



УКРАЇНА

(19) UA (11) 88314 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

A61K 31/4355 (2006.01)

A61K 31/519

C07D 487/04 (2006.01)

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

(54) ПІРИДИНМЕТИЛЕНАЗОЛІДИНОНИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ІНГІБІТОРІВ ФОСФОІНОЗИТИДУ

1

2

(21) а200702165

(22) 02.09.2005

(24) 12.10.2009

(86) РСТ/ЕР2005/054339, 02.09.2005

(31) 04104259.9

(32) 03.09.2004

(33) EP

(31) 60/607,374

(32) 03.09.2004

(33) US

(46) 12.10.2009, Бюл.№ 19, 2009 р.

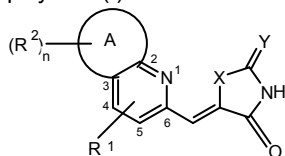
(72) РЮКЛЕ ТОМАС, СН, КУАТТРОПАНИ АННА,
СН, ПОМЕЛЬ ВЕНСАН, FR, ДОРБЕ ЖЕРОМ, FR,
КОВІНІ ДЕЙВІД, FR, БІШОФФ АЛЕКСАНДЕР, US(73) ЕПЛАЙД РІСЬОРЧ СИСТЕМЗ ЕРС ХОЛДІНГ
Н.В., AN

(56) WO 2004052373 A, 24.06.2004

WO 2004007491 A, 22.01.2004

UA 2002119341, 23.04.2001

UA 200701194, 19.07.2005

(57) 1. Похідне піридинметиленазолідинону за фо-
рмулою (I)

(I)

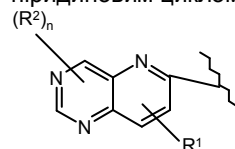
де R¹ вибраний з групи, яку складають Н, галоген,
С₁-С₆-алкіл, С₂-С₆-алкеніл та С₂-С₆-алкініл, С₁-
алкілалкоксигрупа, алкоксикарбоніл, ацил, суль-
фоніл, сульфаніл, сульфініл, алкокси- та аміногру-
па;R² вибраний з групи, яку складають Н, галоген, С₁-
С₆-алкіл, С₂-С₆-алкеніл, С₂-С₆-алкініл, арил, гете-
роарил, С₃-С₈-циклоалкіл, С₃-С₈-гетероциклоалкіл,
арил-С₁-С₆-алкіл, гетероарил-С₁-С₆-алкіл, С₃-С₈-
циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, С₃-С₈-гетероциклоалкіл-
С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілалкоксигрупа, алкоксикар-
боніл, ацил, сульфоніл, сульфаніл, сульфініл, ал-
кокси- та аміногрупа;

Х вибраний з групи, яку складають S, NH та O;

Y вибраний з групи, яку складають O, S та NR³, де
R³ вибраний із групи, яку складають Н, факультатив-
но заміщена С₁-С₆-алкоксигрупа, факультатив-
но заміщений С₁-С₆-алкіл, факультативно заміще-
ний С₂-С₆-алкеніл, факультативно заміщений С₂-
С₆-алкініл, факультативно заміщений С₁-С₆-
алкіларил, ціаногрупа та факультативно заміще-
ний сульфоніл;

А - гетероарилгрупа;

n - ціле число, вибране з-посеред 1 та 2;

а також геометричні ізомери, оптично активні фо-
рми, наприклад, енантіомери, діастереомери, та
рацематні форми, а також фармацевтично прий-
нятні солі відповідних сполук.2. Похідне піридинметиленазолідинону за п. 1, де
R¹ - Н.3. Похідне піридинметиленазолідинону за пп. 1, 2,
де R² - Н.4. Похідне піридинметиленазолідинону за пп. 1, 2,
де R² - С₃-С₈-гетероциклоалкіл.5. Похідне піридинметиленазолідинону за пп. 1, 2,
де R² вибраний з групи, яку складають арил та
гетероарил.6. Похідне піридинметиленазолідинону за будь-
яким попереднім пунктом, де X - S.7. Похідне піридинметиленазолідинону за будь-
яким попереднім пунктом, де Y - O.8. Похідне піридинметиленазолідинону за будь-
яким попереднім пунктом, де Y - S.9. Похідне піридинметиленазолідинону за будь-
яким попереднім пунктом, де n - 1.10. Похідне піридинметиленазолідинону за будь-
яким попереднім пунктом, де А утворює спільно з
піридиновим циклом нижченаведену групу (Ia):

(Ia)

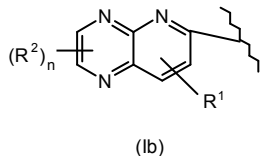
(13) C2

(11) 88314

(19) UA

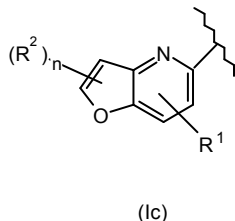
де R^1 та R^2 відповідають визначенням за будь-яким із попередніх пунктів.

11. Похідне піридинметиленазолідинону за будь-яким із пп. 1-9, де А утворює спільно з піридиновим циклом нижченаведену групу (Ib):



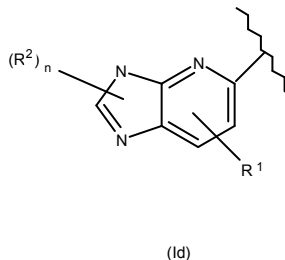
де R^1 та R^2 відповідають визначенням за будь-яким із попередніх пунктів.

12. Похідне піридинметиленазолідинону за будь-яким із пп. 1-9, де А утворює спільно з піридиновим циклом нижченаведену групу (Ic):



де R^1 та R^2 відповідають визначенням за будь-яким із попередніх пунктів.

13. Похідне піридинметиленазолідинону за будь-яким із пп. 1-9, де А утворює спільно з піридиновим циклом нижченаведену групу (Id):



де R^1 та R^2 відповідають визначенням за будь-яким із попередніх пунктів.

14. Похідне піридинметиленазолідинону за будь-яким із пп. 1-10, де R^1 - H; R^2 - C_3 - C_8 -гетероциклоалкіл; X - S; Y - O або S, а А утворює спільно з піридиновим циклом групу формули (Ia).

15. Похідне піридинметиленазолідинону за будь-яким попереднім пунктом, де R^1 - H; X - S; Y - O, а А утворює спільно з піридиновим циклом групу формули (Ib).

16. Похідне піридинметиленазолідинону за будь-яким попереднім пунктом, де R^1 - H; X - S; Y - O та А утворює спільно з піридиновим циклом групу формули (Ic).

17. Похідне піридинметиленазолідинону за будь-яким попереднім пунктом, де R^1 - H; X - S; Y - O та А утворює спільно з піридиновим циклом групу формули (Id).

18. Похідне піридинметиленазолідинону за будь-яким попереднім пунктом, вибране з нижченаведеної групи:

(5Z)-5-([4-(1-піперидиніл)піrido[3,2-d]піримідин-6-іл]метилен)-1,3-тіазолідин-2,4-діон;

(5Z)-5-([4-(4-фтор-1-піперидиніл)піrido[3,2-d]піримідин-6-іл]метилен)-1,3-тіазолідин-2,4-діон;

(5Z)-5-([4-(трифторметил)-1-піперидиніл]піrido[3,2-d]піримідин-6-іл]метилен)-1,3-тіазолідин-2,4-діон;

5-піридо[2,3-b]піразин-6-ілметилентіазолідин-2,4-діон;

5-фуоро[3,2-b]піридин-5-ілметилентіазолідин-2,4-діон;

5-[4-(4-фторпіперидин-1-іл)-піrido[3,2-d]піримідин-6-ілметилен]-2-тіоксотіазолідин-4-он;

5-(3-феніл-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілметилен)-тіазолідин-2,4-діон;

5-[3-(3,5-диметоксифеніл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілметилен]-тіазолідин-2,4-діон;

трет-бутиловий складний ефір 5-[5-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-імідазо[4,5-b]піридин-3-іл]-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти;

5-[3-(2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілметилен]-тіазолідин-2,4-діон;

5-[3-(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілметилен]-тіазолідин-2,4-діон;

5-[3-[1-(4-диметиламінобутирил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілметилен]-тіазолідин-2,4-діон;

5-[3-(1-метансульфоніл-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілметилен]-тіазолідин-2,4-діон;

5-[3-(1-хлорметансульфоніл-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілметилен]-тіазолідин-2,4-діон;

5-[3-[1-(3-морфолін-4-ілпропан-1-сульфоніл)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілметилен]-тіазолідин-2,4-діон;

трет-бутиловий складний ефір 6-[5-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліденметил)-імідазо[4,5-b]піридин-3-іл]-2,3-дигідроіндол-1-карбонової кислоти;

5-[3-(1-метансульфоніл-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілметилен]-тіазолідин-2,4-діон.

19. Похідне піридинметиленазолідинону за будь-яким з пп. 1-18 для застосування як лікарського засобу.

20. Застосування похідного піридинметиленазолідинону за будь-яким з пп. 1-18, а також ізомерів та сумішей цих сполук для виготовлення лікарського засобу для профілактики та/або лікування аутоімунних захворювань та/або запальних захворювань, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних захворювань, бактеріальних або вірусних інфекцій, ниркових захворювань, агрегації тромбоцитів, раку, трансплантації, відторгнення трансплантата або ушкоджень легенів.

21. Застосування за п. 20, причому згадане захворювання вибране з групи, яку складають розсіяний склероз, псоріаз, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, запальне захворювання кишечника, запалення легенів, тромбоз або інфекції/запалення мозку, наприклад, менінгіт або енцефаліт.

22. Застосування за п. 20, причому згадане захворювання вибране з групи, яку складають захворювання Альцгеймера, захворювання Гантінгтона, травма ЦНС, інсульт та ішемічні стани.

23. Застосування за п. 20, причому згадане захворювання вибрано з групи, яку складають атеросклероз, гіпертрофія серця, дисфункція серцевих міоцитів, підвищений кров'яний тиск та звуження кровоносних судин.

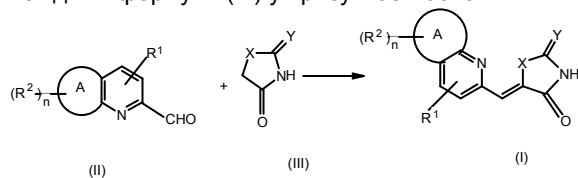
24. Застосування за п. 20, причому згадане захворювання вибрано з групи, яку складають хронічне обструктивне легеневе захворювання, спричинений анафілактичним шоком фіброз, псоріаз, алергічні захворювання, астма, інсульт або ішемічні стани, ішемія-реперфузія, агрегація/активація тромбоцитів, атрофія/гіпертрофія скелетних м'язів, відновлення лейкоцитів у раковій тканині, ангіогенез, інвазійні метастази, меланома, саркома Капоші, гострі та хронічні бактеріальні та вірусні інфекції, сепсис, відторгнення трансплантата, гломерулосклероз, гломерулонефрит, прогресуючий нирковий фіброз, ендотеліальні та епітеліальні ураження при запаленнях легень або загальних дихальних шляхів легень.

25. Застосування за будь-яким із пп. 20-24 для модулювання, зокрема, для інгібування, активності кінази PI3.

26. Застосування за п. 25, причому згадана кіназа PI3 є кіназою PI3γ.

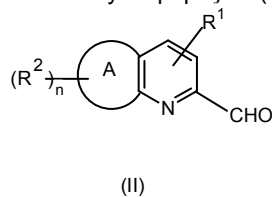
27. Фармацевтична композиція, що містить щонайменше одне похідне піридинметиленазолідинону за будь-яким із пп. 1-18 та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач.

28. Спосіб одержання похідного піридинметиленазолідинону за будь-яким із пп. 1-18, який включає стадію проведення реакції сполуки формули (II) з похідним формули (III) у присутності основи:

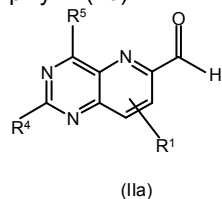


де R^1 , R^2 , A, X, Y та n відповідають визначенням за будь-яким із попередніх пунктів.

29. Сполука формули (II):

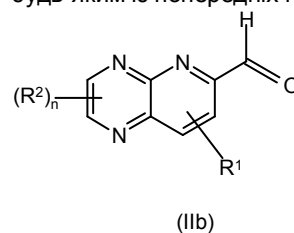


де R^1 , R^2 , A, X, Y та n відповідають визначенням за будь-яким із попередніх пунктів, та де сполука формули (II) вибрана з групи, яку складають сполуки формули (IIa), формули (IIb), формули (IIc) та формули (IId):

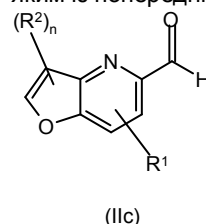


де R^4 вибраний з групи, яку складають H та R^2 ; R^5 - група R^2 , де перший атом, приєднаний до піримі-

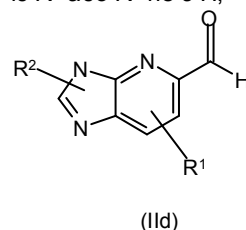
динового циклу, вибраний з групи, яку складають C, N, S та O, та де у разі, якщо R^4 - NH_2 , то R^5 не є NH_2 ; R^1 , R^2 та n відповідають визначенням за будь-яким із попередніх пунктів;



де R^1 , R^2 та n відповідають визначенням за будь-яким із попередніх пунктів;



де R^1 , R^2 та n відповідають визначенням за будь-яким із попередніх пунктів та де щонайменше один із R^1 або R^2 не є H;



де R^1 , R^2 та n відповідають визначенням за будь-яким із попередніх пунктів, та за умови, що сполука формули (IId) не є 2-(4-метоксифеніл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбоксальдегідом.

