірах для ін'єкцій, таких як етилолеат, а також стерильних водних розчинах фармацевтично прийнятних солей. Розчини солей продуктів даного винаходу особливо підходять при введенні внутрішньом'язових або підшкірних ін'єкцій. Водні розчини, які також містять розчини солей у чистій дистильованій воді, можуть бути використані для внутрішньовенного введення за умови, що їхній рН відповідним чином доведений, що вони правильно забуферені і перетворені на ізотонічні із застосуванням достатньої кількості глюкози або хлориду натрію, і що вони піддані стерилізації нагріванням, опроміненням або мікрофільтрацією.

Для місцевого застосування можуть бути використані гелі (на основі води або спирту), креми або мазі, що містять сполуки даного винаходу. Зазначені сполуки також можуть бути введені у гелеву або матричну основу для застосування у вигляді пластиру, що забезпечує контрольоване вивільнення сполуки через трансдермальний бар'єр.

Для введення шляхом інгаляції сполуки даного винаходу можуть бути розчинені або суспендовані у придатному носії для використання у розпилювачі або аерозолі, суспензії або розчині, або можуть бути абсорбовані або адсорбовані на придатному твердому носії для використання в інгаляторі з сухим порошком.

Тверді композиції для ректального введення включають супозиторії, одержані згідно з відомими способами, які містять щонайменше одну сполуку даного винаходу.

Відсотковий вміст активного інгредієнта в композиціях даного винаходу може бути різним, при цьому необхідно, щоб він становив частину, яка забезпечує відповідне дозування. Очевидно, що приблизно в один і той же час можуть бути введені декілька одиничних дозованих форм. Доза, що застосовується, визначається лікарем і залежить від бажаної терапевтичної дії, способу введення, тривалості лікування і стану пацієнта.

Для дорослих дози звичайно складають приблизно від 0,001 до 50, переважно - приблизно від 0,001 до 5мг/кг маси тіла на добу при інгаляції; приблизно від 0,01 до 100, переважно - від 0,1 до 70, більш переважно - від 0,5 до 10мг/кг маси тіла на добу при пероральному введенні; і приблизно від 0,001 до 10, переважно - від 0,01 до 1мг/кг маси тіла на добу при внутрішньовенному введенні. У кожному конкретному випадку дози визначають відповідно до чинників, властивих пацієнту, що піддається лікуванню, таких як вік, маса, загальний стан здоров'я та інші характеристики, які можуть вплинути на ефективність медичного продукту.

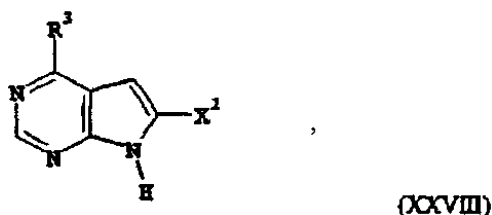
Сполуки даного винаходу можуть вводитися з необхідною частотою з метою одержання бажаного терапевтичного ефекту. Деякі пацієнти можуть

швидко відповідати на більш високу або низьку дозу, при цьому для них набагато нижчі підтримуючі дози можуть виявитися адекватними. Для інших пацієнтів може знадобитися тривале лікування на рівні від 1 до 4 доз на добу, відповідно до фізіологічних потреб кожного конкретного пацієнта. Загалом, активний продукт може вводитися перорально від 1 до 4 разів на добу. Безумовно, для деяких пацієнтів може знадобитися не більше однієї або двох доз на добу.

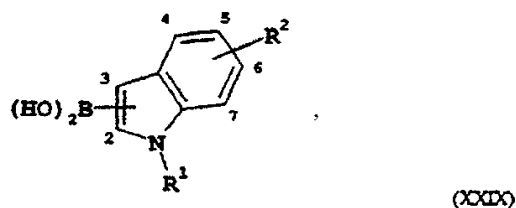
Сполуки даного винаходу можуть бути одержані внаслідок застосування або адаптації відомих способів, що включають використовувані до цього часу або описані в літературі способи, наприклад, способи, описані [R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, 1989].

У взаємодіях, що описуються нижче, може бути потрібним захист реакційноздатних функціональних груп, наприклад, гідрокси, аміно, іміно, тіо або карбоксигруп, у тих випадках, коли їхня присутність бажана у кінцевому продукті, для того щоб уникнути їхньої небажаної участі у взаємодіях. Можуть бути використані відомі захисні групи відповідно до стандартної практики; приклади наведені в [T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *"Protective Groups in Organic Chemistry"*, John Wiley and Sons, 1991].

Сполуки формули (I), де R^1 , R^2 і R^3 мають вищезазначені значення, одержують взаємодією сполук формули (XXVIII):



в якій R^3 має вищезазначені значення, а X^1 являє собою атом галогену, переважно йоду, або трифлатну групу, із сполуками формули (XXIX):



в якій R^1 і R^2 мають вищезазначені значення. Реакція сполучення може бути доцільно здійснена, наприклад, у присутності комплексного металічного каталізатора, такого як тетра-кис(трифенілфосфін)паладій(0) і бікарбонат натрію, у водному диметилформаміді при температурі до температури дефлегмації. Дану реакцію доцільно здійснювати з піролом NH у сполучі (XXVIII), захищений, наприклад, тозилгрупою, та індолом NH у сполучі (XXIX), захищений, наприклад, трет-бутоксикарбонілгрупою.

Сполуки формули (I), в яких R^2 і R^3 мають вищезазначені значення, а R^1 являє собою необов'язково заміщений алкіл, одержують взаємодією

відповідних сполук формули (I), в яких R^2 і R^3 мають вищезазначені значення, а R^1 являє собою водень, із відповідним галоїдалкілом R^2-X^2 , в якому R^2 являє собою необов'язково заміщений алкіл, а X^2 являє собою галоген. Дана взаємодія особливо підходить для одержання сполук формули (I), в яких R^1 являє собою морфоліноацетил.

Сполуки даного винаходу можуть бути також одержані шляхом взаємного перетворення інших сполук даного винаходу.

Таким чином, наприклад, сполуки формули (I), що містять карбоксигрупу, можуть бути одержані гідролізом відповідного складного ефіру. Гідроліз може бути доцільно здійснений шляхом лужного гідролізу із застосуванням основи, такої як гідроксид лужного металу, наприклад, гідроксид літію, або карбонат лужного металу, такий як карбонат калію, у присутності суміші водного/органічного розчинника із застосуванням органічних розчинників, таких як діоксан, тетрагідрофуран або метанол, при температурі приблизно від температури навколишнього середовища до температури дефлегмації. Гідроліз складного ефіру може бути також здійснений у результаті кислотного гідролізу із застосуванням неорганічної кислоти, такої як хлористоводнева кислота, у присутності суміші водного/інертного органічного розчинника із застосуванням органічних розчинників, таких як діоксан або тетрагідрофуран, при температурі приблизно від 50 до 80°C.

Як інший приклад, сполуки формули (I), що містять карбоксигрупу, можуть бути одержані внаслідок каталізованого кислотою видалення трет-бутильних груп відповідних складних трет-бутилових ефірів із застосуванням стандартних реакційних умов, наприклад, взаємодії з трифтороцтовою кислотою при температурі, близькій до кімнатної температури.

Як інший приклад, сполуки формули (I), що містять карбоксигрупу, можуть бути одержані внаслідок гідрогенізації відповідних складних бензилових ефірів. Взаємодія може бути здійснена у присутності форміату амонію і відповідного металічного каталізатора, наприклад, паладію, на підкладці з інертного носія, такого як вуглець, переважно у розчиннику, такому як метанол або етанол, і при температурі, близькій до температури дефлегмації. Взаємодія може бути альтернативно здійснена у присутності відповідного металічного каталізатора, наприклад, платини або паладію, на підкладці з інертного носія, такого як вуглець, переважно у розчиннику, такому як метанол або етанол.

Як інший приклад процесу взаємного перетворення, сполуки формули (I), що містять групу $-C(=O)-NY^1Y^2$, можуть бути одержані шляхом поєднання сполук формули (I), що містять карбоксигрупу, з аміном формули HN^1Y^2 для одержання амідного зв'язку внаслідок звичайного процесу пептидного зв'язування, наприклад, сполучення у присутності O-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату і триетиламіну (або діізопропілетиламіну) в тетрагідрофурані (або диметилформаміді) при кімнатній температурі. Дана методика особливо застосовна для одержання (i) сполук формули (I), в яких R^3 являє со-

бою $-C(=O)-NY^1Y^2$, або (ii) сполук формули (I), в яких R^2 являє собою $-C(=O)-NY^1Y^2$. Сполучення також може бути здійснене взаємодією сполук формули (I), що містять карбоксигрупу, з N-оксидом N-((диметиламіно)(1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридин-1-іл)метил)-N-метилметанамінію гексафторфосфату у присутності відповідної основи, такої як діізопропілетиламін, в інертному розчиннику, такому як диметилформамід, і при температурі, близькій до кімнатної температури, з подальшою взаємодією з аміном формули HNH^1Y^2 (хлорид амонію може бути використаний для одержання сполук формули (I), що містять групу $-C(=O)-NH_2$). Сполучення також може бути здійснене взаємодією сполук формули (I), що містять карбоксигрупу, з 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуранію гексафторфосфатом у сухому диметилформаміді з подальшою взаємодією з аміном формули HNH^1Y^2 у присутності діізопропілетиламіну.