30. Сполука за п. 29, вибрана з групи:

- 4-піперидин-1-ілпіrido[3,2-d]піримідин-6-карбальдегід;
- 4-(4-фторпіперидин-1-іл)-піrido[3,2-d]піримідин-6-карбальдегід;
- 4-(4-метилпіперидин-1-іл)-піrido[3,2-d]піримідин-6-карбальдегід;
- піrido[2,3-b]піразин-6-карбальдегід;
- 2-триметилсиланілфуоро[3,2-b]піридин-5-карбальдегід;
- 3-феніл-1H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбальдегід;
- 3-(3,5-диметоксифеніл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбальдегід;
- трет-бутил-5-(5-форміл-3H-імідазо[4,5-b]піридин-3-іл)індолін-1-карбоксилат;
- 3-(1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбальдегід;
- 3-{1-[4-(диметиламіно)бутаноїл]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбальдегід;
- 3-[1-(метилсульфоніл)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбальдегід;
- 3-{1-[(хлорметил)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбальдегід;
- 3-{1-[(3-морфолін-4-ілпропіл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбальдегід;

трет-бутил-6-(5-форміл-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-3-іл)індолін-1-карбоксилат та

3-[1-(метилсульфоніл)-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл]-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-5-карбальдегід.

Цей винахід стосується застосування похідних піридинметиленазолідинону формули (I) для лікування та/або профілактики автоімунних захворювань та/або запальних захворювань, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних захворювань, бактеріальних або вірусних інфекцій, алергії, астми, панкреатиту, одночасної недостатності кількох органів, ниркових захворювань, агрегації тромбоцитів, раку, порушень рухливості сперматозоїдів, відторгнення трансплантата або ушкоджень легенів. Зокрема, цей винахід стосується похідних піридинметиленазолідинону для застосування з метою модулювання, особливо інгібування, активності або функціонування фосфоінозитид-3-кінази, PI3K.

Рівень техніки

Фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) відіграють вирішальну сигнальну роль у проліферації клітин, тривалості життя клітин, васкуляризації, транспорті через мембрани, переносі глюкози, розростанні нейритів, забезпеченні гофрування мембран, продукуванні пероксидів, реорганізації актину та хемотаксисі (Кентлі - Cantley, 2000, Science, 296, 1655-1657; Ванхазебрук та ін. - Vanhaesebroeck et al., 2001, Annu. Rev. Biochem., 70, 535-602).

Терміном PI3K позначається група ліпідкіназ, яка у ссавців складається з восьми ідентифікованих PI3K, яка поділяється на три підгрупи відповідно до їх будови та специфічності до субстратів.

Клас PI3K групи I складається з двох підгруп - класу IA та класу IB.

Клас IA включає регуляторну одиницю з молекулярною масою 85 кДа (яка відповідає за взаємодію протеїнів із протеїнами шляхом взаємодії домена Src-гомології 2 (SH2) з фосфотирозиновими залишками інших протеїнів) та каталітичну субодиницю з молекулярною масою 110 кДа. У цьому класі існують три каталітичні форми (p100α, p110β та p110δ) та п'ять регуляторних ізоформ (p85α, p85β, p55γ, p55а та p50α).

PI3K класу IB стимулюються βγ-субодинами протеїну G гетеродимерних G-протеїнів. Єдиним ідентифікованим членом класу IB є PI3Kγ (каталітична субодина p110γ у комплексі з регуляторним протеїном молекулярної маси 101 кДа, p101).

PI3K класу II включають ізоформи α, β та γ, які мають молекулярну масу приблизно 170 кДа та характеризуються присутністю C-кінцевого домена C2.

Клас III PI3K включає фосфатидинозит-специфічні 3-кінази.

Еволюційно збережені ізоформи p110α та β експресуються у різноманітних тканинах, тоді як ізоформи δ та γ експресуються більш специфічно у гемопоетичній системі клітин, у клітинах гладких м'язів, міоцитах та клітинах ендотелію (Ванхазебрук та ін. - Vanhaesebroeck et al., 1997, Trends Biochem. Sci., 22(7), 267-72). Їхню експресію можна також регулювати шляхом індукції залежно від

типу клітин, тканин та подразників, а також від загальної картини захворювання.

PI3K є ензимами, які беруть участь у фосфоліпідній сигнальній системі та активуються під впливом різноманітних позаклітинних сигналів, наприклад, факторів росту, мітогенів, інтегринів (міжклітинної взаємодії) гормонів, цитокінів, вірусів та нейротрансмітерів, а також шляхом внутрішньоклітинної перехресної регуляції під впливом інших сигнальних молекул (перехресний обмін сигналами, при якому первинний сигнал може активувати деякі паралельні сигнальні шляхи, які на другій стадії передають сигнали до PI3K за рахунок внутрішньоклітинних сигнальних подій), наприклад, низькомолекулярних гуанозинтрифосфатаз, кіназ або фосфатаз.

Фосфатидилінозит (PtdIns) є основним структурним блоком для міжклітинних інозитліпідів у еукаріотичних клітинах; його молекула складається з D-міо-інозит-1-фосфату (Ins1P), приєднаного через свою фосфатну групу до діацилгліцерину. Головна інозитова група PtdIns містить п'ять вільних гідроксилів; виявлено, що у клітинах три з них фосфориліровані у різних комбінаціях. PtdIns та його фосфориліровані похідні сполуки мають загальну назву інозитфосфоліпідів або фосфоінозитидів (PIs). У еукаріотичних клітинах виявлено вісім сполук типу PI (Vanhaesebroeck et al., 2001, див. вище). Усі PI знаходяться у мембранах і є субстратами для кіназ, фосфатаз та ліпаз.

In vitro PI3K фосфорилують 3-гідроксил інозитового циклу у трьох різних субстратах: фосфатидилінозиті (PtdIns), фосфатидилінозит-4-фосфаті (PI(4)P) та фосфатидилінозит-4,5-дифосфаті (PI(4,5)P₂), утворюючи відповідно три ліпідні продукти, а саме фосфатидилінозит-3-монофосфат (PI(3)P), фосфатидилінозит-3,4-дифосфат (PI(3,4)P₂) та фосфатидилінозит-3,4,5-трифосфат (PI(3,4,5)P₃) (дивись схему А нижче).

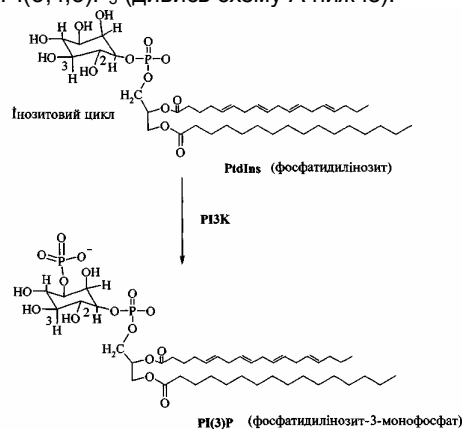


Схема А

Субстратом, якому віддається перевага, для класу I PI3K є PI(4,5)P₂. PIK класу II віддають сильну перевагу PtdIns як субстрату перед PI(4)P та PI(4,5)P₂. PI3K класу III можуть використовувати як субстрат *in vivo* тільки PtdIns i, ймовірно, відповідають за утворення більшої частини PI(3)P у клітинах (Vanhaesebroeck et al., 2001, див. вище).

Внутрішньоклітинний фосфоінозитидний шлях передачі сигналу починається зі зв'язування сигнальної молекули (позаклітинного ліганду, подразника, димеризації рецепторів, трансактивації під впливом гетерологічного рецептора (наприклад, рецептора тирозинкінази)) зі з'єднанням з G-протеїном трансмембранним рецептором, вбудованим у плазматичну мембрану, що призводить до активації PI3K.

Активовані PI3K перетворюють мембранний фосфоліпід PI(4,5)P₂ у PI(3,4,5)P₃, який, у свою чергу, може бути перетворений в іншу 3'-фосфориловану форму фосфоінозитидів під впливом 5'-специфічних фосфоінозитид-фосфатаз; отже, ензиматична активність PI3K прямим або непрямым шляхом спричиняє утворення двох підтипів 3'-фосфоінозитидів, які діють як вторинні месенджери при внутрішньоклітинній передачі сигналу (Леслі та ін. - Leslie et al., 2001, Chem. Rev. 101(8) 2365-2380; Кацо та ін. - Katso et al., 2001, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 1, 615-75; Токер та ін. - Toker et al., 2002, Cell Mol. Life Sci. 59(5) 761-779).

У ролі вторинних месенджерів продукти фосфорилювання PtdIns беруть участь у різноманітних шляхах передачі сигналів, в тому числі у таких, що мають істотне значення для проліферації клітин, диференціації клітин, росту клітин, розміру клітин, тривалості життя клітин, апоптозу, адгезії, рухливості клітин, міграції клітин, хемотаксису, інвазії, цитоскелетного переупорядкування, змін форм клітин, транспорту везикул та метаболізму (Штейн - Stein, 2000, Mol. Med. Today 6(9) 347-357). Хемотаксис, тобто спрямований рух клітин у напрямі градієнта концентрації хімічних аттрактантів, що звуться також хімокінами, є істотним чинником при багатьох значних захворюваннях, наприклад, при запаленнях та аутоімунних захворюваннях, нейродегенерації, ангіогенезі, інвазії та утворенні метастазів та при загоєнні ран (Уайман та ін. - Wyman et al., 2000, Immunol. Today 21(6) 260-264; Гірш та ін. - Hirsch et al., 2000, Science 287(5455) 1049-1053; Гірш та ін., 2001, FASEB J. 15(11) 2019-2021; Жерар та ін. - Gerard et al., 2001, Nat. Immunol. 2(2) 108-115).

Таким чином, активація PI3-кіназ вважається складовим елементом різноманітних клітинних реакцій, в тому числі росту, диференціації та апоптозу клітин (Паркер та ін. - Parker et al., 1995, Current Biology, 5, 577-599; Яо та ін. - Yao et al., 1995, Science, 267, 2003-2005).

Недавно при біохімічних дослідженнях було виявлено, що PI3K класу I (наприклад, ізоформа PI3K γ класу IB) є кіназами подвійної специфічності, тобто вони виявляють активність як ліпідкінази (фосфорилювання фосфоінозитидів), а також як протеїнкінази, оскільки вони здатні індукувати фосфорилювання інших протеїнів як субстратів, в

тому числі автофосфорилювання як внутрішньомолекулярний регуляторний механізм.

Виявлено, що PI3K відіграють певну роль у численних аспектах активації лейкоцитів. Показано, що активність PI3-кіназ, пов'язана з p85, фізично зв'язана з цитоплазматичним доменом CD28, який є важливою коактивувальною молекулою для активації T-клітин як реакції на антиген (Пейджес та ін. - Pages et al., 1994, Nature, 369, 327-329). Ці ефекти пов'язані з підвищенням транскрипції численних генів, в тому числі інтерлейкіну-2 (IL2), який є важливим фактором росту T-клітин (Фрейзер та ін. - Fraser et al., 1991, Science, 251, 313-16). Мутація CD28, внаслідок якої він може довше взаємодіяти з PI3-кіназою, призводить до втрати здатності ініціювати продукування IL2, що вказує на вирішальну роль PI3-кінази в активації T-клітин.

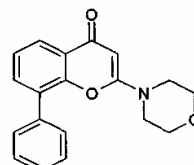
До клітинних процесів, у яких PI3K відіграють істотну роль, належать пригнічення апоптозу, реорганізація скелета актину, ріст серцевих міоцитів, стимуляція глікогенсинтази під впливом інсуліну, опосередкований TNF α праймінг нейтрофілів та продукування пероксидів, а також міграція лейкоцитів та їх адгезія до клітин ендотелію.

PI3K γ ідентифіковано як медіатор регуляції активності JNK, залежної від бета-гамма-G, де бета-гамма-G є субодиницею гетеротримерних G-протеїнів (Лопес-Іласака та ін. - Lopez-Illasaca et al., 1998, J. Biol. Chem. 273(5) 2505-2508).

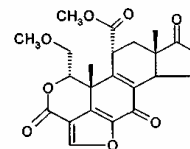
Нещодавно повідомлялося, PI3K γ передає запальні сигнали через різноманітні рецептори, сполучені з G(i) (Лафарг та ін. - Laffargue et al., 2002, Immunity 16(3) 441-451), і його імунологічна функція, основна щодо гепариноцитів та подразників у контексті лейкоцитів, охоплює, наприклад, цитокіни, хімокіни, аденозини, антитіла, інтегрини, фактори агрегації, фактори росту, віруси або гормони (Лоулер та ін. - Lawlor et al., 2001, J. Cell. Sci., 114 (Pt 16) 2903-1; Стефенс та ін. - Stephens et al., 2002, Curr. Opin. Cell Biol. 14(2), 203-213).

Специфічні інгібітори окремих ензимів або груп ензимів є цінними засобами для розшифрування функцій кожного ензиму.

Як інгібітори PI3-кіназ широко застосовуються дві сполуки - LY294002 та вортманін (дивись нижче). Ці сполуки є неспецифічними інгібіторами PI3K, оскільки вони не розрізняють чотири члени класу I PI3-кіназ.



LY 294002



Вортманін

Значення IC₅₀ для вортманіну стосовно кожної з PI3-кіназ класу I лежать у межах від 1 нМ до 10 нМ, а значення IC₅₀ для LY294002 стосовно кожної із цих PI3-кіназ становлять приблизно 15-20 нМ (Фрумен та ін. - Fruman et al., 1998, Ann. Rev. Biochem., 67, 481-507), тоді як щодо CK2-протеїнкінази відповідний показник становить 5-10 нМ; ця

сполука виявляє також деяку інгібувальну активність щодо фосфоліпаз.