Як інший приклад процесу взаємного перетворення, сполуки формули (I), що містять групу $-CH_2OH$, можуть бути одержані внаслідок відновлення відповідних сполук формули (I), що містять групу $-CHO$ або $-CO_2R^7$ (де R^7 являє собою нижчий алкіл). Наприклад, відновлення може бути доцільно здійснене взаємодією з літійалюмінім гідридом в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, і при температурі приблизно від кімнатної температури до температури дефлегмації.

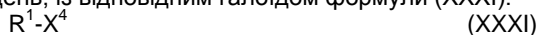
Як інший приклад процесу взаємного перетворення, сполуки формули (I), в яких R^2 являє собою гідрокси, можуть бути одержані взаємодією відповідних сполук формули (I), в яких R^1 являє собою метокси, з кислотою Льюїса, такою як трибромід бору, в інертному розчиннику, такому як дихлорметан, і при температурі приблизно від $0^\circ C$ до кімнатної температури.

Як інший приклад процесу взаємного перетворення, сполуки формули (I), в яких R^2 являє собою $-OR^4$ (де R^4 являє собою необов'язково заміщений алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкілалкіл), можуть бути одержані алкілюванням відповідних сполук формули (I), в яких R^2 являє собою гідрокси, із сполуками формули (XXX):



в якій R^4 має зазначені вище значення, а X^3 являє собою галоген, переважно, атом бром, або тозилгрупу, із застосуванням стандартних умов алкілювання. Алкілювання, наприклад, може бути здійснене у присутності основи, такої як карбонат лужного металу (наприклад, карбонат калію або карбонат цезію), алкоксид лужного металу (наприклад, третинний бутоксид калію) або гідрид лужного металу (наприклад, гідрид натрію), в диметилформаміді або диметилсульфоксиді при температурі приблизно від 0 до $100^\circ C$.

Як інший приклад процесу взаємного перетворення, сполуки формули (I), в яких R^1 являє собою алкіл, алкеніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або алкіл, заміщений $-C(=O)NY^1Y^2$, $-OR^7$, $-C(=O)-OR^7$, $-NY^1Y^2$, можуть бути одержані алкілюванням відповідних сполук формули (Ia), в яких R^1 являє собою водень, із відповідним галогідом формули (XXXI):



в якій R^1 являє собою алкіл, алкеніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або алкіл, заміщений $-C(=O)NY^1Y^2$, $-OR^7$, $-C(=O)-OR^7$, $-NY^1Y^2$, а X^4 являє собою галоген, переважно, бром, із застосуванням стандартних умов алкілювання, наприклад, описаних вище.

Як інший приклад процесу взаємного перетворення, сполуки формули (I), що містять сульфоксидні зв'язки, можуть бути одержані окисленням відповідних сполук формули (I), що містять $-S-$ зв'язки. Наприклад, окислення може бути доцільно здійснене за допомогою взаємодії з пероксикислотою, наприклад, 3-хлорпербензойною кислотою, переважно в інертному розчиннику, наприклад, дихлорметані, переважно при кімнатній або близькій до неї температурі, або, альтернативно, за допомогою вторинного кислого пероксомоносульфату калію в середовищі, такому як водний метанол, забуферений до приблизно pH 5, при температурі приблизно від $0^\circ C$ до кімнатної температури. Даний спосіб є переважним для сполук, що містять кислотно-лабільну групу.

Як інший приклад процесу взаємного перетворення, сполуки формули (I), що містять сульфонової зв'язки, можуть бути одержані окисленням відповідних сполук формули (I), що містять $-S-$ або сульфоксидні зв'язки. Наприклад, окислення може бути доцільно здійснене взаємодією з пероксикислотою, наприклад, 3-хлорпербензойною кислотою, переважно в інертному розчиннику, наприклад, дихлорметані, переважно при кімнатній або близькій до неї температурі.

Як інший приклад процесу взаємного перетворення, сполуки формули (I), що містять ціаногрупу, можуть бути одержані взаємодією відповідних сполук формули (I), що містять групу $-C(=O)-NH_2$, з пентахлоридом фосфору у присутності триетиламіну. Взаємодія може бути доцільно здійснена в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурі, близькій до температури дефлегмації.

Як інший приклад процесу взаємного перетворення, сполуки формули (I), що містять групу $-C(=O)-NH_2$, можуть бути одержані взаємодією відповідних сполук формули (I), що містять ціаногрупу, з перекисом водню у присутності гідроксиду натрію. Взаємодія може бути доцільно здійснена в метанолі при температурі, близькій до кімнатної температури.

Як інший приклад процесу взаємного перетворення, сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою $-NY^1Y^2$ (де Y^1 і Y^2 мають вищезазначені значення), можуть бути одержані взаємодією відповідних сполук формули (I), в яких R^3 являє собою галоген (наприклад, хлор), з аміном формули HNH^1Y^2 (де Y^1 і Y^2 мають зазначені вище значення).

Як інший приклад процесу взаємного перетворення, сполуки формули (I), в яких R^3 являє собою ціано, можуть бути одержані взаємодією сполук формули (I), в яких X^1 являє собою галоген, переважно, хлор, з ціанідом цинку у присутності порошку цинку, комплексу $[1,1,1\text{-біс(дифенілфосфіно)фероцен}]\text{дихлорпаладію(II)}$ і дихлорметану (каталітична кількість) і N,N-диметилацетаміду при температурі приблизно до $150^\circ C$.

Як інший приклад процесу взаємного перетворення, сполуки формули (I), що містять групу $-C(=O)-OR^5$ (в якій R^5 має вищезазначені значення), можуть бути одержані взаємодією відповідних сполук формули (I), що містять групу $-C(=O)-OH$, зі спиртами формули R^5-OH . Наприклад, якщо R^5 являє собою трет-бутил, то взаємодія може бути доцільно здійснена у присутності 1,1'-карбонілдіімідазолу і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену при температурі, близькій до кімнатної температури.

Необхідно брати до уваги, що сполуки даного винаходу можуть містити асиметричні центри. Такі асиметричні центри можуть незалежно один від одного перебувати в R- або S-конфігурації. Фахівцям у даній галузі техніки зрозуміло, що певні сполуки даного винаходу можуть також мати геометричну ізомерію. Також мають на увазі, що даний внахід включає окремі геометричні ізомери і стереоізомери, а також їхні суміші, включаючи рацемічні суміші, сполук вищенаведеної формули (I). Такі ізомери можуть бути виділені з їхніх сумішей внаслідок застосування або адаптації відомих способів, наприклад, способів хроматографії і перекристалізації, або вони можуть бути одержані окремо з відповідних ізомерів їхніх проміжних сполук.

Згідно з подальшими особливостями даного винаходу, адитивні солі кислоти сполук даного винаходу можуть бути одержані взаємодією вільної основи з відповідною кислотою внаслідок застосування або модифікації відомих способів. Наприклад, кислотна-адитивні солі сполук даного винаходу можуть бути одержані або шляхом розчинення вільної основи у воді або водному спиртовому розчині, або іншому придатному розчиннику, що містить відповідну кислоту, і виділення солі внаслідок упарювання розчину, або шляхом взаємодії вільної основи і кислоти в органічному розчиннику, у цьому випадку сіль виділяється безпосередньо або може бути одержана внаслідок концентрації розчину.

Кислотна-адитивні солі сполук даного винаходу можуть бути одержані із солей внаслідок застосування або адаптації відомих способів. Наприклад, батьківські сполуки даного винаходу можуть бути одержані з їхніх кислотна-адитивних солей внаслідок обробки лугом, наприклад, водним розчином бікарбонату натрію або водним розчином аміаку.

Сполуки даного винаходу можуть бути одержані з їхніх основно-адитивних солей внаслідок застосування або модифікації відомих способів. Наприклад, батьківські сполуки даного винаходу можуть бути одержані з їхніх основно-адитивних солей внаслідок обробки кислотою, наприклад, хлористоводневою кислотою.

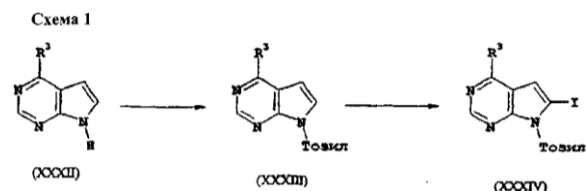
Сполуки даного винаходу можуть бути доцільно одержані або утворені в ході процесу даного винаходу у вигляді сольватів (наприклад, гідратів). Гідрати сполук даного винаходу можуть бути доцільно одержані перекристалізацією з суміші водного/органічного розчинника із застосуванням органічних розчинників, таких як діоксан, тетрагідрофуран або метанол.

Згідно з подальшими особливостями даного винаходу, основно-адитивні солі сполук даного

винаходу можуть бути одержані взаємодією вільної кислоти з відповідною основою внаслідок застосування або модифікації відомих способів. Наприклад, основно-адитивні солі сполук даного винаходу можуть бути одержані або шляхом розчинення вільної кислоти у воді або водному спиртовому розчині, або іншому придатному розчиннику, що містить відповідну основу, і виділення солі внаслідок упарювання розчину, або шляхом взаємодії вільної кислоти і основи в органічному розчиннику, у цьому випадку сіль виділяється безпосередньо або може бути одержана внаслідок концентрування розчину.

Вихідні матеріали і проміжні сполуки можуть бути одержані внаслідок застосування або адаптації відомих способів, наприклад, способів, описаних у порівняльних прикладах або їхніх очевидних хімічних еквівалентах.

Проміжні сполуки формули (XXVIII), в якій R^3 має вищезазначені значення, X^1 являє собою йод, а пірол NH захищений тозилгрупою, можуть бути одержані відповідно до схеми 1.



Так, наприклад, сполуки формули (XXXIV) можуть бути одержані:

(i) взаємодією сполук формули (XXVII) з паратолуолсульфонілхлоридом у присутності водного гідроксиду натрію і сульфату тетрабутиламонію в інертному розчиннику, такому як толуол, при кімнатній температурі;

(ii) подальшою обробкою одержаної сполуки формули (XXVIII) бутиллітієм у тетрагідрофурани при температурі близько -78°C ;

(iii) взаємодією одержаного аніона з йодом.

Проміжні сполуки формули (XXVIII), в якій R^3 являє собою гетероарил, можуть бути одержані взаємодією сполук формули (XXVIII), в якій R^3 являє собою галоген, наприклад, хлор, з бораном формули $R^3\text{BEt}_2$, в якій R^3 являє собою гетероарил. Взаємодія може бути доцільно здійснена у присутності тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) і карбонату калію в тетрагідрофурани при температурі до температури дефлегмації. Дана взаємодія особливо підходить для одержання сполук формули (XXVIII), в якій R^3 являє собою піридил.

Проміжні сполуки формули (XXVIII), в якій R^3 являє собою гетероарил, можуть бути також одержані взаємодією сполук формули (XXVIII), в якій R^3 являє собою галоген, наприклад, хлор, з гетероарилбороновими кислотами формули $R^3\text{B}(\text{OH})_2$ у присутності тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) і водного бікарбонату натрію в диметилформаміді при температурі до температури дефлегмації. Дана взаємодія особливо підходить для одержання сполук формули (XXVIII), в якій R^3 необов'язково являє собою заміщений індоліл.

Проміжні сполуки формули (XXVIII), в якій R^3

являє собою OR^4 , де R^4 має вищезазначені значення, можуть бути одержані взаємодією сполук формули (XXVIII), в якій R^3 являє собою галоген, наприклад хлор, із сполуками формули R^4ONa (одержані взаємодією спирту формули R^4OH з натрієм) при температурі близько $65^\circ C$. Дана взаємодія особливо підходить для одержання сполук формули (XXVIII), в якій R^3 являє собою OMe .

Далі даний винахід проілюстрований прикладами, однак він не обмежується нижченаведеними ілюстративними і порівняльними прикладами.

Умови для здійснення вискоєфективної рідинної хроматографії-мас-спектрометрії (LC-MS) з метою визначення часу утримання (R_T) такі:

Спосіб А: колонка Hypersil BDS C-18 (4,6мм×50мм), що працює з оберненою фазою в умовах градієнтного елюювання сумішами (А) води, що містить 0,05% трифтороцтової кислоти і (В) ацетонітрилу, що містить 0,05% трифтороцтової кислоти, як градієнт рухомої фази: (0,00 хвилин 100%А:0%В; лінійний градієнт до 100%В протягом 2 хвилин; потім утримання до 3,5 хвилин); швидкість потоку 1мл/хвилину з приблизно 0,25мл/хвилину розщепленням на мас-спектрометрі; об'єм впорскування 10мкл; довжина хвилі детектора Hewlett Packard Model HP1100 Series UV 200nm; визначення розсіювання світла при випаровуванні (ELS) - температура $46^\circ C$, тиск азоту 4бара.

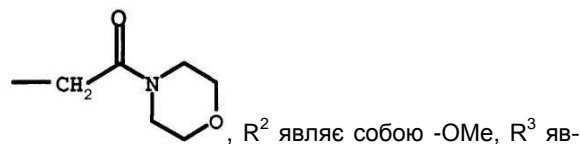
Спосіб В: модель інжектора Gilson 251 із застосуванням колонки Hypersil HyPURITY C-18-5мкм (4,6мм×50мм), що працює в умовах градієнтного елюювання сумішами (А) води, що містить 0,05% трифтороцтової кислоти і (В) ацетонітрилу, що містить 0,05% трифтороцтової кислоти, як градієнт рухомої фази: (0,00 хвилин 95%А:5%В; лінійний градієнт до 95%В протягом 4 хвилин; потім до 5%В протягом 4,5 хвилин; потім утримання до 6 хвилин); об'єм впорскування 5мкл і швидкість потоку 1 мл/хвилину до УФ детектора (DAD) з подальшим приблизно 0,100мл/хвилину розщепленням на мас-спектрометрі (позитивний електроспрей) із залишком - до детектора ELS.

Спосіб С: прилад для визначення мікромаси, модель LCT, з'єднаний із приладом моделі HP 1100. Надлишок сполуки визначають, застосовуючи HP фотодіодний антенно-гратчастий детектор, модель G1315A, в діапазоні довжин хвиль 200-600nm, і детектор розсіювання світла при випаровуванні Sedex, модель 65. Дані мас-спектра одержують у діапазоні від 180 до 800. Дані аналізують, застосовуючи комп'ютерну програму Micromass MassLynx. Розділення здійснюють на колонці Hypersil BDS C18 (4,6мм×50мм) з розміром частинок 3мкм, з елююванням лінійним градієнтом від 5 до 90% ацетонітрилу, що містить 0,05% (об./об.) трифтороцтової кислоти, у воді, що містить 0,05% (об./об.) трифтороцтової кислоти, протягом 3,5 хвилин зі швидкістю потоку 1мл/хвилину. Загальна тривалість роботи, включаючи урівноваження колонки, становить 7 хвилин.

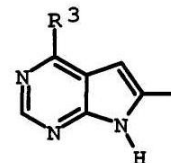
Приклад 1

2-[5-Метокси-3-(4-трифторметил-7Н-піроло[2,3-б]піримідин-6-іл)-індол-1-іл]-1-морфолін-4-ілетанон

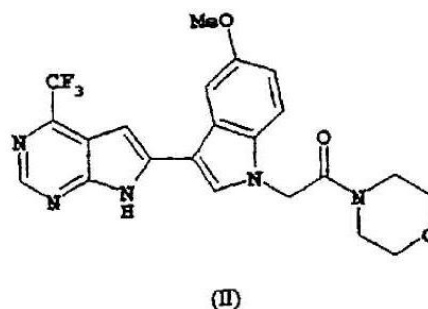
Сполуку формули (I), в якій R^1 являє собою



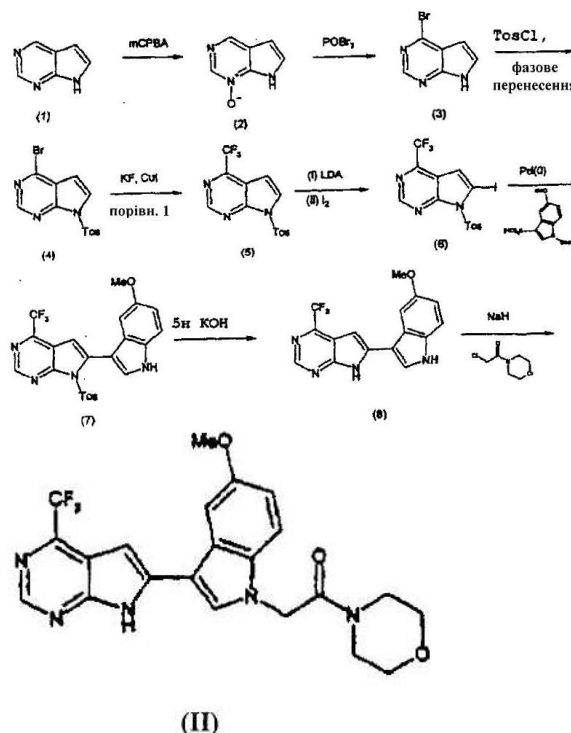
, R^2 являє собою $-OMe$, R^3 яв-



ляє собою $-CF_3$, група приєднана в положенні 3 індоного кільця, а група R^2 приєднана в положенні 5 індоного кільця, представлену формулою (II):