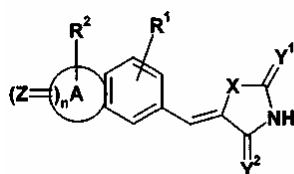
Вортманін є продуктом метаболізму грибів, який незворотно інгібує активність PI3K внаслідок ковалентного зв'язування з каталітичним доменом цього ензиму. Інгібування активності PI3K вортманіном виключає подальшу клітинну реакцію на позаклітинний фактор (Телен та ін. - Thelen et al., 1994, Proc. Natl Acad. Sci. USA, 91, 4960-4964). Експерименти із застосуванням вортманіну показують, що активність PI3K у клітинах гемопоетичної групи, зокрема, у нейтрофілах, моноцитах та інших типах лейкоцитів, є елементом багатьох позбавлених ефекту пам'яті імунних реакцій, пов'язаних із гострим та хронічним запаленням.

На основі досліджень із застосуванням вортманіну доведено, що функція PI3-кіназ потрібна також для деяких аспектів лейкоцитної сигнальної системи через посередництво рецепторів, сполучених із G-протеїном (Thelen et al., 1994). Крім того, показано, що вортманін та LY294002 блокують міграцію нейтрофілів та вивільнення пероксидів. Однак, оскільки ці сполуки не розрізняють різні ізоформи PI3K, залишається неясним, яка саме конкретна ізоформа (або ізоформи) PI3K беруть участь у цих явищах.

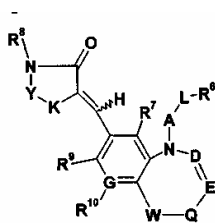
Деякі результати вказують, що інгібітори PI3K, наприклад, LY294002, здатні підвищувати протипухлинну активність деяких цитотоксичних агентів (наприклад, паклітакселю) *in vivo* (Грант - Grant, 2003, Current Drugs, 6(10), 946-948).

Нещодавно було розроблено похідні тiazолідину, придатні як інгібітори PI3K (WO 2004/007491; WO 2004/056820; WO 2004/052373).

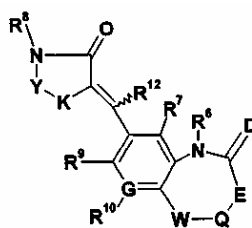
У WO 2004/007491 розкрито похідні конденсованого з бензолом азолідиндіон-вінілу такої структури:



У WO 2004/056820 розкрито похідні бензоксазину такої структури:



У WO 2004/052373 розкрито похідні бензоксазин-3-онів такої структури:



Високий ступінь участі шляху PI3K у деяких поширених захворюваннях підкреслює необхідність розроблення інгібіторів PIK, в тому числі селективних інгібіторів PIK.

Суть винаходу

Метою винаходу є створення речовин, корисних для лікування та/або профілактики розладів, пов'язаних із фосфоінозитид-3-кіназами, PI3K.

Ще однією метою даного винаходу є створення речовин, корисних для лікування та/або профілактики аутоімунних та/або запальних захворювань.

Ще однією метою даного винаходу є створення речовин, корисних для лікування та/або профілактики серцево-судинних захворювань.

Ще однією метою даного винаходу є створення речовин, корисних для лікування та/або профілактики нейродегенеративних захворювань.

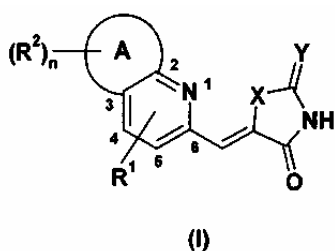
Ще однією метою даного винаходу є створення речовин, корисних для лікування та/або профілактики захворювань, вибраних із групи, яку складають бактеріальні або вірусні інфекції, ниркові захворювання, агрегація тромбоцитів, рак, трансплантація, відторгнення трансплантата, ураження легенів, респіраторні захворювання та ішемічні стани.

Головною метою даного винаходу є створення хімічних сполук, здатних модулювати, зокрема, інгібувати активність або функції фосфоінозитид-3-кіназ, PI3K при хворобливих станах у ссавців, особливо у людей.

Додатковою метою даного винаходу є створення нових видів фармацевтичних композицій для лікування та/або профілактики захворювань, опосередкованих PI3K, вибраних із групи, яку складають аутоімунні, запальні захворювання, серцево-судинні захворювання, нейродегенеративні захворювання, бактеріальні або вірусні інфекції, ниркові захворювання, агрегація тромбоцитів, рак, трансплантація, відторгнення трансплантата, ураження легенів, респіраторні захворювання та ішемічні стани.

Додатковою метою даного винаходу є створення способу лікування та/або профілактики захворювань, вибраних із групи, яку складають аутоімунні, запальні захворювання, серцево-судинні захворювання, нейродегенеративні захворювання, бактеріальні або вірусні інфекції, ниркові захворювання, агрегація тромбоцитів, рак, трансплантація, відторгнення трансплантата або ушкодження легенів, респіраторні захворювання та ішемічні стани.

За першим аспектом, цей винахід пропонує похідні піридинметилазолідинону формули (I):



де A, R¹, R², X, Y та n визначені нижче у детальному описі.

За другим аспектом, цей винахід пропонує сполуку формули (I) для застосування як лікарський засіб.

За третім аспектом, цей винахід пропонує застосування сполуки формули (I) для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування захворювань, вибраних із групи, яку складають автоімунні, запальні захворювання, серцево-судинні захворювання, нейродегенеративні захворювання, бактеріальні та вірусні інфекції, ниркові захворювання, агрегація тромбоцитів, рак, трансплантація, відторгнення трансплантата або ушкодження легенів, респіраторні захворювання та ішемічні стани та інші захворювання та розлади, пов'язані із фосфоінозитид-3-кіназами, PI3K, до яких належать PI3K α та γ.

За четвертим аспектом, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію, що містить щонайменше одну сполуку формули (I) та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач.

За п'ятим аспектом, цей винахід пропонує спосіб лікування пацієнта, що страждає на захворювання, вибране з групи, яку складають автоімунні, запальні захворювання, серцево-судинні захворювання, нейродегенеративні захворювання, бактеріальні та вірусні інфекції, ниркові захворювання, агрегація тромбоцитів, рак, трансплантація, відторгнення трансплантата або ушкодження легенів, респіраторні захворювання та ішемічні стани та інші захворювання та розлади, пов'язані із фосфоінозитид-3-кіназами, PI3K. Цей спосіб включає введення сполуки формули (I).

За шостим аспектом, цей винахід пропонує спосіб синтезу сполуки формули (I).

За сьомим аспектом, цей винахід пропонує сполуку формули (II).

Детальний опис винаходу

У нижченаведених абзацах подано визначення різноманітних хімічних груп, що утворюють сполуки за цим винаходом, призначені для вживання у всьому тексті опису та формулі винаходу, якщо інше подане в явній формі визначення не є більш широким.

Термін "C₁-C₆-алкіл" означає одновалентні алкільні групи, що містять від 1 атому до 6 атомів вуглецю. Цей термін охоплює такі групи, як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-гексил тощо. За аналогією, C₁-C₁₂-алкіл означає одновалентні алкільні групи, що містять від 1 атому до 12 атомів вуглецю, в тому числі метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-гексил, гептил, октил, ноніл, децил, ундецил, додецил тощо.

Термін "арил" означає ненасичену ароматичну карбоциклічну групу з 6-14 вуглецевих атомів, що містить один цикл (наприклад, феніл) або декілька конденсованих циклів (наприклад, нафтил). Термін арил охоплює феніл, нафтил, фенантреніл тощо.

Термін "C₁-C₆-алкіларил" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені арилом, в тому числі бензил, фенетил тощо.

Термін "гетероарил" означає моноциклічну гетероароматичну, або біциклічну, або трициклічну конденсовану гетероароматичну групу. До конкретних прикладів гетероароматичних груп належать факультативно заміщені піридил, піроліл, піримідиніл, фурил, тієніл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,3,4-триазиніл, 1,2,3-триазиніл, бензофурил, [2,3-дигідро]бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, бензотриазоліл, ізобензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, 3Н-індоліл, бензімідазоліл, імідазо[1,2-а]піридил, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хінолізиніл, хіназолініл, фталазиніл, хіноксалініл, цінолініл, нафтиридиніл, піридо[3,4-б]піридил, піридо[3,2-б]піридил, піридо[4,3-б]піридил, хіноліл, ізохіноліл, тетразоліл, 5,6,7,8-тетрагідрохіноліл, 5,6,7,8-тетрагідроізохіноліл, пуриніл, птеридиніл, карбазоліл, ксантеніл або бензохіноліл.

Термін "C₁-C₆-алкілгетероарил" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені гетероарилом, в тому числі 2-фурилметил, 2-тієнілметил, 2-(1Н-індол-3-іл)етил тощо.

Термін "C₂-C₆-алкеніл" означає алкенільні групи, які відповідно до варіанта, якому віддається перевага, містять від 2 вуглецевих атомів до 6 вуглецевих атомів та включають щонайменше 1 або 2 алкенільні ненасичені зв'язки. До алкенільних груп, яким віддається перевага, належать етеніл (-CH=CH₂), н-2-пропеніл (аліл, -CH₂CH=CH₂) тощо.

Термін "C₂-C₆-алкеніларил" означає C₂-C₆-алкенільні групи, заміщені арилом, в тому числі 2-фенілвініл тощо.

Термін "C₂-C₆-алкенілгетероарил" означає C₂-C₆-алкенільні групи, заміщені гетероарилом, в тому числі 2-(3-піридиніл)вініл тощо.

Термін "C₂-C₆-алкініл" означає алкінільні групи, які відповідно до варіанта, якому віддається перевага, містять від 2 вуглецевих атомів до 6 вуглецевих атомів та мають щонайменше 1-2 алкінільні ненасичені зв'язки, до алкінільних груп, яким віддається перевага, належать етиніл (-C≡CH), пропаргил (-CH₂OCH) тощо.

Термін "C₂-C₆-алкініларил" означає C₂-C₆-алкінільні групи, заміщені арилом, в тому числі фенілетиніл тощо.

Термін "C₂-C₆-алкінілгетероарил" означає C₂-C₆-алкінільні групи, заміщені гетероарилом, в тому числі 2-тієнілетиніл тощо.

Термін "C₃-C₈-циклоалкіл" означає насичену карбоциклічну групу з 3-8 вуглецевих атомів, що містить один цикл (наприклад, циклогексил) або декілька конденсованих циклів (наприклад, норборніл). C₃-C₈-циклоалкіл охоплює циклопентил, циклогексил, норборніл тощо.

Термін "гетероциклоалкіл" означає C_3 - C_8 -циклоалкілну групу відповідно до наведеного вище означення, в якій до 3 вуглецевих атомів замінені гетероатомами, вибраними з групи, яку складають O, S, NR, де R визначено як водень або метил. Термін "гетероциклоалкіл" охоплює піролідин, піперидин, піперазин, 1-метилпіперазин, морфолін, тетрагідрофуран тощо.

Термін " C_1 - C_6 -алкілциклоалкіл" означає C_1 - C_6 -алкільні групи, заміщені циклоалкілом, в тому числі циклогексилметил, циклопентилпропіл тощо.

Термін " C_1 - C_6 -алкілгетероциклоалкіл" означає C_1 - C_6 -алкільні групи, заміщені гетероциклоалкілом, в тому числі 2-(1-піролідиніл)етил, морфолінілметил, морфолінілетил, морфолінілпропіл, піперидинілетил, тетрагідрофуранілметил тощо.

Термін "карбокси(л)" означає групу $-C(O)OH$.

Термін " C_1 - C_6 -алкілкарбокси(група)" означає C_1 - C_6 -алкільні групи, заміщені карбоксильною групою, в тому числі 2-карбоксietил тощо.

Термін "ацил" означає групу $-C(O)R$, де R охоплює " C_1 - C_6 -алкіл", "арил", "гетероарил", " C_3 - C_8 -циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", " C_1 - C_6 -алкіларил" або " C_1 - C_6 -алкілгетероарил".

Термін " C_1 - C_6 -алкілацил" означає C_1 - C_6 -алкільні групи, заміщені ацильною групою, в тому числі 2-ацетилетил тощо.

Термін "арилацил" означає арильні групи, заміщені ацильною групою, в тому числі 2-ацетилфеніл тощо.

Термін "гетероарилацил" означає гетероарильні групи, заміщені ацильною групою, в тому числі 2-ацетилпіридил тощо.

Термін " C_3 - C_8 -(гетеро)циклоалкілацил" означає 3-8-членні циклоалкільні або гетероциклоалкільні групи, заміщені ацильною групою.

Термін "ацилокси(група)" означає групу $-OC(O)R$, де R охоплює H, " C_1 - C_6 -алкіл", " C_2 - C_6 -алкеніл", " C_2 - C_6 -алкініл", " C_3 - C_8 -циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", " C_1 - C_6 -алкіларил" або " C_1 - C_6 -алкілгетероарил", " C_2 - C_6 -алкеніларил", " C_2 - C_6 -алкенілгетероарил", " C_2 - C_6 -алкініларил", " C_2 - C_6 -алкінілгетероарил", " C_1 - C_6 -алкілциклоалкіл", " C_1 - C_6 -алкілгетероциклоалкіл".

Термін " C_1 - C_6 -алкілацилокси(група)" означає C_1 - C_6 -алкільні групи, заміщені ацилоксигрупою, в тому числі етиловий складний ефір амінопропіонової кислоти тощо.

Термін "алкокси(група)" означає групу $-O-R$, де R означає " C_1 - C_6 -алкіл", або "арил", або "гетероарил", або " C_1 - C_6 -алкіларил", або " C_1 - C_6 -алкілгетероарил". До алкоксигруп, яким віддається перевага, належать, наприклад, метокси-, етокси-, феноксигрупа тощо.