одержують відповідно до наступної схеми:

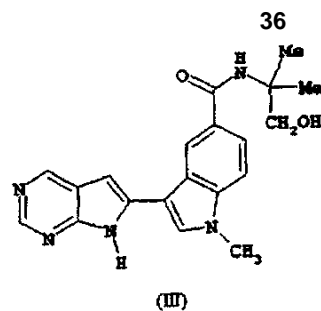
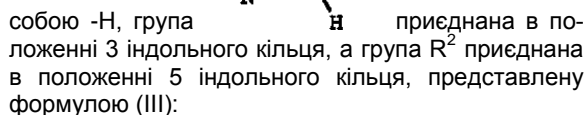


(i) обробка 7Н-піроло[2,3-б]піримідину (1) 3-хлорпербензойною кислотою у дихлорметані при температурі близько $0^\circ C$ для одержання 7Н-піроло[2,3-б]піримідин-N-оксиду (2);

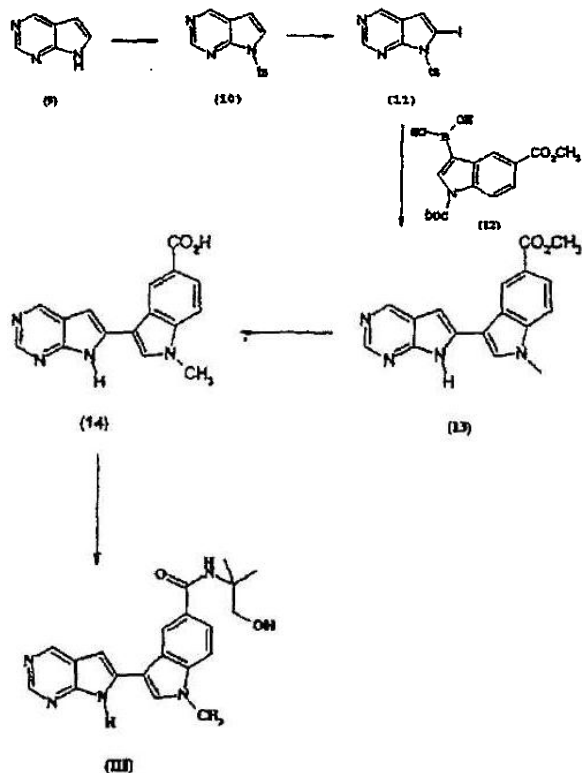
(ii) взаємодія сполуки (2) з оксибромідом фосфору при температурі близько $50^\circ C$ для одержання 4-бром-7Н-піроло[2,3-б]піримідину (3);

(iii) взаємодія сполуки (3) з 4-толуолсульфонілхлоридом у присутності сульфату

Сполучу формули (I), в якій R^1 являє собою -



одержують відповідно до наступної схеми:



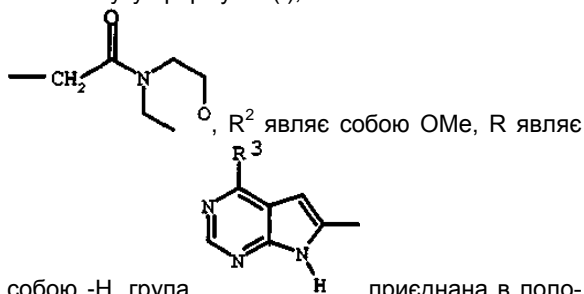
(iv) обробка сполуки (13) водним метанольним гідроксидом калію при температурі кипіння із зворотним холодильником для одержання 6-[(1-метил-5-карбоксііндол)-3-іл]-7Н-піроло[2,3-*b*]піримідину (14): i

(v) поєднання сполуки (14) з 2-гідрокси-1,1-диметилетиламіном у присутності O-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату і діізопропілетиламіну в диметилформаміді для одержання (2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміду 1-метил-3-(7Н-піроло[2,3-*b*]піримідин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти (III).

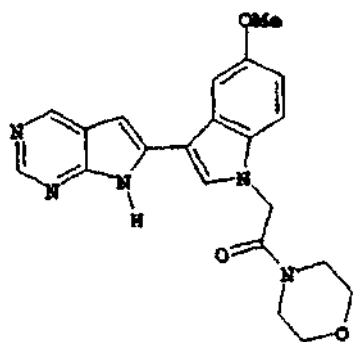
Приклад 3

2-[[5-Метокси-3-(7Н-піроло[2,3-*b*]піримідин-6-іл)індол-1-іл]-1-морфолін-4-іл]-етанон

Сполуку формули (I), в якій R¹ являє собою

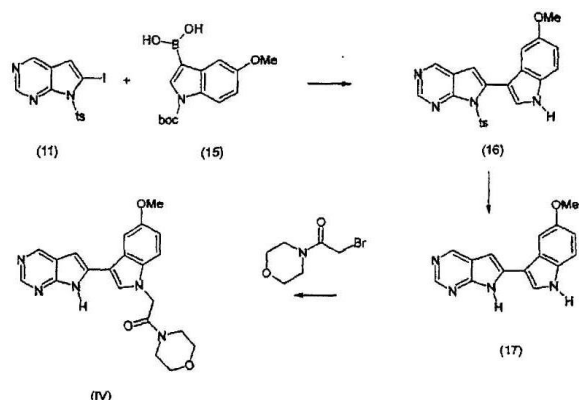


собою -H, група приєднана в положенні 3 індольного кільця, а група R² приєднана в положенні 5 індольного кільця, представлену формулою (IV):



(IV)

одержують відповідно до наступної схеми:



(i) сполучення 6-йод-7-(толуол-4-сульфоніл)-7Н-піроло[2,3-*b*]піримідину (11), 1-трет-бутилоксикарбоніл-5-метоксііндол-3-боронової кислоти (15) у присутності тетра-кис(трифенілфосфін)паладію(0) і бікарбонату натрію у водному диметилформаміді при температурі, близькій до температури дефлегмації, і

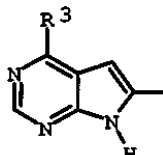
видалення трет-бутилоксикарбоніла захисної групи для одержання 6-[(5-метоксііндол-3-іл)-7-(толуол-4-сульфоніл)-7Н-піроло[2,3-*b*]піримідину (16);

(ii) обробка сполуки (16) водним метанольним гідроксидом калію при температурі кипіння із зворотним холодильником для одержання 6-[(5-метоксііндол-3-іл)-7Н-піроло[2,3-*b*]піримідину (17);

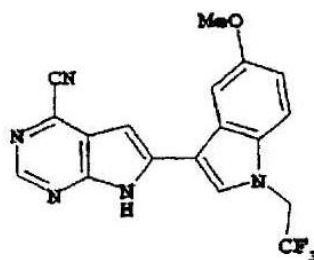
(iii) взаємодія сполуки (17) з гібридом натрію в диметилформаміді з подальшою взаємодією з морфолінамідом 2-бромоектової кислоти для одержання 2-[[5-метокси-3-(7Н-піроло[2,3-*b*]піримідин-6-іл)індол-1-іл]-1-морфолін-4-іл]-етанону (IV).

Приклад 4

Сполуку формули (I), в якій R¹ являє собою -CH₂CF₃, R² являє собою -OMe, R³ являє собою -

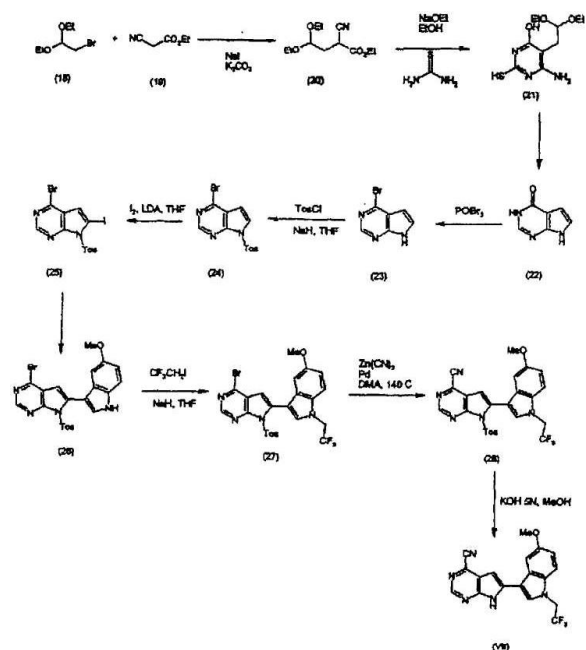


CN, група приєднана в положенні 3 індольного кільця, а група R² приєднана в положенні 5 індольного кільця, представлену формулою (VII):



(VII)

одержують відповідно до наступної схеми:



(i) взаємодія сполук (18) і (19) у присутності карбонату калію і йодиду натрію для одержання

сполуки (20);

(ii) взаємодія сполуки (20) з тиосечовиною у присутності етоксиду натрію в етанолі для одержання сполуки (21);

(iii) циклізація сполуки (21) шляхом нагрівання в толуолі за умов, близьких до дефлегмації, для одержання сполуки (22);

(iv) взаємодія сполуки (22) з оксибромідом фосфору для одержання 4-бром-7Н-піроло[2,3-*b*]піримідину (23);

(v) взаємодія сполуки (23) з 4-толуолсульфонілхлоридом у присутності сульфату тетрабутиламонію і водного гідроксиду натрію в толуолі для одержання сполуки (24);

(vi) обробка сполуки (24) діізопропіламідом літію в тетрагідрофурані при температурі близько -78°C з подальшою взаємодією одержуваного аніона з йодом для одержання сполуки (25);

(vii) поєднання сполуки (25) з і-трет-бутилоксикарбоніл-5-метоксііндол-3-бороною кислотою у присутності тетракис(трифенілфосфін)паладію(0) і бікарбонату натрію у водному диметилформаміді при температурі, близькій до температури дефлегмації, і видалення трет-бутилоксикарбонілзахисної групи для одержання 4-бром-6-[(5-метоксііндол)3-іл]-7(толуол-4-сульфоніл)-7Н-піроло[2,3-*b*]піримідину (26);

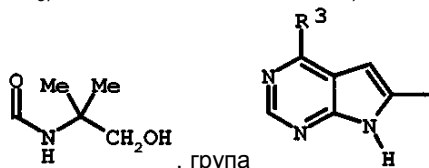
(viii) взаємодія сполуки (26) з гідридом натрію в тетрагідрофурані з подальшою взаємодією з 2-трифторидетаном для одержання сполуки (27);

(ix) взаємодія сполуки (27) з ціанідом цинку у присутності паладію в *N,N*-диметиланіліні при температурі близько 140°C для одержання сполуки (28); і

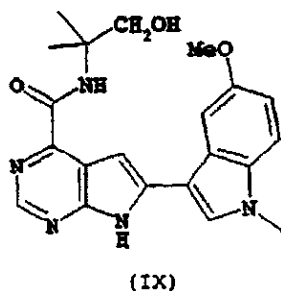
(x) обробка сполуки (28) водним метанольним гідроксидом калію при температурі кипіння із зворотним холодильником для одержання сполуки формули (VII).

Приклад 5

Сполуку формули (I), в якій R^1 являє собою -CH₃, R^2 являє собою -OMe, R^3 являє собою

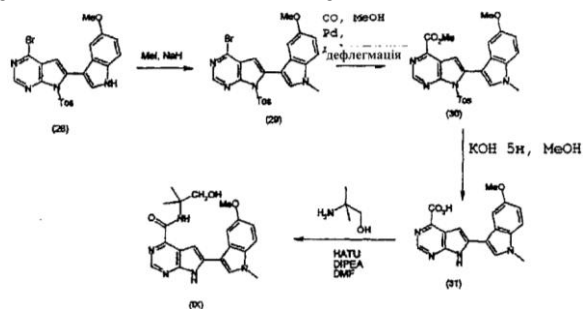


приєднана в положенні 3 індольного кільця, а група R^2 приєднана в положенні 5 індольного кільця, представлену формулою (IX):



(IX)

одержують відповідно до наступної схеми:



(i) взаємодія сполуки (26) з гідридом натрію в тетрагідрофурані з подальшою взаємодією з метилйодидом для одержання сполуки (29);

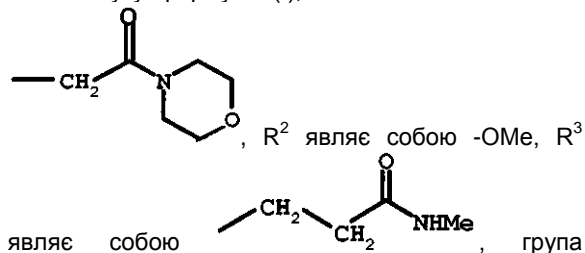
(ii) взаємодія сполуки (29) з оксидом вуглецю у присутності паладію в метанолі при температурі кипіння із зворотним холодильником для одержання сполуки (30);

(iii) обробка сполуки (30) водним метанольним гідроксидом калію при температурі кипіння із зворотним холодильником для одержання сполуки (31); і

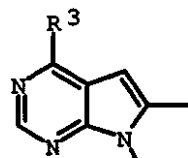
(iv) поєднання сполуки (31) з 2-гідрокси-1,1-диметилетиламіном у присутності *O*-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафтор-фосфату і діізопропілетиламіну в диметилформаміді для одержання сполуки (IX).

Приклад 6

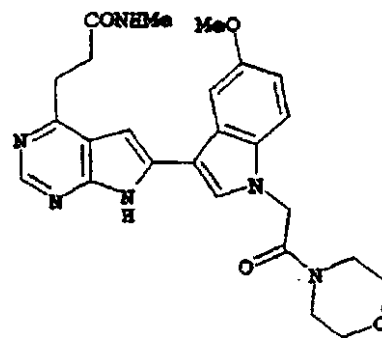
Сполуку формули (I), в якій R^1 являє собою



являє собою R^2 являє собою -OMe, R^3 являє собою

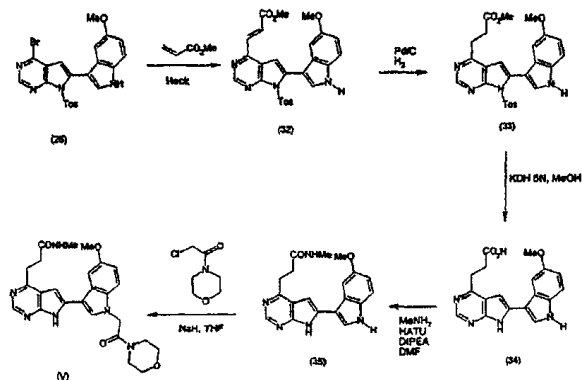


приєднана в положенні 3 індольного кільця, а група R^2 приєднана в положенні 5 індольного кільця, представлену формулою (V):



(V)

одержують відповідно до наступної схеми:



(i) взаємодія сполуки (26) з метилакрилатом у присутності ацетату паладію, трифенілфосфіну і триетиламіну при температурі близько 110°C для одержання сполуки (32);

(ii) гідроґенізація сполуки (32) у присутності паладію на вуглєці для одержання сполуки (33);

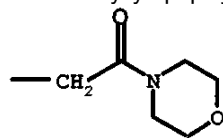
(iii) обробка сполуки (33) водним метанольним гідроксидом калію при температурі кипіння із зворотним холодильником для одержання кислоти (34);

(iv) поєднання сполуки (34) з метиламіном у присутності О-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату і діізопропілетиламіну в диметилформаміді для одержання сполуки (35); і

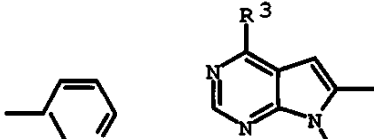
(v) алкілювання сполуки (35) 4-(2-хлорацетил)морфоліном у присутності гідриду натрію в диметилформаміді для одержання сполуки (V).