Термін " C_1 - C_6 -алкілалкокси(група)" означає C_1 - C_6 -алкільні групи, заміщені алкоксигрупою, в тому числі метоксигрупу, метоксіетил тощо.

Термін "алкоксикарбоніл" означає групу $-C(O)OR$, де R означає H, " C_1 - C_6 -алкіл", або "арил", або "гетероарил", або " C_1 - C_6 -алкіларил", або " C_1 - C_6 -алкілгетероарил".

Термін " C_1 - C_6 -алкілалкоксикарбоніл" означає C_1 - C_5 -алкільні групи, заміщені алкоксикарбонілом, в тому числі 2-(бензилоксикарбоніл)етил тощо.

Термін "амінокарбоніл" означає групу $-C(O)NRR'$, де кожен із R, R' означає незалежно від іншого водень, або C_1 - C_6 -алкіл, або арил, або гетероарил, або " C_1 - C_6 -алкіларил", або " C_1 - C_6 -алкілгетероарил".

Термін " C_1 - C_6 -алкіламінокарбоніл" означає C_1 - C_6 -алкільні групи, заміщені амінокарбонілом, в тому числі 2-(диметиламінокарбоніл)етил тощо.

Термін "ациламіно(група)" означає групу $-NRC(O)R'$, де кожен із R, R' означає незалежно від іншого є водень, " C_1 - C_6 -алкіл", " C_2 - C_6 -алкеніл", " C_2 - C_6 -алкініл", " C_3 - C_8 -циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", " C_1 - C_6 -алкіларил" або " C_1 - C_6 -алкілгетероарил", " C_2 - C_6 -алкеніларил", " C_2 - C_6 -алкенілгетероарил", " C_2 - C_6 -алкініларил", " C_2 - C_6 -алкінілгетероарил", " C_1 - C_6 -алкілциклоалкіл", " C_1 - C_6 -алкілгетероциклоалкіл".

Термін " C_1 - C_6 -алкілациламіно(група)" означає C_1 - C_6 -алкільні групи, заміщені ациламіногрупою, в тому числі 2-(пропіонаміно)етил тощо.

Термін "уреїдо(група)" означає групу $-NRC(O)NR'R''$, де кожен із R, R', R'' означає незалежно від іншого є водень, " C_1 - C_6 -алкіл", " C_2 - C_6 -алкеніл", " C_2 - C_6 -алкініл", " C_3 - C_8 -циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", " C_1 - C_6 -алкіларил" або " C_1 - C_6 -алкілгетероарил", " C_2 - C_6 -алкеніларил", " C_2 - C_6 -алкенілгетероарил", " C_2 - C_6 -алкініларил", " C_2 - C_6 -алкінілгетероарил", " C_1 - C_6 -алкілциклоалкіл", " C_1 - C_6 -алкілгетероциклоалкіл", та де R' та R'', спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть факультативно утворювати 3-8-членну гетероциклоалкілну групу.

Термін " C_1 - C_6 -алкілуреїдо(група)" означає C_1 - C_6 -алкільні групи, заміщені уреїдогрупою, в тому числі 2-(N'-метилуреїдо)етил тощо.

Термін "карбамат" означає групу $-NRC(O)OR'$, де кожен із R, R' означає незалежно від іншого є водень, " C_1 - C_6 -алкіл", " C_2 - C_6 -алкеніл", " C_2 - C_6 -алкініл", " C_3 - C_8 -циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", " C_1 - C_6 -алкіларил" або " C_1 - C_6 -алкілгетероарил", " C_2 - C_6 -алкеніларил", " C_2 - C_6 -алкенілгетероарил", " C_2 - C_6 -алкініларил", " C_2 - C_6 -алкінілгетероарил", " C_1 - C_6 -алкілциклоалкіл", " C_1 - C_6 -алкілгетероциклоалкіл".

Термін "аміно(група)" означає групу $-NRR'$, де кожен із R, R' означає незалежно від іншого є водень, або " C_1 - C_6 -алкіл", або "арил", або "гетероарил", або " C_1 - C_6 -алкіларил", або " C_1 - C_6 -алкілгетероарил", або "циклоалкіл", або "гетероциклоалкіл", та де R та R', спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть факультативно утворювати 3-8-членну гетероциклоалкілну групу.

Термін " C_1 - C_6 -алкіламіно(група)" означає C_1 - C_5 -алкільні групи, заміщені аміногрупою, в тому числі 2-(1-піролідиніл)етил тощо.

Термін "амоній" означає позитивно заряджену групу $-N^+RR'R''$, де кожен із R, R', R'' означає незалежно від інших є " C_1 - C_6 -алкіл", або " C_1 - C_6 -алкіларил", або " C_1 - C_6 -алкілгетероарил", або "циклоалкіл", або "гетероциклоалкіл", та де R та R'', спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть факультативно утворювати 3-8-членну гетероциклоалкілну групу.

Термін "C₁-C₆-алкіламоній" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені амонієм, в тому числі 2-(піролідиніл)етил тощо.

Термін "галоген" означає атоми фтору, хлору, бромю та йоду.

Термін "сульфонілокси(група)" означає групу -OSO₂-R, де R вибраний з групи, яку складають H, "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", заміщений галогенами, наприклад, група -OSO₂-CF₃, "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілсульфонілокси(група)" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені сульфонілоксигрупою, в тому числі 2-(метилсульфонілокси)етил тощо.

Термін "сульфоніл" означає групу "-SO₂-R", де R вибраний з групи, яку складають H, "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", заміщений галогенами, наприклад, група -SO₂-CF₃, "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілсульфоніл" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені сульфонілом, в тому числі 2-(метилсульфоніл)етил тощо.

Термін "сульфініл" означає групу "-S(O)-R", де R вибраний з групи, яку складають H, "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", заміщений галогенами, наприклад, група -SO-CF₃, "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілсульфініл" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені сульфінілом, в тому числі 2-(метилсульфініл)етил тощо.

Термін "сульфаніл" означає групи -S-R, де R вибраний з групи, яку складають H, "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", заміщений галогенами, наприклад, група -SO-CF₃, "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл". До сульфанільних груп, яким віддається перевага, належать метилсульфаніл, етилсульфаніл тощо.

Термін "C₁-C₆-алкілсульфаніл" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені сульфанілом, в тому числі 2-(етилсульфаніл)етил тощо.

Термін "сульфоніламіно(група)" означає групу -NRSO₂-R', де кожен із R, R' означає незалежно від іншого водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-

C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілсульфоніламіно (група)" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені сульфоніламіногрупою, в тому числі 2-(етилсульфоніламіно)етил тощо.

Термін "аміносульфоніл" означає групу -SO₂-NRR', де кожен із R, R' означає незалежно від іншого водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкіламіносульфоніл" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені аміносульфонілом, в тому числі 2-(циклогексиламіносульфоніл)етил тощо.

Термін "заміщені або незаміщені": якщо значення терміну не обмежене інакше визначенням конкретного замісника, усі вищезазначені групи, наприклад, "алкеніл", "алкініл", "арил", "гетероарил", "циклоалкіл", "гетероциклоалкіл" тощо, можуть факультативно бути заміщені 1-5 замісниками, вибраними з групи, яку складають "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "C₁-C₆-алкіларил", "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл", "аміногрупа", "амоній", "ацил", "ацилокси-", "ациламіногрупа", "амінокарбоніл", "алкоксикарбоніл", "уреїдогрупа", "арил", "карбамат", "гетероарил", "сульфініл", "сульфоніл", "алкоксигрупа", "сульфаніл", "галоген", "карбоксил", тригалометил, ціаногрупа, гідроксил, меркапто-, нітрогрупа тощо.

Термін "заміщені" означає групи, заміщені 1-5 замісниками, вибраними з групи, яку складають "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "C₁-C₆-алкіларил", "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл", "аміногрупа", "аміносульфоніл", "амоній", "ациламіногрупа", "амінокарбоніл", "арил", "гетероарил", "сульфініл", "сульфоніл", "алкоксигрупа", "алкоксикарбоніл", "карбамат", "сульфаніл", "галоген", тригалометил, ціаногрупа, гідроксил, меркапто-, нітрогрупа тощо.

Вислів "фармацевтично прийнятні солі або комплекси" означає солі або комплекси нижчезазначених сполук формули (I), які зберігають бажану біологічну активність. До прикладів таких солей належать, але без обмеження ними, солі кислот, утворені з неорганічними кислотами (такими, наприклад, як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, азотна кислота тощо), та солі, утворені з органічними кислотами, такими як, наприклад, оцтова кислота, щавелева кислота, винна кислота, бурштинова кислота, яблучна кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, аскорбінова кислота, бензойна кислота, дубильна кислота, памоева кислота, альгінова кислота, поліглутамінова кислота, нафталінсульфонова кислота, нафталінди-

сульфонова кислота та полігалактуронова кислота. Згадані сполуки можуть також бути застосовані у вигляді фармацевтично прийнятних четвертинних солей, відомих фахівцям у цій галузі, до яких, зокрема, належать четвертинні солі амонію формули $-NR'R''Z^+$, де R , R' , R'' незалежно один від одного є водень, алкіл або бензил, C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, та Z є протіон, в тому числі хлорид, бромід, йодид, - O -алкіл, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфонат, фосфат або карбоксилат (наприклад, бензоат, сукцинат, ацетат, гліколят, малеат, малат, фумарат, цитрат, тарtrat, аскорбат, цинамат, манделоат та дифенілацетат).

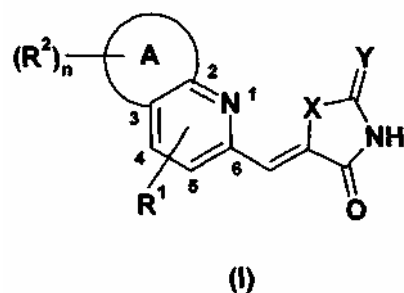
Вираз "фармацевтично активне похідне" означає будь-яку сполуку, яка при введенні в організм реципієнта здатна прямо або непрямо виявляти активність, розкрити у цьому описі. Поняття "непрямо" охоплює також проліки, які можуть бути перетворені в активну форму лікарської речовини за допомогою ендогенних ферментів або метаболізму.

На цей час виявлено, що сполуки відповідно до даного винаходу є модуляторами фосфоінзитид-3-кінази (PI3K), в тому числі PI3K α та γ . Коли фермент фосфоінзитид-3-кіназа (PI3K) інгібований сполуками за цим винаходом, PI3K нездатна виявляти свої ферментні, біологічні та/або фармакологічні ефекти. Сполуки за цим винаходом, таким чином, є корисними при лікуванні та попередженні автоімунних захворювань та/або запальних захворювань, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних захворювань, бактеріальних або вірусних інфекцій, ниркових захворювань, агрегації тромбоцитів, раку, трансплантації, відторгнення трансплантата або ушкоджень легенів.

Загальна формула (I) відповідно до даного винаходу також охоплює відповідні таутомери, геометричні ізомери, оптично активні форми, наприклад, енантіомери, діастереомери, та рацематні форми, а також фармацевтично прийнятні солі відповідних сполук. До фармацевтично прийнятних солей формули (I), яким віддається перевага, належать солі кислот, утворені фармацевтично прийнятними кислотами, наприклад, такі солі, як гідрохлориди, гідроброміди, сульфати або бісульфати, фосфати або гідрофосфати, ацетати, бензоати, сукцинати, фумарати, малеати, лактати, цитрати, тарtrати, глюконати, метансульфонати, бензолсульфонати та пара-толуолсульфонати.

Сполуки формули (I) є корисними для модулювання, особливо інгібування, активності фосфоінзитид-3-кінази (PI3K). Таким чином, вважається, що сполуки даного винаходу також особливо корисні для лікування та/або попередження захворювань, опосередкованих PI3K, особливо PI3K α та/або PI3K γ . Згадане лікування включає модулювання - особливо інгібування або регулювання за типом зворотного негативного зв'язку - фосфатінізитид-3-кінази.

Сполуки формули (I) є корисними для застосування як лікарські засоби. Відповідно до одного з варіантів здійснення, цей винахід пропонує похідні піридинметиленазолідинону формули (I):



де R^1 вибраний з групи, яку складають H, галоген, факультативно заміщений C_1 - C_6 -алкіл, факультативно заміщений C_2 - C_6 -алкеніл, факультативно заміщений C_2 - C_6 -алкініл, факультативно заміщена C_1 - C_6 -алкілалкоксигрупа, факультативно заміщений алкоксикарбоніл, факультативно заміщений ацил, факультативно заміщений сульфоніл, факультативно заміщений сульфаніл, факультативно заміщений сульфініл, факультативно заміщена алкоксигрупа та факультативно заміщена аміногрупа;

R^2 вибраний з групи, яку складають H; галоген; факультативно заміщений C_1 - C_6 -алкіл; факультативно заміщений C_2 - C_6 -алкеніл; C_2 - C_6 -алкініл; факультативно заміщений арил, наприклад, феніл та 3,5-диметоксифеніл; факультативно заміщений гетероарил, наприклад, факультативно заміщений 2,3-дигідроіндоліл (наприклад, трет-бутовий складний ефір 2,3-дигідро-індол-1-карбонової кислоти, 2,3-дигідро-1H-індол-5-іл, ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл, 1-(4-диметиламіно-бутирил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл, 1-метансульфоніл-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл, 1-хлорметансульфоніл-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл, 1-(3-морфолін-4-іл-пропан-1-сульфоніл)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл); факультативно заміщений C_3 - C_8 -циклоалкіл; факультативно заміщений C_3 - C_8 -гетероциклоалкіл, в тому числі факультативно заміщений піперидиніл, наприклад, 1-піперидиніл, 4-фтор-1-піперидиніл, 4-(трифторметил)-1-піперидиніл; факультативно заміщений арил- C_1 - C_6 -алкіл; факультативно заміщений гетероарил- C_1 - C_6 -алкіл; факультативно заміщений C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл та факультативно заміщений C_3 - C_8 -гетероциклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл; факультативно заміщена C_1 - C_6 -алкілалкоксигрупа; факультативно заміщений алкоксикарбоніл; факультативно заміщений ацил; факультативно заміщений сульфоніл; факультативно заміщений сульфаніл; факультативно заміщений сульфініл; факультативно заміщена алкоксигрупа та факультативно заміщена аміногрупа;

X вибраний з групи, яку складають S, NH та O;

Y вибраний з групи, яку складають O, S та NR^3 , де R^3 вибраний з групи, яку складають H, факультативно заміщена C_1 - C_6 -алкоксигрупа, факультативно заміщений C_1 - C_6 -алкіл, факультативно заміщений C_2 - C_6 -алкеніл, факультативно заміщений C_2 - C_6 -алкініл, факультативно заміщений C_1 - C_6 -алкіларил, ціаногрупа та факультативно заміщений сульфоніл;

A - факультативно заміщений гетероарил, в тому числі факультативно заміщений піримідиніл, факультативно заміщений піразиніл, факультати-

вно заміщений фурил та факультативно заміщений імідазоліл;

n - ціле число, вибране з-посеред 1 та 2;

а також геометричні ізомери, оптично активні форми, наприклад, енантіомери, діастереомери, та рацематні форми, а також фармацевтично прийнятні солі відповідних сполук.

Відповідно до конкретного варіанта здійснення, цей винахід пропонує похідні піридинметиленазолідинону формули (I), де R^1 - H.

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення, цей винахід пропонує похідні піридинметиленазолідинону формули (I), де R^2 - H.

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення, цей винахід пропонує похідні піридинметиленазолідинону формули (I), де R^2 - факультативно заміщений C_3 - C_8 -гетероциклоалкіл.

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення, цей винахід пропонує похідні піридинметиленазолідинону формули (I), де R^2 вибраний з групи, яку складають факультативно заміщений арил та факультативно заміщений гетероарил.

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення, цей винахід пропонує похідні піридинметиленазолідинону формули (I), де R^3 - H.

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення, цей винахід пропонує похідні піридинметиленазолідинону формули (I), де X - S.

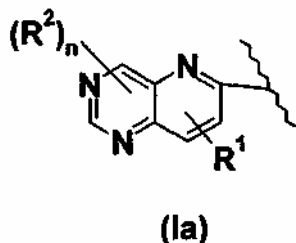
Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення, цей винахід пропонує похідні піридинметиленазолідинону формули (I), де Y - O.

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення, цей винахід пропонує похідні піридинметиленазолідинону формули (I), де Y - S.

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення, цей винахід пропонує похідні піридинметиленазолідинону формули (I), де n - 1.

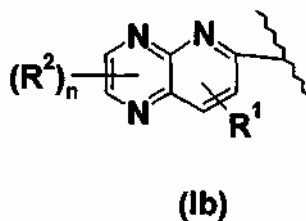
Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення, цей винахід пропонує похідні піридинметиленазолідинону формули (I), де n - 2.

Відповідно до варіанта здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує похідні піридинметиленазолідинону формули (I), де A утворює спільно з піридиновим циклом нижченаведену групу (Ia):



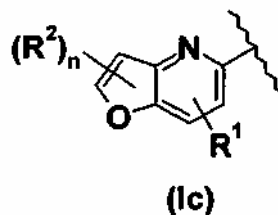
де R^1 , R^2 та n відповідають вищенаведеним визначенням.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує похідні піридинметиленазолідинону формули (I), де A утворює спільно з піридиновим циклом нижченаведену групу (Ib):



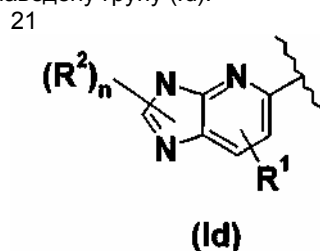
де R^1 , R^2 та n відповідають вищенаведеним визначенням.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує похідні піридинметиленазолідинону формули (I), де A утворює спільно з піридиновим циклом нижченаведену групу (Ic):



де R^1 , R^2 та n відповідають вищенаведеним визначенням.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує похідні піридинметиленазолідинону формули (I), де A утворює спільно з піридиновим циклом нижченаведену групу (Id):



де R^1 , R^2 та n відповідають вищенаведеним визначенням.

Відповідно до варіанта здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує похідні піридинметиленазолідинону формули (I), де R^1 - H; R^2 - факультативно заміщений C_3 - C_8 -гетероциклоалкіл; X - S; Y - O або S; A утворює спільно з піридиновим циклом групу формули (Ia) та n - 1.

Відповідно до варіанта здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує похідні піридинметиленазолідинону формули (I), де R^1 - H; X - S; Y - O та A утворює спільно з піридиновим циклом групу формули (Ib).

Відповідно до варіанта здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує похідні піридинметиленазолідинону формули (I), де R^1 - H; X - S; Y - O та A утворює спільно з піридиновим циклом групу формули (Ic).

Відповідно до варіанта здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує похідні піридинметиленазолідинону формули (I), де R^1 - H; X - S; Y - O та A утворює спільно з піридиновим циклом групу формули (Id).

До сполук даного винаходу належать, зокрема, сполуки, які складають таку групу:

| Приклад № | Назва |
|-----------|---|
| 1 | (5Z)-5-([4-(1-піперидиніл)піrido[3,2-d]піримідин-6-іл]метиле)-1,3-тіазолідин-2,4-діон; |
| 2 | (5Z)-5-([4-(4-фтор-1-піперидиніл)піrido[3,2-d]піримідин-6-іл]метиле)-1,3-тіазолідин-2,4-діон; |
| 3 | (5Z)-5-([4-(4-(трифторметил)-1-піперидиніл)піrido[3,2-d]піримідин-6-іл]метиле)-1,3-тіазолідин-2,4-діон; |
| 4 | 5-піrido[2,3-b]піразин-6-ілметиле-тіазолідин-2,4-діон; |
| 5 | 5-футо[3,2-b]піридин-5-ілметиле-тіазолідин-2,4-діон; |
| 6 | 5-[4-(4-фтор-піперидин-1-іл)-піrido[3,2-d]піримідин-6-ілметиле]-2-тіоксо-тіазолідин-4-он; |
| 7 | 5-(3-феніл-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілметиле)-тіазолідин-2,4-діон; |

| Приклад № | Назва |
|-----------|--|
| 8 | 5-[3-(3,5-диметокси-феніл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілметиле]-тіазолідин-2,4-діон; |
| 9 | <i>трет</i> -бутиловий складний ефір 5-[5-(2,4-діоксо-тіазолідин-5-ілденметил)-імідазо[4,5-b]піридин-3-іл]-2,3-дигідро-індол-1-карбонової кислоти; |
| 10 | 5-[3-(2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілметиле]-тіазолідин-2,4-діон; |
| 11 | 5-[3-(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілметиле]-тіазолідин-2,4-діон; |
| 12 | 5-[3-[1-(4-диметиламіно-бутирил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілметиле]-тіазолідин-2,4-діон; |
| 13 | 5-[3-(1-метансульфоніл-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілметиле]-тіазолідин-2,4-діон; |
| 14 | 5-[3-(1-хлорметансульфоніл-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілметиле]-тіазолідин-2,4-діон; |
| 15 | 5-[3-[1-(3-морфолін-4-іл-пропан-1-сульфоніл)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілметиле]-тіазолідин-2,4-діон; |
| 16 | <i>трет</i> -бутиловий складний ефір 6-[5-(2,4-діоксо-тіазолідин-5-ілденметил)-імідазо[4,5-b]піридин-3-іл]-2,3-дигідро-індол-1-карбонової кислоти; |
| 17 | 5-[3-(1-метансульфоніл-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілметиле]-тіазолідин-2,4-діон. |

Сполуки даного винаходу корисні як лікарські засоби. Вони можуть бути застосовані для виготовлення лікарського засобу для профілактики та/або лікування автоімунних захворювань та/або запальних захворювань, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних захворювань, бактеріальних або вірусних інфекцій, ниркових захворювань, агрегації тромбоцитів, раку, трансплантації, відторгнення трансплантата або ушкодження легенів.

Відповідно до одного з варіантів здійснення, сполуки формули (I) корисні для лікування та/або профілактики автоімунних захворювань або запальних захворювань, наприклад, розсіяного склерозу, псоріазу, ревматоїдного артриту, системного червоного вовчака, запального захворювання кишечника, запалення легенів, тромбозу або інфекції/запалення мозку, наприклад, менінгіту або енцефаліту.

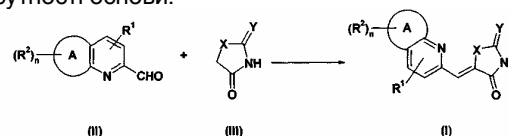
Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполуки формули (I) корисні для лікування та/або профілактики нейродегенеративних захворювань, в тому числі захворювання Альцгеймера, захворювання Гантінгтона, травми ЦНС, інсульту або ішемічних станів.

Відповідно до ще одного додаткового варіанта здійснення цього винаходу, сполуки формули (I)

корисні для лікування та/або профілактики серцево-судинних захворювань, наприклад, атеросклерозу, гіпертрофії серця, дисфункції серцевих міоцитів, підвищеного кров'яного тиску або звуження кровоносних судин.

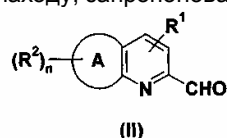
Відповідно до ще одного варіанта здійснення цього винаходу, сполуки формули (I) корисні для лікування та/або профілактики хронічного обструктивного легеневого захворювання, спричиненого анафілактичним шоком фіброзу, псоріазу, алергічних захворювань, астми, інсульту або ішемічних станів, ішемії-реперфузії, агрегації/активації тромбоцитів, атрофії/гіпертрофії скелетних м'язів, відновлення лейкоцитів у раковій тканині, ангіогенезу, інвазійних метастазів, зокрема, меланоми, саркоми Капоші, гострих та хронічних бактеріальних та вірусних інфекцій, сепсису, трансплантації, відторгнення трансплантата, гломерулосклерозу, гломерулонефриту, прогресуючого ниркового фіброзу, ендотеліальних та епітеліальних уражень при запаленнях легенів або загальних дихальних шляхів легенів.

Відповідно до іншого варіанта здійснення цього винаходу, запропоновано спосіб одержання похідного піридинметиленазолідинону за формулою (I), який включає стадію проведення реакції сполуки формули (II) з похідним формули (III) у присутності основи:

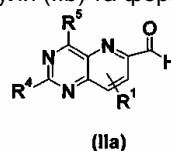


де R^1 , R^2 , A, X, Y та n відповідають наведеним вище визначенням.

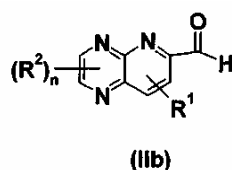
Відповідно до іншого варіанта здійснення цього винаходу, запропоновано сполуки формули (II):



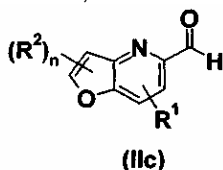
де R^1 , R^2 , A, X, Y та n відповідають наведеним вище визначенням та де сполуки формули II вибрані з групи, яка включає сполуки формули (IIa), формули (IIb) та формули (IIc):



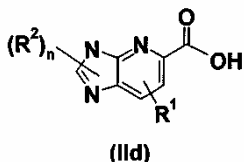
де R^4 вибраний з групи, яку складають H та R^2 ; R^5 - група R^2 , де перший атом, приєднаний до піримідинового циклу, вибраний з групи, яку складають C, N, S та O, та де у разі, якщо R^4 - NH_2 , R^5 не є NH_2 ; R^1 , R^2 та n відповідають вищевизначеним визначенням;



де R^1 , R^2 та n відповідають вищенаведеним визначенням;



де R^1 , R^2 та n відповідають вищенаведеним визначенням та де щонайменше один із R^1 або R^2 не є H; та



де R^1 , R^2 та n відповідають вищенаведеним визначенням, за умови, що сполука формули (IIId) не є 2-(4-метоксибеніл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбоксальдегідом (RN 142764-79-2).

Відповідно до іншого варіанта здійснення цього винаходу, запропоновано сполуки формули (II), вибрані з групи, до якої входять:

4-піперидин-1-іл-піридо [3,2-d] піримідин-6-карбальдегід;

4-(4-фтор-піперидин-1-іл)-піридо [3,2-d]піримідин-6-карбальдегід;

4-(4-метил-піперидин-1-іл)-піридо [3,2-d] піримідин-6-карбальдегід;

піридо[2,3-b]піразин-6-карбальдегід;

2-триметилсиланіл-фуоро[3,2-b]піридин-5-карбальдегід;

3-феніл-1H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбальдегід;

3-(3,5-диметоксибеніл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбальдегід;

трет-бутил-5-(5-форміл-3H-імідазо[4,5-b]тридин-3-іл)індолін-1-карбоксилат;

3-(1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбальдегід;

3-{1-[4-(диметиламіно)бутаноїл]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбальдегід;

3-{1-(метилсульфоніл)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-3H-імідазо[4,5-b] піридин-5-карбальдегід;

3-{1-[(хлорметил)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-3H-імідазо[4,5-b] піридин-5-карбальдегід;

3-{1-[(3-морфолін-4-ілпропіл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбальдегід;

трет-бутил-6-(5-форміл-3H-імідазо[4,5-b]піридин-3-іл)індолін-1-карбоксилат;

3-{1-(метилсульфоніл)-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбальдегід.