Приклад 7

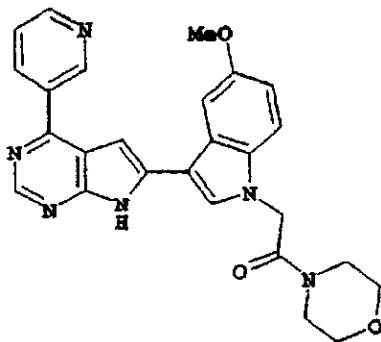
Сполучу формули (I), в якій R^1 являє собою



, R^2 являє собою -OMe, R^3 яв-

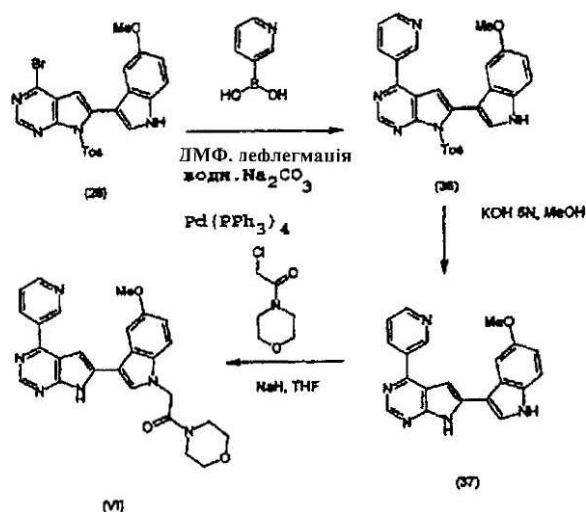


ляє собою —N— , група —N— приєднана в положенні 3 індольного кільця, а група R^2 приєднана в положенні 5 індольного кільця, представлєну формулою (VI):



(VD)

одержують відповідно до наступної схеми:



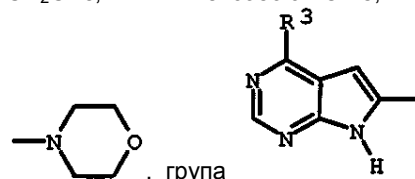
(i) поєднання сполуки (26) з піридин-3-бороною кислотою у присутності тетракис(трифенілфосфін)паладію(0) і бікарбонату натрію у водному диметилформаміді при температурі, близькій до температури дефлегмації, для одержання 4-(піридин-3-іл)-6-[(5-метоксііндол)-3-іл]-7-(толуол-4-сульфоніл)-7Н-піроло[2,3-*b*]піримідину (36):



(ii) обробка сполуки (36) водним метанольним гідроксидом калію при температурі кипіння із зворотним холодильником для одержання сполуки (37) (приклад 9); i

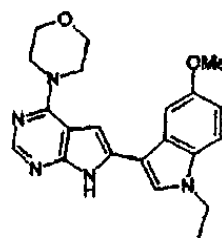
(iii) алкілювання сполуки (37) (приклад 9) 4-(2-хлорацетил)морфоліном у присутності гідриду натрію в диметилформаміді для одержання 2-[5-метокси-3-(4-(піридин-3-іл)-7Н-піроло[2,3-*b*]піримідин-6-іл)індол-1-іл]морфолін-4-ілетанону (VI).

Приклад 8

Сполуку формули (I), в якій R^1 являє собою $-CH_2CH_3$, R^2 являє собою $-OMe$, R^3 являє собою




 , група  приєднана в положенні 3 індольного кільця, а група R^2 приєднана в положенні 5 індольного кільця, представлену формулою (VIII):



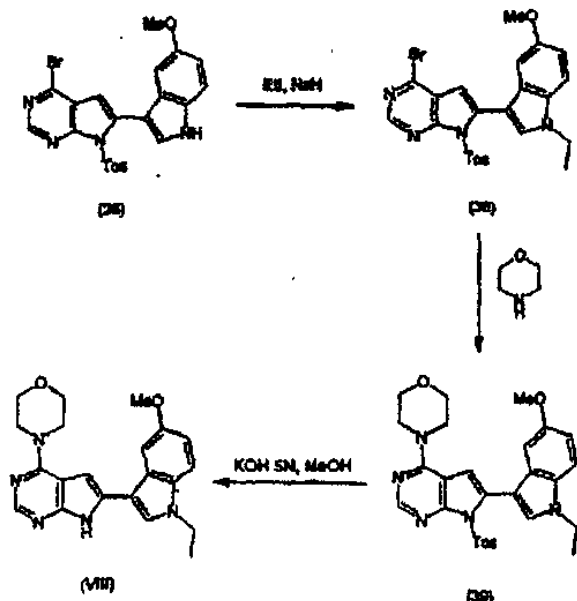
(VII)

одержують відповідно до наступної схеми:

43

76760

44



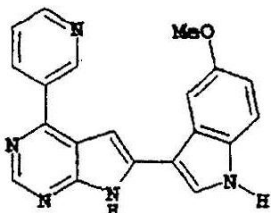
(i) алкілювання сполуки (26) з етил йодидом у присутності гідриду натрію в диметилформаміді для одержання сполуки (38);

(ii) взаємодія сполуки (38) з морфоліном у мікрохвильовій печі при температурі близько 200°C в α, α, α -трифтортолуолі для одержання сполуки (39);

(iii) обробка сполуки (39) водним метанольним гідроксидом калію при температурі кипіння із зворотним холодильником для одержання сполуки (VII).

Приклад 9

6-(5-Метокси-1H-індол-3-іл)-4-піридин-3-іл-7H-піроло[2,3-d]піримідин

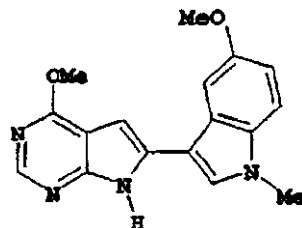


Розчин 6-йод-7-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-4-піридин-3-іл-7H-піроло[2,3-d]піримідину [260мг, порівняльний приклад 1] і 1-трет-бутилкарбоксил-5-метокси-1H-індол-3-боронової кислоти [178мг, порівняльний приклад 12] у диметилформаміді (10мл) обробляють тетракистрифенілфосфіном паладію (13мг) і двовуглекислим натрієм (8мг). Реакційну суміш перемішують при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 2 годин і дають їй можливість охолотитися до кімнатної температури. Розчин упарюють при зниженому тиску і залишок розподіляють між водою та етилацетатом. Органічну фазу відділяють, потім сушать над сульфатом магнію та упарюють при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій флеш-хроматографії на двоокисі кремнію, елюючи сумішшю етилацетату і метанолу (95:5, об./об.) для одержання 6-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-4-піридин-3-іл-7H-піроло[2,3-d]піримідину (20мг) у

виділі аморфної твердої речовини. MS: 342 $[MH]^+$, LC-MS (спосіб A) $R_T=2,57$ хвилини.

Приклад 10

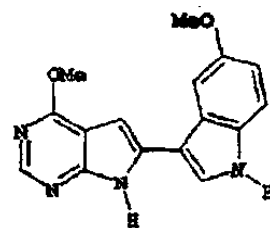
4-Метокси-6-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин



Розчин 4-метокси-6-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-7-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину [361мг, порівняльний приклад 4] в метанолі (20мл) обробляють гідроксидом калію (1,53г). Реакційну суміш перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі і піддають кипінню із зворотним холодильником протягом години. Розчин упарюють при зниженому тиску і залишок розподіляють між водою та етилацетатом. Органічну фазу відділяють, потім сушать над сульфатом магнію та упарюють при зниженому тиску. Залишок розтирають з діетиловим ефіром, одержуючи 4-метокси-6-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин (155мг) у вигляді твердої речовини з температурою плавлення 184°C. MS: 309 $[MH]^+$.

Приклад 11

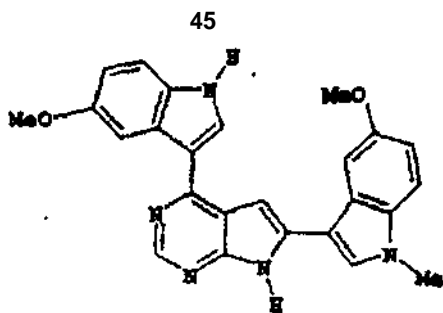
4-Метокси-6-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин



Розчин 4-метокси-6-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-7-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину [448мг, порівняльний приклад 5] у метанолі (15мл) обробляють гідроксидом калію (1,96г). Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі і розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок розподіляють між водою та етилацетатом. Органічну фазу відділяють, потім сушать над сульфатом магнію та упарюють при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій флеш-хроматографії на двоокисі кремнію, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану (80:20, об./об.) для одержання 4-метокси-6-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідину (320мг) у вигляді жовтої твердої речовини з температурою плавлення >260°C. MS: 295 $[MH]^+$.

Приклад 12

4-(5-Метокси-1H-індол-3-іл)-6-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин



Розчин 4-(5-метокси-1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1H-індол-3-іл)-6-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-7-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-7H-піроло[2,3-d]-піримідину [93мг, порівняльний приклад 9] у метанолі (5мл) обробляють гідроксидом калію (249мг). Реакційну суміш перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі. Розчин упарюють при зниженому тиску і залишок розподіляють між етилацетатом і водою. Органічну фазу відділяють, потім сушать над сульфатом магнію та упарюють при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою ВЕРХ, одержуючи 4-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-6-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин (9мг) у вигляді смоли. MS: 424 [M]⁺. LC-MS (Спосіб В) R_T=3,15 хвилини.