Похідні піридинметиленазолідинону, подані в описі цього винаходу як приклади, можуть бути одержані з легкодоступних вихідних матеріалів із застосуванням описаних нижче загальних способів та методик. Мається на увазі, що у випадках, коли вказано типові експериментальні умови або умови, яким віддається перевага (тобто температура проведення реакції, її тривалість, молярні кількості

реагентів, розчинники тощо), можна застосовувати також інші експериментальні умови, якщо не вказано інакше. Оптимальні умови проведення реакцій можуть варіювати залежно від застосовуваних конкретних реагентів або розчинників, але такі умови фахівець у галузі може визначити шляхом проведення звичайних процедур оптимізації.

При застосуванні як лікарські засоби сполуки за цим винаходом, як правило, вводять в організм у формі фармацевтичних композицій. Отже, цей винахід охоплює також фармацевтичні композиції, які містять сполуку формули (I) та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач. Фахівцям у галузі відоме усе різноманіття таких носіїв, розріджувачів або наповнювачів, придатних для виготовлення фармацевтичної композиції.

Сполукам за цим винаходом спільно зі звичайно уживаними допоміжними речовинами, носіями, розріджувачами або наповнювачами можна надавати форму фармацевтичних композицій та дозованих одиниць таких композицій, і в такій формі їх можна застосовувати у твердому стані, наприклад, у вигляді таблеток або заповнених капсул, або ж у рідкому стані, наприклад, у вигляді розчинів, суспензій, емульсій, еліксирів або капсул, заповнених такими рідкими формами, для перорального застосування, або ж у формі стерильних розчинів для ін'єкцій для парентерального (в тому числі підшкірного) введення. Такі фармацевтичні композиції та їх одиничні дозовані форми можуть включати інгредієнти у звичайних співвідношеннях спільно з додатковими активними речовинами або без них, і такі одиничні дозовані форми можуть містити будь-яку придатну ефективну кількість активного інгредієнта, порівнянну з призначеним для застосування діапазоном добових доз.

Фармацевтичні композиції, які містять похідні піридинметиленазолідинону за цим винаходом, добре відомим у фармацевтичній практиці, і вони можуть включати щонайменше одну активну сполуку. Як правило, сполуки за цим винаходом застосовуються у фармацевтично ефективній кількості. Кількість реально застосовуваної сполуки у типових випадках визначає лікар з урахуванням релевантних обставин, в тому числі стану, що підлягає лікуванню, обраного шляху введення, конкретної застосовуваної сполуки, віку, маси тіла та індивідуальної реакції пацієнта, тяжкості симптомів, що спостерігаються у пацієнта, тощо.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можна вводити в організм різноманітними шляхами, в тому числі пероральним, ректальним, черешкірним, підшкірним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим та назальним. Композиції для перорального застосування можуть мати форму нефасованих рідких розчинів чи суспензій або нефасованих порошків. Проте частіше ці композиції постачаються у дозованих лікарських формах для спрощення точного дозування. Термін "дозована лікарська форма" означає фізично дискретні одиниці, придатні як одиничні дози для людей та інших ссавців, причому кожна одиниця містить заздалегідь визначену кількість активної речовини, розраховану на досягнення бажаного терапевтич-

ного ефекту, у поєднанні з придатним фармацевтичним наповнювачем. До типових дозованих лікарських форм належать попередньо заповнені відміряною кількістю рідкої композиції ампули або шприци або пілюлі, таблетки, капсули тощо у випадку твердих композицій. У таких композиціях похідне піридинметиленазолідинону є звичайно неосновним компонентом (із вмістом звичайно від приблизно 0,1% (мас.) до приблизно 50% (мас), відповідно до варіанта, якому віддається перевага, від приблизно 1% (мас.) до приблизно 40% (мас.)), а решту становлять різноманітні носії та технологічні допоміжні речовини, які сприяють виготовленню бажаних дозованих форм.

Рідкі форми, придатні для перорального застосування, можуть включати придатний водний або неводний носій із буферними сполуками, суспензаторами та диспергаторами, барвниками, ароматизаторами тощо. Тверді форми можуть включати, наприклад, будь-які з перелічених нижче інгредієнтів або сполук аналогічної природи: в'язуче, наприклад, мікрокристалічну целюлозу, трагантову камедь або желатин; наповнювач, наприклад, крохмаль або лактозу, розпушувальну речовину наприклад, альгінову кислоту, примогель (Primogel) або кукурудзяний крохмаль; змашувальний агент, наприклад, стеарат магнію; ковзний агент, наприклад, колоїдний діоксид кремнію; підсолоджувач, наприклад, сахарозу або сахарин; або харчосмакову домішку, наприклад, м'яту, метилсаліцилат або цитрусовий ароматизатор.

Композиції для ін'єкцій, як правило, виготовляють на основі сольового розчину для ін'єкцій або сольового розчину із фосфатним буфером для ін'єкцій, або інших носіїв для ін'єкцій, відомих у галузі. Як вказано вище, похідні піридинметиленазолідинону формули (I) у таких композиціях є звичайно неосновним компонентом, вміст якого становить часто від 0,05% (мас.) до 10% (мас), решту складає носій для ін'єкцій тощо.

Вищезазначені компоненти композицій для перорального застосування або для ін'єкцій наведено лише як типові приклади. Подальші матеріали, а також способи перероблення тощо, описано у Частині 5 монографії Ремінгтона (Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania), яку включено до цього опису шляхом посилання.

Сполуки за цим винаходом можна застосовувати також у формах із модифікованим вивільненням або із систем постачання лікарських речовин із модифікованим вивільненням. Опис типових матеріалів із модифікованим вивільненням також можна знайти у вищезазначеній монографії Remington's Pharmaceutical Sciences.

Синтез сполук за винаходом

Нові похідні піридинметиленазолідинону за формулою (I) можна одержати з легкодоступних вихідних матеріалів, використовуючи кілька принципів синтезу, із застосуванням методик синтезу як в розчинах, так і в твердій фазі (Бруммонд та ін. - Brummond et al., 1999, J.O.C., 64, 1723-1726). Нижче описано приклади схем синтезу згаданих сполук.

У поданому нижче описі застосовано аббревіатури, що мають такі значення:

Å (армстронг), см (сантиметр), екв. (еквівалент), год (година), г (грам), М (молярний), МГц (мегагерц), мкл (мікролітр), хв (хвилина), мг (міліграм), мл (мілілітр), мм (міліметр), ммоль (мілімоль), мМ (мілімолярний), нм (нанометр), к.т. (кімнатна температура), АСН (ацетонітрил), АТФ (аденозинтрифосфат), БСА (бичачий сироватковий альбумін), DCM (дихлорметан), DIBAL (діізо-бутилалюмінійгідрид), DMF (диметилформамід), DMSO (диметилсульфоксид), РХВЕ (рідинна хроматографія високої ефективності), Ins1P (D-міоінозит-1-фосфат), ІЧ (інфрачервоний), РХ (рідинна хроматографія), МС (мас-спектрометрія), ЯМР (ядерний магнітний резонанс), PBS (сольовий розчин із фосфатним буфером), PIs (фосфоінозитиди), PI3Ks (фосфоінозитид-3-кінази), PI(3)P (фосфатидилінозит-3-монофосфат), PI(3,4)P₂ (фосфатидилінозит-3,4-дифосфат), PI(3,4,5)P₃ (фосфатидилінозит-3,4,5-трифосфат), PI(4)P (фосфатидилінозит-4-фосфат), PI(4,5)P₂ (фосфатидилінозит-4,5-дифосфат), PtdIns (фосфатидилінозит), PVT (полівінілтолуол), SPA (проба на спорідненість зі сцинтиляційним детектуванням), TEA (триетиламін), TFA (трифтороцтова кислота), THF (тетрагідрофуран), ХТШ (хроматографія в тонкому шарі), TMS (триметилсиліл), УФ (ультрафіолетовий).

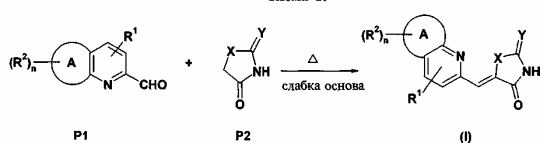
Похідні піридинметиленазолідинону, подані в описі цього винаходу як приклади, можуть бути одержані з легкодоступних вихідних матеріалів із застосуванням описаних нижче загальних способів та методик. Мається на увазі, що у випадках, коли вказано типові експериментальні умови або умови, яким віддається перевага (тобто температура проведення реакції, її тривалість, молярні кількості реагентів, розчинники тощо), можна застосовувати також інші експериментальні умови, якщо не вказано інакше. Оптиміальні умови проведення реакцій можуть варіювати залежно від застосовуваних конкретних реагентів або розчинників, але такі умови фахівець у галузі може визначити шляхом проведення звичайних процедур оптимізації.

У способах, ілюстрованих нижченаведеними Схемами, R¹, R², A, X, Y та n відповідають визначенням, наведеним вище у цьому описі.

Взагалі, похідні піридинметиленазолідинону за Загальною формулою (I) можна одержати, використовуючи кілька принципів синтезу, із застосуванням методик синтезу як в розчинах, так і в твердій фазі (Бруммонд та ін. - Brummond et al., 1999, див. вище), як звичайними способами, так й із застосуванням мікрохвильової обробки.

На першій стадії альдегідний реагент Р1 (Р1а, Р1b, Р1с, Р1d) та від 1 екв. до 2 екв. реагенту Р2 (зокрема, тiazолідиндіону або роданіну) нагрівають у присутності основи (перевага віддається слабким основам), і одержують відповідний олефін формули (I), як показано нижче на Схемі 1. На першій стадії Р1 можна замінювати сполуками-попередниками Р1а, Р1b, Р1с та Р1d з метою одержання кінцевих сполук формули (Ia), формули (Ib), формули (Ic) та формули (Id), відповідно, вказаних вище у цьому описі.

Схема 1:



Способи за цим винаходом, яким віддається особлива перевага, ілюстровано поданими нижче Схемою 2, Схемою 3, Схемою 4 та Схемою 5, згідно з якими сполуки формули (Ia), формули (Ib), формули (Ic) та формули (Id), відповідно, можна одержати, використовуючи ті самі умови проведення реакції, згадані вище.

Схема 2:

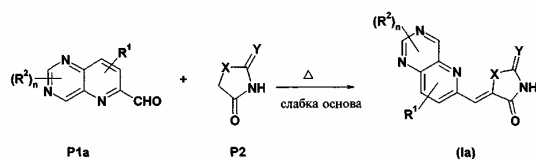


Схема 3:

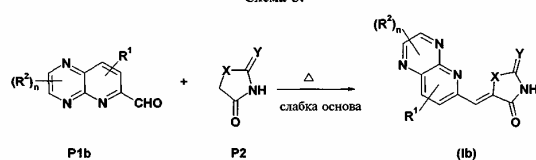


Схема 4:

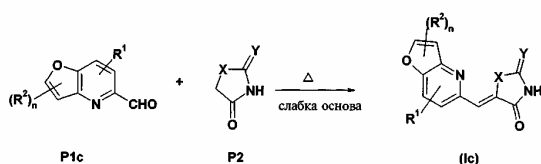
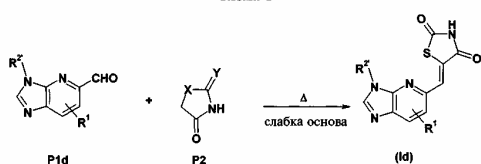


Схема 5



Незважаючи на те, що цю стадію можна виконувати за відсутності розчинника при температурі, достатньо високій для щонайменше часткового плавлення реакційної суміші, перевага віддається виконанню її у присутності інертного розчинника. Діапазон температур, яким віддається перевага, становить від приблизно 70°C до 250°C , а особлива перевага віддається температурам від приблизно 80°C до 120°C .

Прикладами розчинників для вищезгаданої реакційної суміші є такі розчинники, як диметоксиметан, ксилол, толуол, о-дихлорбензол та метанол. Прикладами слабких основ для вищезгаданої реакційної суміші є лужні та лужноземельні солі слабких кислот, наприклад, (C_1-C_{12}) -алкілкарбонових кислот та бензойної кислоти, карбонати та бікарбонати лужних та лужноземельних металів, наприклад, карбонат кальцію, карбонат магнію, бікарбонат калію, та вторинні аміни, наприклад, піперидин, морфолін або піролідін, а також третинні аміни, наприклад, піридин, триети-

ламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін, N-етилпіперидин, N-метилпіперидин тощо. Слабкими основами, яким віддається особлива перевага з міркувань економічності та ефективності, є ацетат натрію або піролідін.

У типовій реакційній суміші такого типу (дивись працю Тіце та ін. - Tietze et al., in "The Knoevenagel reaction", p. 341 ff., Pergamon Press, Oxford 1991, Eds.: Trost B.M., Fleming I.) альдегід $P1$ та інший вихідний матеріал (наприклад, тіазолідиндіон) $P2$ у приблизно еквімолярних кількостях змішують з 0,5-1 екв. піролідину у метанолі або аналогічному розчиннику та нагрівають при температурі від 70°C до 200°C , при цьому реакція практично завершується за час від приблизно 15 хв до 3 год. Потім цільовий олефін формули (I) відділяють фільтруванням, якщо його можна виділити в осад з реакційної суміші при охолодженні, або, наприклад, шляхом змішування суміші з водою з подальшим фільтруванням, і одержують неочищений продукт. Неочищений продукт в разі бажання очищають, наприклад, кристалізацією або стандартними хроматографічними способами.

За альтернативним варіантом, сполуки формули (I) можна у типових випадках одержати шляхом змішування еквівалентних кількостей тіазолідиндіону $P2$ та альдегіду $P1$ з молярним надлишком безводного ацетату натрію та нагрівання суміші при достатньо високій температурі для забезпечення плавлення; при такій температурі реакція в основному завершується за час від приблизно 5 хв до 60 хв.

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, вищезгадану реакцію виконують у кислотному середовищі, наприклад, в оцтовій кислоті, у присутності ацетату натрію або бета-аланіну.

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, вищезгадану реакцію проводять у метанолі, використовуючи від 1,1 екв. до 2,0 екв. тіазолідиндіону $P2$, 1 екв. альдегіду $P1$ та 0,2-0,5 екв. піролідину у метанолі.

За альтернативним способом, описані вище реакції можна виконувати з використанням мікрохвильової енергії як джерела тепла. У типових випадках альдегідний вихідний матеріал $P1$ та тіазолідиндіон $P2$ у приблизно еквімолярних кількостях змішують з 0,5-1 екв. піперидину в диметоксиметані або аналогічному розчиннику та нагрівають при температурі від 140°C до 240°C , при цьому реакція практично завершується за час від приблизно 3 хв до приблизно 10 хв.

Фармацевтично прийнятні катіонні солі сполук за цим винаходом легко одержати шляхом проведення реакції кислотних форм цих сполук із придатною основою, звичайно в еквівалентному співвідношенні, у спільному розчиннику. Типовими основами є гідроксид натрію, метилат натрію, етилат натрію, гідрид натрію, гідроксид калію, метилат калію, гідроксид магнію, гідроксид кальцію, бензатин, холін, діетаноламін, етилендіамін, меглумін, бенетамін, діетиламін, піперазин та трометамін. Сіль виділяють шляхом концентрування досуха або додання осаджувача. У деяких випадках солі можна одержати шляхом змішування розчину кислоти з розчином катіону (етилгексаноату натрію,

олеату магнію) із застосуванням розчинника, з якого цілова катіонна сіль випадає в осад або може бути виділена іншими способами, наприклад, концентруванням та додаванням осаджувача.

Похідні 2,4-азолідинону P2 надходять на ринок від різних постачальників.

Способи одержання проміжних продуктів для синтезу формули (I)

Альдегіди формули P1 одержують різноманітними добре відомими способами, наприклад, окислювально-відновлювальними методами, виходячи з придатного алкілового складного ефіру карбонової кислоти або з карбонової кислоти.

У стандартних способах відновлення алкілових складних ефірів карбонових кислот, галогенангідридів карбонових кислот або карбонових кислот до бензилових спиртів застосовують алюмогідрид літію, діізопропілалюміній, три-трет-бутоксигідрид літію-алюмінію тощо.

На кінцевій стадії відповідний бензиловий спирт піддають повторному окисненню до відповідного альдегіду із застосуванням слабких окиснювальних реагентів, наприклад, діоксиду марганцю, хромової кислоти, реактиву Десса-Мартіна (Dess-Martin) або окиснення за Сверном (Swern), або в інших відомих умовах одержання альдегідів із первинних спиртів. Альтернативним способом може бути безпосереднє відновлення відповідного алкілового складного ефіру кислоти або карбонової кислоти до відповідного альдегіду із застосуванням DIBAL при низькій температурі або будь-який інший спосіб, відомий у галузі.

Альтернативним способом одержання відповідного альдегіду P1 є селективне відновлення нітрильної групи до відповідного альдегіду із застосуванням відомих способів, наприклад, із використанням DIBAL.

Іншим способом одержання альдегідів формули P1 є селективне відновлення відповідних ацилхлоридів із застосуванням, наприклад, три-трет-бутоксигідриду літію-алюмінію (Cha et al., 1993, J.O.C, 58, p.4732-34).

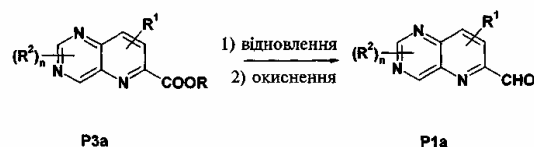
За ще одним способом синтезу альдегідів P1 вихідними матеріалами є відповідні 2-піридингалогеніди, які піддають реакції із застосуванням металоорганічних сполук із метою одержання відповідних 2-вінілпіридинів, які потім можна окиснити у відповідні альдегіди P1, використовуючи стандартні окиснювальні реагенти, наприклад, тетроксид осмію, тетроксид рутенію, озон, хлорид рутенію (III) у присутності перйодату натрію та інші реагенти, відомі фахівцям у галузі.

Ще одним способом одержання відповідних альдегідів P1 є окиснення 2-метилпіридину із застосуванням таких окиснювачів, як, наприклад, діоксид селену або фенілселенінового ангідриду.

Відповідно до способу за цим винаходом, якому віддається особлива перевага, ілюстрованому нижче Схемою 6, реагент P1a можна одержати з похідного формули P3a, де R вибраний з групи, яку складають метил, етил або будь-яка інша відома фахівцям у галузі група, здатна до відновлення, шляхом факультативного застосування

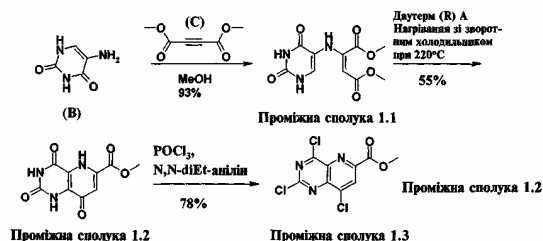
послідовності відновлення та окиснення, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, з використанням алюмогідриду літію у тетрагідрофурані, з наступною стадією окиснення, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, з використанням діоксиду марганцю в дихлорметані.

Схема 6:



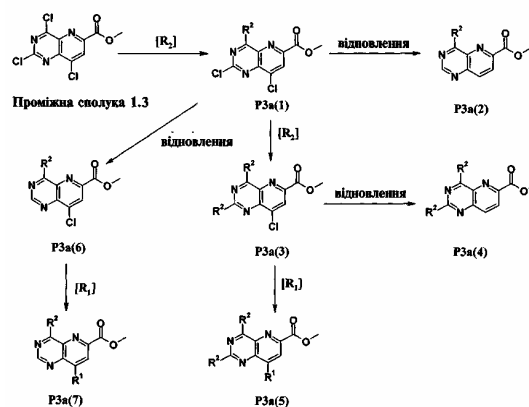
Проміжним продуктом, який можна використати для вищезгаданого синтезу, є метил-2,4,8-трихлорпіридо[3,2-d]піримідин-6-карбоксилат (Проміжна сполука 1.3), синтез якого описаний у літературі (Срінівасан та ін. - Srinivasan et al., 1979, J.O.C, 1979, 44, 3, p. 435) та показаний нижче на Схемі 7.

Схема 7:



Селективне заміщення хлору у положенні 3 уможливило введення груп R¹ та R² з одержанням різних проміжних сполук формул P3a (P3a(1), P3a(2), P3a(3), P3a(4), P3a(5), P3a(6), P3a(7)), як показано нижче на Схемі 8.

Схема 8:



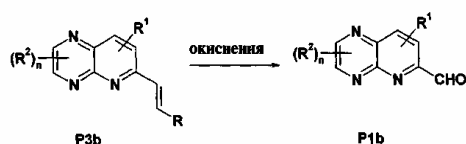
Стадії відновлення, показані на Схемі 8, можна виконувати із застосуванням стандартних відновлювачів, наприклад, водню або дитіаіону нікелю Ренея (Срінівасан та ін. - Srinivasan et al., 1979, див. вище).

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, відновлення виконують у м'яких умовах, використовуючи формиат амонію у присутності паладію. Кількість формиату амонію визначається кількістю атомів хлору, які слід видалити (2-12 екв.)

Введення груп R^2 та R^1 виконують із застосуванням стандартних реакцій, відомих фахівцям у галузі.

Відповідно до іншого способу за цим винаходом, якому віддається особлива перевага, ілюстрованого нижче Схемою 9, альдегід P1b можна одержати з проміжної сполуки P3b шляхом окиснювального розщеплення олефінового подвійного зв'язку.

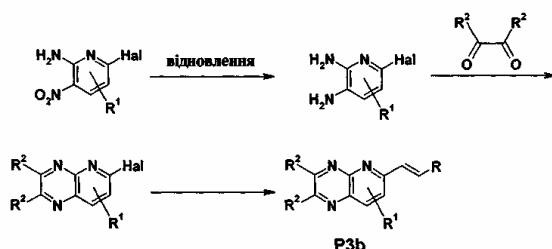
Схема 9:



де R вибраний з групи, яку складають H, факультативно заміщений C_1 - C_6 -алкіл, факультативно заміщений арил. При проведенні такої реакції розщеплюють олефіновий подвійний зв'язок, використовуючи окиснювачі для олефінових зв'язків, наприклад, тетроксид осмію, тетроксид рутенію, озон, хлорид рутенію (III) у присутності періодату натрію та інші реагенти, відомі фахівцям у галузі.

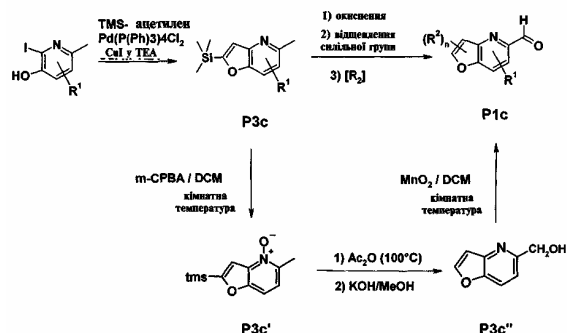
Проміжну сполуку P3b можна синтезувати, виходячи з похідних 2-галогенпіридину, із застосуванням реакції сполучення за участю металоорганічних сполук для введення винільної групи стандартним способом, відомим фахівцям у галузі. Відповідні 2-галогенпіридини легко одержати, наприклад, із 2-галоген-4-нітро-6-амінопіридину, як показано нижче на Схемі 10, де "Hal" означає галоген.

Схема 10:



Відповідно до ще одного способу за цим винаходом, якому віддається особлива перевага, ілюстрованого нижче Схемою 11, де R вибраний із групи, яку складають H, факультативно заміщений C_1 - C_6 -алкіл, факультативно заміщений арил, проміжну сполуку P1c можна одержати з проміжної сполуки P3c шляхом окиснення 2-метилпіридинів.

Схема 11:



Таке окиснення можна здійснити, використовуючи діоксид селену або фенілселеніновий ангідрид в інертному розчиннику при температурі від 150°C до 250°C . Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, таку реакцію проводять, використовуючи мікрохвильову енергію як джерело нагрівання. На другій стадії виконують відщеплення силільної групи у стандартних умовах, як описано Коценьським (Kocienski, 1994 (див. вище) та Гріні та ін. (Greene et al., 1999 (див. вище)).

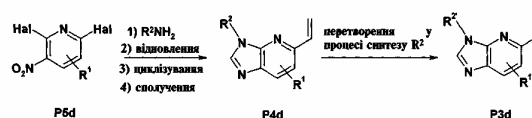
Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, триметилсилільну групу відщеплюють, використовуючи гідроксид натрію у концентрації від 2-н до 5-н.

Введення групи R^2 можна здійснити, як описано у WO2004/007491.

Відповідно до ще одного способу, якому віддається більша перевага, проміжну сполуку P1c можна одержати з проміжної сполуки P3c шляхом перегруповування піколін-N-оксиду. У типових випадках проміжну сполуку P3c піддають N-окисненню до проміжної сполуки P3', використовуючи окиснювачі, наприклад, м-хлор-надбензойну кислоту (т-CPBA) при кімнатній температурі або інший окиснювач, відомий фахівцям у галузі. Подальша лужна обробка та нагрівання P3c' в оцтовому ангідриді при 100°C протягом 5-15 хв (Кава та ін. - Cava et al., 1958, JOC, 23, 1616) дає відповідний спирт із захисною ацетильною групою, від якого, у свою чергу, можна одночасно відщепити групу захисту та силільну групу шляхом обробки гідроксидом натрію (2-н.) у метанолі при кімнатній температурі. Нарешті, первинний спирт P3c'' можна окиснити до відповідної альдегідної проміжної сполуки P1c, використовуючи окиснювачі, наприклад, діоксид марганцю у дихлорметані або інші окиснювачі, відомі фахівцям у галузі (Схема 11 вище).

Відповідно до ще одного способу за цим винаходом, якому віддається особлива перевага та який стосується азабензимидазолів, проміжну сполуку P4d можна одержати з проміжної сполуки P5d, як показано нижче на Схемі 12, де "Hal" означає галоген.

Схема 12



Після заміщення галогену в положенні 2 групою $R^2\text{NH}_2$ у спиртовому середовищі (наприклад, в етанолі) у присутності основи відновлюють нітрогрупу із застосуванням металічного індію як каталізатора у присутності джерела водню. Потім одержують сполуку P4d як продукт циклізування шляхом конденсування з амідинами, після чого вводять винільну групу, використовуючи реакцію сполучення із застосуванням металоорганічної сполуки за стандартними методиками, відомими фахівцям у галузі.

Якщо R^2 у проміжній сполуці P4d є хімічною групою, яка підлягає перетворенням у процесі синтезу, то такі перетворення виконують після завершення сполучення з винільною групою. Необмежувальний перелік таких перетворень включає

відщеплення груп захисту, сполучення, окиснення та відновлення.

Схема 13



Відповідно до одного варіанта здійснення винаходу, якому віддається особлива перевага, введений вінільний олефіновий зв'язок проміжної сполуки P3d (Схема 13 вище) розщеплюють, використовуючи окиснювачі для олефінових зв'язків, наприклад, тетроксид осмію або хлорид рутенію (III) у присутності періодату натрію, озон та інші окиснювачі, відомі фахівцям у галузі.

За ще одним загальним способом, сполуки Формули (I) можна перетворити в альтернативні сполуки Формули (I), застосовуючи придатні способи взаємного перетворення, добре відомі фахівцям у галузі.