Порівняльний приклад 1

6-Іод-7-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-4-піридин-3-іл-7H-піроло[2,3-d]піримідин
До розчину 7-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-4-піридин-3-іл-7H-піроло[2,3-d]піримідину [1г, порівняльний приклад 2] у тетрагідрофурані (20мл) при -78°C по краплях додають розчин бутиллітію в гексані (2мл, 1,6М) в інертній атмосфері. Розчин перемішують при зазначеній температурі протягом 1,5 години і до нього додають йод (796мг). Реакційну суміш перемішують при температурі -78°C протягом ще 1 години і дають їй можливість нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш розподіляють між етилацетатом і водним розчином сульфату натрію. Органічну фазу відділяють, потім сушать над сульфатом магнію та упарюють при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій флеш-хроматографії на двоокисі кремнію, елюючи градієнтом етилацетату і циклогексану (50:50, до 100, об./об.) для одержання зазначеної у заголовку сполуки (260мг) у вигляді твердої аморфної речовини. MS: 477 [M]⁺. LC-MS (Спосіб В) R_T=3,26 хвилини.

Порівняльний приклад 2

7-[(4-Метилфеніл)сульфоніл]-4-піридин-3-іл-7H-піроло[2,3-d]піримідин

Розчин 4-хлор-7-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину [4г, порівняльний приклад 3] і діетил-3-піридилборану (2,1г) у тетрагідрофурані (180мл) обробляють тетракистрифенілфосфіном паладію (0,65г) і карбонату калію (3,59г). Розчин перемішують при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 24 годин і упарюють при зниженому тиску. Залишок розподіляють між етилацетатом і розсолем. Органічну фазу відділяють, потім сушать над сульфатом магнію та упарюють при зниженому тиску. Залишок двічі піддають колонковій флеш-хроматографії на двоокисі кремнію, елюючи су-

76760

46

мішню етилацетату і метанолу (90:10, об./об.), а також сумішню етилацетату і циклогексану (50:50, об./об.) для одержання зазначеної у заголовку сполуки (2,5мг) у вигляді твердої аморфної речовини. MS: 351 [M]⁺. LC-MS (Спосіб В) R_T=3,05 хвилини.

Порівняльний приклад 3

4-Хлор-7-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-7H-піроло[2,3-d]піримідин

Розчин 4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідину [поширення: Gerster, John F.; Hinshaw, Barbara C.; Robins, Roland K.; Townsend, Leroy B. Study of electrophilic substitution in the pyrrolo[2,3-d]pyrimidine ring. J. Heterocycl. Chem. (1969), (2), 207-213] (20г) і пара-толуолсульфонілхлориду (28,6г) в толуолі (1л) обробляють розчином гідроксиду натрію (50г) у воді (800мл), а також сульфатом тетрабутиламонію (462мг). Розчин енергійно перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин і розподіляють між етилацетатом і розсолем. Органічну фазу відділяють, потім сушать над сульфатом магнію та упарюють при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій флеш-хроматографії на двоокисі кремнію, елюючи градієнтом етилацетату і циклогексану (від 50:50 до 80:20, об./об.) для одержання зазначеної у заголовку сполуки (2,5г) у вигляді твердої речовини з температурою плавлення 143°C. LC-MS (Спосіб В) R_T=2,78 хвилини.

Порівняльний приклад 4

4-Метокси-6-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-7-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-7H-піроло[2,3-d]піримідин

До розчину 4-метокси-6-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-7-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину [448г, порівняльний приклад 5] у диметилформаміді (20мл) додають гідрид натрію (44мг, 60% дисперсія в маслі) і метилйодид (156мг) в інертній атмосфері. Розчин перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі і розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок розподіляють між водою та етилацетатом. Органічну фазу відділяють, потім сушать над сульфатом магнію та упарюють при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій флеш-хроматографії на двоокисі кремнію, елюючи сумішню етилацетату і циклогексану (30:70, об./об.) для одержання зазначеної у заголовку сполуки (260мг) у вигляді твердої аморфної речовини. MS: 464 [M]⁺. LC-MS (Спосіб В) R_T=4,39 хвилини.

Порівняльний приклад 5

4-Метокси-6-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-7-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-7H-піроло[2,3-d]піримідин

Розчин 6-йод-4-метокси-7-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину [1,98г, порівняльний приклад 6] і 1-трет-бутилкарбоксил-5-метокси-1H-індол-3-боронової кислоти [1,26г, порівняльний приклад 12] у диметилформаміді (40мл) послідовно обробляють насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10мл) і тетракистрифенілфосфіном паладію (165мг). Реакційну суміш перемішують при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 3 годин і розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок розподіляють між етилацетатом і водою. Органічну фазу відділяють, потім сушать

над сульфатом магнію та упарюють при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій флеш-хроматографії на двоокисі кремнію, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану (50:50, об./об.) для одержання зазначеної у заголовку сполуки (1,8г) у вигляді сірої твердої речовини з температурою плавлення 131°C. MS: 450 [МН]⁺.

Порівняльний приклад 6

6-Іод-4-метокси-7-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин

До розчину 4-метокси-7-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідину [2,23г, порівняльний приклад 7] у тетрагідрофурані (35мл) при температурі -78°C по краплях додають розчин бутиллітію в гексані (5мл, 1,6М) в інертній атмосфері. Розчин перемішують при температурі -70°C протягом години і додають йод (2,05г). Реакційну суміш перемішують при температурі -70°C протягом ще 1 години, дають їй можливість нагрітися до кімнатної температури і розподіляють між етилацетатом і водним розчином сульфату натрію. Органічну фазу відділяють, потім сушать над сульфатом магнію та упарюють при зниженому тиску, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (2,64г) у вигляді твердої аморфної речовини. MS: 430 [МН]⁺. LC-MS (Спосіб В) R_T=4,15 хвилини.

Порівняльний приклад 7

4-Метокси-7-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин

Розчин 4-хлор-7Н-піроло[2,3-d]піримідину [1,2г, порівняльний приклад 8] і паратуолсульфонілхлориду (1,77г) в толуолі (60мл) обробляють розчином гідроксиду натрію (3,2г) у воді (30мл), а також сульфатом тетрабутиламонію (27мг). Розчин енергійно перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин і розподіляють між етилацетатом і розсолем. Органічну фазу відділяють, потім сушать над сульфатом магнію та упарюють при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій флеш-хроматографії на двоокисі кремнію, елюючи градієнтом етилацетату і циклогексану (від 50:50 до 80:20, об./об.) для одержання зазначеної у заголовку сполуки (2,23г) у вигляді аморфної твердої речовини. MS: 304 [МН]⁺. LC-MS (Спосіб В) R_T=3,88 хвилини.

Порівняльний приклад 8

4-Метокси-7Н-піроло[2,3-d]піримідин

До розчину метоксиду натрію, одержаного внаслідок поступового додавання натрію (2г) до метанолу (100мл) в інертній атмосфері, додають 4-хлор-7Н-піроло[2,3-d]піримідин [посилання: Gerster, John F.; Hinshaw, Barbara C; Robins, Roland K.; Townsend, Leroy B. Study of electrophilic substitution in the pyrrolo[2,3-d]pyrimidine ring. J. Heterocycl. Chem. (1969), (2), 207-13] (3,5г). Розчин перемішують при температурі 65°C протягом 16 годин, а потім розподіляють між етилацетатом і розсолем. Органічну фазу відділяють, потім сушать над сульфатом магнію та упарюють при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій флеш-хроматографії на двоокисі кремнію, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану (50:50, об./об.) для одержання зазначеної у заголовку сполуки (1,2г) у вигляді аморфної твердої речовини. MS: 150 [МН]⁺. LC-MS (Спосіб В) R_T=2,39 хвилини.

Порівняльний приклад 9

4-(5-Метокси-1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-3-іл)-6-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-7-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин

До розчину 4-(5-метокси-1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-3-іл)-6-(5-метокси-1Н-індол-3-іл)-7-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідину [270мг, порівняльний приклад 10] у диметилформаміді (10мл) додають гідрид натрію (10мг, 60% дисперсія в маслі) і метилйодид (0,025мл) в інертній атмосфері. Розчин перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі і розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок розподіляють між водою та етилацетатом. Органічну фазу відділяють, потім сушать над сульфатом магнію та упарюють при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій флеш-хроматографії на двоокисі кремнію, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану (50:50, об./об.) для одержання зазначеної у заголовку сполуки (93мг) у вигляді твердої аморфної речовини. MS: 732 [МН]⁺. LC-MS (Спосіб В) R_T=4,68 хвилини.

Порівняльний приклад 10

4-(5-Метокси-1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1Н-індол-3-іл)-6-(5-метокси-1Н-індол-3-іл)-7-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин

Розчин 4-хлор-6-йод-7-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідину [1,72г, порівняльний приклад 11] і 1-трет-бутилкарбоксил-5-метокси-1Н-індол-3-боронової кислоти [1,26г, порівняльний приклад 12] у диметилформаміді (36,5мл) послідовно обробляють насиченим водним розчином бікарбонату натрію (9,1мл) і тетракистрифенілфосфіном паладію (0,3г). Реакційну суміш перемішують при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 2 годин, і розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок розподіляють між етилацетатом і водою. Органічну фазу відділяють, потім сушать над сульфатом магнію та упарюють при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій флеш-хроматографії на двоокисі кремнію, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану (30:70, об./об.) для одержання зазначеної у заголовку сполуки (270мг) у вигляді смоли. MS: 718 [МН]⁺. LC-MS (спосіб В) R_T=4,44 хвилини.

Порівняльний приклад 11

4-Хлор-6-йод-7-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин

До розчину 4-хлор-7-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідину [5,4г, порівняльний приклад 3] у тетрагідрофурані (96мл) при температурі -78°C по краплях додають розчин бутиллітію в гексані (12,1мл, 1,6М) в інертній атмосфері. Розчин перемішують при температурі -78°C протягом 3 годин і додають йод (8,9г). Реакційну суміш перемішують при температурі -78°C протягом 2 годин і дають їй можливість нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш розподіляють між етилацетатом і водним розчином сульфату натрію, сушать над сульфатом магнію, а розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій флеш-хроматографії на двоокисі кремнію, елюючи градієнтом етила-

цетату і циклогексану (50:50, до 100, об./об.) для одержання зазначеної у заголовку сполуки (1,52г) у вигляді аморфної твердої речовини. MS: 434 [Mn]⁺. LC-MS (Спосіб В) R_T=4,26 хвилини.

Порівняльний приклад 12

1-Трет-бутилкарбоксил-5-метокси-1Н-індол-3-боронова кислота

Розчин складного трет-бутилового ефіру 3-бром-5-метоксііндол-1-карбонової кислоти [50г, порівняльний приклад 13], що перемішується в тетрагідрофурані (800мл), в атмосфері азоту обробляють трибутилборатом (49,5мл), потім охолоджують до температури -100°C, після чого обробляють розчином н-бутиллітію в гексанах (94мл, 2,5М), підтримуючи температуру нижче -90°C. Закінчивши додавання, суміші дають можливість повільно нагрітися до кімнатної температури протягом години, а потім гасять її, додаючи лід (10г). Органічну фазу видаляють при зниженому тиску, а залишок розподіляють між етилацетатом (500мл) і водою (400мл). Органічний шар сушать над сульфатом магнію, а потім упарюють, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини кремового кольору (28г). MS: 314 [Mn+Na]⁺. LC-MS (Спосіб С) R_T=4,07 хвилини.

Порівняльний приклад 13

Складний трет-бутиловий ефір 3-бром-5-метоксііндол-1-карбонової кислоти

До розчину 5-метоксііндолу (10г) в сухому диметилформаміді (150мл) при температурі навколишнього середовища по краплях додають бром (4мл), пересвідчившись у тому, що температура не підіймається вище приблизно 30°C. Суміш відразу ж обробляють триетиламіном (28мл) і 4-диметиламінопіридином (0,5г), а потім розчином ди-трет-бутилдикарбонату (18г) у сухому диметилформаміді (80мл), продовжуючи перемішування ще протягом 4 годин. Реакційну суміш упарюють, а залишок розподіляють між етилацетатом (250мл) і водою (200мл). Водний шар екстрагують етилацетатом (100мл). Об'єднані органічні фази промивають водою (100мл), потім розсолон (100мл), після чого сушать над сульфатом магнію та упарюють. Залишок піддають колонковій флеш-хроматографії на двооксид кремнію, елюючи сумішшю пентану та етилацетату (19:1, об./об.) для одержання зазначеної у заголовку сполуки (23,4г) у вигляді безбарвної твердої речовини з температурою плавлення 111-112°C.

Методика тестів in vitro для Syk

1. Інгібуюча дія сполук на Syk кіназу

Інгібуючу дію сполук на Syk кіназу визначають, застосовуючи флуоресцентний аналіз із розділенням у часі.

Каталітичний домен Syk кінази (залишки A340-N635) експресують у вигляді злитого білка у дріжджових клітинах і очищають до гомогенного стану. Активність кінази визначають у 50мМ Трис-HCl буфера, pH 7,0, що містить 50мМ NaCl, 5мМ MgCl₂, 5мМ MnCl₂, 1мкМ аденозинтрифосфату і 10мкМ синтетичного пептиду Біотин-(β-аланін)₃-DEEDYEIPR-NH₂. Ферментативні реакції припиняють, додаючи буфер, що містить 0,4М KF, 133мМ EDTA, pH 7,0, що містить кон'югат стрептавідину-XL665 і моноклональне фосфоспецифічне антитіло, кон'юговане з криптоматом європію (Eu-K). Опис

обох флуорофорів, XL-665 і Eu-K, наведений в [G. Mathis et al., Anticancer Research, 1997, 17, p.3011-3014]. Специфічний довготривалий сигнал XL-665, одержуваний тільки при фосфорилюванні синтетичного пептиду Syk, вимірюють на апараті для прочитання планшетів LJI Biosystems Analyst AD. Інгібування активності syk сполуками даного винаходу виражають у вигляді відсоткової величини інгібування контрольної активності, що виявляється при відсутності досліджуваних сполук. Конкретні переважні сполуки даного винаходу інгібують активність syk з IC₅₀ в інтервалі від 100 мікромолів до 100 наномолів. Особливо переважні сполуки даного винаходу інгібують активність syk з IC₅₀ в інтервалі від 1 мікромоль до 100 наномолів.

2. Антигеніндукована дегрануляція клітин базофільного лейкозу у щурів (RBL)

2.1. Клітинна культура, мічення клітин RBL-2H3 і здійснення дослідження

Клітини RBL-2H3 тримають у колбах T75 при температурі 37°C і 5% CO₂ і пересіюють кожні 3-4 дні. Для збирання клітин використовують 5мл трипсину-EDTA, промиваючи колбу один раз, потім у кожну колбу додають по 5мл трипсину та інкубують при кімнатній температурі протягом 2 хвилин. Клітини переносять у пробірку з 14-мл середовищем, центрифугують зі швидкістю 1100об./хв. при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і знову піддають суспендуванню до 2×10⁵/мл. Клітини сенсibiliзують, додаючи до кожних 10мл клітин 1мкл DNP-специфічного IgE. У кожну ямку плоскодонного 96-ямкового планшета (40000клітин/ямку) додають по 200мкл клітин, після чого планшет інкубують протягом ночі при температурі 37°C і 5% CO₂. Наступного дня сполуки одержують у 100% ДМСО при 10мМ. Потім кожну сполуку розводять 1:100 у буфері для аналізів, а потім знову розводять у 1% ДМСО-буфері для аналізів для одержання кінцевої концентрації, що становить 0,03-30мкМ. У кожну ямку додають по 80мкл буфера для аналізів, а потім по 10мкл розведених сполук, після чого протягом 5 хвилин здійснюють інкубування. У кожну ямку додають по 10мкл DNP-HSA (100нг/мл) та інкубують при температурі 37°C (без CO₂) протягом 30 хвилин. Як один вид контролю до ряду ямок додають тільки 1% ДМСО (без сполуки) для визначення загального рівня вивільнення. Як інший вид контролю до іншого ряду ямок замість DNP-HSA додають буфер для визначення величини фону аналізу. Через 30 хвилин надосадові рідини переносять у новий 96-ямковий планшет. У кожну ямку планшета для досліджень додають по 50мкл надосадової рідини. У кожну ямку додають по 100мкл розчину субстрату та інкубують при температурі 37°C протягом 90 хвилин. З метою припинення реакції додають 50мкл 0,4М розчину гліцину і планшет прочитують при 405нм на апараті для прочитання планшетів Molecular Devices SpectraMax 250.

2.2. Підрахунок результатів

(i) Підраховують середнє ±SD (стандартне відхилення) кожного набору ямок із трьох повторів.

(ii) Максимальна відповідь означає позитивні контрольні ямки, що містять антиген (100нг/мл) без сполуки.

(iii) Мінімальна відповідь означає контрольні

ямки, що містять буфер (без антигену) і не містять сполуки.

(iv) Застосовуючи дані величини як максимум (100%) і мінімум (0%), відповідно, одержують експериментальні дані для визначення відсоткової величини максимальної відповіді (позначеної як % контролю).

(v) Будують криву залежності відповіді від дози

і підраховують IC_{50} сполуки, використовуючи комп'ютерну програму Prism GraphPad і нелінійний регресійний аналіз найменших квадратів.

Сполуки даного винаходу інгібують антигеніндуковану дегрануляцію клітин базофільного лейкозу щурів (RBL) з EC_{50} в інтервалі від 100 до 1 мікромолів.