Якщо вищезазначена сукупність загальних способів синтезу є непридатною для одержання сполук Формули (I) та/або необхідних проміжних продуктів для синтезу сполук Формули (I), то слід застосовувати придатні способи підготовчих синтезів, відомі фахівцям у галузі. Як правило, способи синтезу будь-якої індивідуальної сполуки Формули (I) залежать від конкретних замісників у кожній молекулі та від доступності необхідних проміжних продуктів; такі фактори, знов-таки, можуть враховуватися пересічним фахівцем у галузі. Усі способи введення та відщеплення груп захисту, див. вищезгадані монографії Коценьського (Kocienski, 1994) та Гріні та ін. (Greene et al., 1999).

Сполуки за цим винаходом можна виділяти в поєднанні з молекулами розчинника шляхом кристалізації після випарювання відповідного розчинника. Фармацевтично прийнятні солі сполук Формули (I), які містять основні центри, з кислотами можна одержати звичайним способом. Наприклад, розчин вільної основи можна обробити придатною кислотою, розчиненою у придатному розчиннику або нерозведеною, і відділити утворену сіль або фільтруванням, або випарюванням розчинника, в якому проводили реакцію, у вакуумі. Фармацевтично прийнятні солі з основами можна одержати аналогічним способом, шляхом оброблення розчину сполуки Формули (I) придатною основою. Обидва типи солей можна одержувати або перетворювати один в одного, застосовуючи іонообмінні смоли.

Нижче цей винахід ілюстровано деякими прикладами, які не слід розглядати як такі, що обмежують обсяг винаходу.

Приклади

Використовують такі наявні на ринку проміжні сполуки:

5-аміноурацил, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

диметилацетилендикарбоксилат, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

N,N-діетиланілін, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

оксихлорид фосфору, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

N-етилдіізопропіламін, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

форміат амонію, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

алюмогідрид літію, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

оксид магнію, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

2,4-тіазолідиндіон, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

роданін, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

бета-аланін, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

4-форпіперидин, що постачається на ринок фірмою Fluorochem;

4-трифторметилпіперидин, що постачається на ринок фірмою Lancaster;

гліоксал (оксальдегід), що постачається на ринок фірмою Aldrich;

тетракіс(трифенілфосфін)паладій, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

вінілтрибутилолово, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

6-йод-2-піколін-5-ол, що постачається на ринок фірмою Acros;

(триметилсиліл)ацетилен, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II), що постачається на ринок фірмою Aldrich;

1,2-дихлорбензол, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

2-аміно-3-нітро-6-хлорпіридин, що постачається на ринок фірмою ACROS;

порошок індію, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

ацетат формамідину, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

трибутил(вініл)олово, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

тетроксид осмію, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

періодат натрію, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

2,6-дихлор-3-нітропіридин, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

3,5-диметоксіанілін, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

5-нітроіндолін, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

6-нітроіндолін, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

гідрохлорид 4-(диметиламіно)масляної кислоти, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

3-хлорпропансульфонілхлорид, що постачається на ринок фірмою Aldrich;

хлорметансульфонілхлорид, що постачається на ринок фірмою Alfa Aesar.

Дані про PXBE, ЯМР та МС, подані у прикладах, описаних нижче, одержано при таких умовах:

PXBE: колонка Waters Symmetry C8 50x4,6 мм, умови: MeCN/H₂O, 5-100% (8 хв), максимальна висота піків на довжинах хвиль 230-400 нм;

мас-спектри: прилад PE-SCIEX API 150 EX (позитивна хімічна іонізація - APCI та іонізація електронним ударом - ESI); мас-спектри після рідинної хроматографії (LC/MS): прилад Waters ZMD (ES);

¹H-ЯМР: прилад Bruker DPX-300 МГц.

Очищення методом препаративної PXBE виконується на системі PXBE Waters Prep LC 4000, обладнаній колонками Prep Nova-Pak®HR, C18, розмір зерен сорбенту 6 мкм, 60Å, розміри колонки 40x30 мм (кількість речовини до 100 мг) або XTerra® Prep MS C8, 10 мкм, 50x300 мм (до 1 г). Усі операції очищення виконуються при елююванні градієнтом MeCN/H₂O з домішкою 0,09% TFA. Напівпрепаративне очищення PXBE з оберненою фазою виконуються із застосуванням системи Biotage Parallel Flex, обладнаної колонками Supelcosil™ ABZ+Plus (25 смx21,2 мм, 12 мкм); УФ детектування на довжинах хвиль 254 нм та 220 нм; об'ємна швидкість потоку 20 мл/хв (до 50 мг). Аналіз методом ТШХ виконується на пластинах Merck Precoated 60 F254. Очищення флеш-хроматографією виконується на носії SiO₂ із застосуванням для елюювання сумішей циклогексан/EtOAc або ДХМ/MeOH.

Проміжна сполука 1.1: Диметил (2E)-2-[(2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідиніл)-аміно]-2-бутендіоат (Схема 7)

До суспензії 5-аміноурацилу (В) (4,0 г; 31,5 ммоль; 1 екв.) у MeOH (120,00 мл) додавали диметилацетилевдикарбоксилат (С) (5,0 г; 35,2 ммоль; 1,1 екв.). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 46 год. За реакцією спостерігали за допомогою ЯМР. Тверду речовину відфільтровували, одержуючи диметил-(2E)-2-[(2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідиніл)-аміно]-2-бутендіоат (8,0 г, 95%) (Проміжна сполука 1.1).

Кількість: 8,0 г; вихід: 95%; формула: C₁₀H₁₁O₆N₃; чистота за даними PXBE: 95%; PXBE (H₂O TFA 0,1% - ACN TFA 0.05%): Rt (хв); площа піка, %: 1,37; 93,61; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 3,64 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,21 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,86 (br, 1H), 11,31 (br, 1H); PX-MC: M/Z ESI: Rt (хв) 0,85; 210, 238, 270 (M+1); 208, 236, 268 (M-1).

Проміжна сполука 1.2: Метил-2,4,8-триоксо-1,2,3,4,5,8-гексагідропіrido[3,2-d]піримідин-6-карбоксилат (Схема 7)

У 4-горлу колбу місткістю 2 л, споряджену дефлегматором, завантажували диметил-(2E)-2-[(2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідиніл)-аміно]-2-бутендіоат (Проміжна сполука 1.1) (38,5 г; 0,14 моль; 1 екв.) та даутерм (R) А (1л) (евтектична суміш дифенілового простого ефіру з біфенілом). Суспензію перемішували механічною мішалкою у атмосфері аргону та нагрівали до 220°C. За реакцією спостерігали за допомогою PXBE/PX/MC. Через 3 год реакцію зупиняли шляхом охолодження, після чого додавали 300 мл петролейного ефіру. Одержаний осад відфільтровували та промивали DMF (2x100 мл). Метил-2,4,8-триоксо-1,2,3,4,5,8-гексагідропіrido[3,2-d]піримідин-6-карбоксилат (21,02 г; 62%) (Проміжна сполука 1.2) виділяли у вигляді жовтого порошку (чистота за даними PXBE 100%).

Кількість: 21,0 г; вихід: 62%; формула: C₉H₇O₅N₃; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 3,87 (s, 3H), 7,58 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 12,10 (br, 1H).

Проміжна сполука 1.3: Метил-2,4,8-трихлорпіrido[3,2-d]тримідин-6-карбоксилат (Схема 7)

Розчин метил-2,4,8-триоксо-1,2,3,4,5,8-гексагідропіrido[3,2-d]піримідин-6-карбоксилату (Проміжна сполука 1,2) (9 г; 37,95 ммоль; 1 екв.) та N,N-діетиланіліну (10 мл) у оксихлориді фосфору (174 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчин випарювали у вакуумі. Одержане чорне масло повільно виливали на лід. Додавали етилацетат, одержану органічну фазу промивали водою до досягнення pH=6. Органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Метил-2,4,8-трихлорпіrido[3,2-d]піримідин-6-карбоксилат (Проміжна сполука 1.3) (6,5 г, 59%) осаджували циклогексаном у вигляді рожевої твердої речовини (чистота за даними PXBE 98%). Кількість: 6,5 г; вихід: 59%; формула: C₉H₄O₂Cl₃N₃; ¹H ЯМР (CPCL₃) δ 4,12 (s, 3H), 8,70 (s, 1H); PXBE (H₂O TFA 0,1% - ACN TFA 0.05%): Rt (хв); площа піка, %: 3,07; 98; PX-MC: M/Z ESI: Rt (хв) 1,58; 293 (M+1).

Проміжна сполука 1.4: Метил-2,8-дихлор-4-(1-піперидиніл)піrido[3,2-d]піримідин-6-карбоксилат (Схема 8)

До розчину метил-2,4,8-трихлорпіrido[3,2-d]піримідин-6-карбоксилату (4,65 г; 15,9 ммоль; 1 екв.) (Проміжна сполука 1,3) у ацетонітрилі (140 мл) додавали N-етилдіізопропіламін (4 мл; 23,8 ммоль; 1,5 екв.). Суміш охолоджували до 0°C. Додавали краплями розчин піперидину (1,57 мл; 15,9 ммоль; 1 екв.) у ацетонітрилі (20 мл). Суміш перемішували 15 хв при 0°C. Суміш частково концентрували, одержаний осад відфільтровували, промивали MeOH та сушили у вакуумі, одержуючи метил-2,8-дихлор-4-(1-піперидиніл)піrido[3,2-d]піримідин-6-карбоксилат (Проміжна сполука 1.4) (3,98 г; 73%) у вигляді рожевої твердої речовини (чистота за даними PXBE 98,8%); кількість: 3,98 г; вихід: 73%; формула: C₁₄H₁₄O₂Cl₂N₄; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,71 (s₁, 6H), 3,92 (s, 3H), 4,01 (s₁, 2H), 4,02 (s₁, 2H), 8,42 (s, 1H); PX-MC: M/Z ESI: Rt (хв) 2,82; 341,02, 342,89 (M+1); PXBE (H₂O TFA 0,1% - ACN TFA 0.05%): Rt (хв); площа піка, %: 4,27; 98,84.

Проміжна сполука 1.5: Метил-4-(1-піперидиніл)піrido[3,2-d]піримідин-6-карбоксилат (Схема 8)

У круглодонну колбу завантажували паладій (540 мг; 0,51 ммоль; 0,05 екв.) та ізопропанол (90 мл). Цю суміш барботували Ar. Додавали знегажений водний розчин форміату амонію (2,56 г, 40,6 ммоль, 4 екв., у 4 мл води), а потім метил-2,8-дихлор-4-(1-піперидиніл)піrido[3,2-d]піримідин-6-карбоксилат (Проміжна сполука 1.4) (3,46 г; 10,5 ммоль; 1 екв.) та знегажений ізопропанол (10 мл). Через 30 хв додавали другу порцію форміату амонію у вигляді водного розчину (2,56 г, 40,6 ммоль, 4 екв., у 4 мл води). Нарешті, ще через 30 хв, додавали ще 8 екв. форміату амонію у воді (5,12 г, 81,2 ммоль, 8 екв., у 8 мл води). Потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

ночі та фільтрували через целіт. Одержаний фільтрат випарювали. Неочищений продукт розчиняли у DCM та промивали водою та розсоллом. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випарювали, одержуючи метил-4-(1-піперидиніл)піrido[3,2-d]піримідин-6-карбоксилат (2,29 г; 83%) (Проміжна сполука 1.5), у вигляді жовтої твердої речовини (чистота за даними PXBE 92,9%). Цей продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Кількість: 2,29 г; вихід: 82%; формула: $C_{14}H_{16}O_2N_4$; 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 1,70 (s, 6H), 3,92 (s, 3H), 4,42 (s, 4H), 8,19 (d, J=9 Гц, 1H), 8,30 (d, J=9 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H); PXBE (H_2O TFA 0,1% - ACN TFA 0,05%): Rt (хв); площа піка, %: 1,83; 92,88; PX-MC: M/Z ESI: Rt (хв); 1,58; 273,10 (M+1).

Проміжна сполука 1.6: [4-(1-піперидиніл)піrido[3,2-d]піримідин-6-іл] метанол (Схема 6)

Метил-4-(1-піперидиніл)піrido [3,2-d]піримідин-6-карбоксилат (Проміжна сполука 1.5) (4,4 г; 16,2 ммоль; 1 екв.) розчиняли у THF (176 мл), і одержаний розчин охолоджували до $-35^\circ C$ (внутрішня температура). Додавали краплями алюмогідрид літію (8,1 мл; 1,00 М; 8,1 ммоль; 0,50 екв.). Через 2 год 30 хв при $-35^\circ C$ реакцію припиняли. Додавали воду (8,1 мл), та дозволяли суміші нагрітися до кімнатної температури. Після додавання MeOH (8 мл), фільтрували суміш через целіт, та промивали великою кількістю суміші DCM/MeOH (1:1). Розчинники видаляли під зниженим тиском, одержуючи [4-(1-піперидиніл)піrido[3,2-d]піримідин-6-іл]метанол (Проміжна сполука 1.6) (3,99 г; кількісний вихід, чистота за даними PXBE 92,9%). Цей продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Кількість: 3,99 г; вихід: 100%; формула: $C_{13}H_{16}ON_4$; 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 1,64 (m, 6H), 4,32 (s, 4H), 4,66 (s, 2H), 7,86 (d, J=9 Гц, 1H), 8,06 (d, J=9 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H); PX-MC: M/Z ESI: Rt (хв); 1,24; 245,08 (M+1); PXBE (H_2O TFA 0,1% - ACN TFA 0,05%): Rt (хв); площа піка, %: 1,39; 92,88.

Проміжна сполука 1.7: 4-(1-піперидиніл)піrido[3,2-d]піримідин-6-карбальдегід (Схема 6)

[4-(1-піперидиніл)піrido[3,2-d]піримідин-6-іл]метанол (Проміжна сполука 1.6) (3,95 г; 16,2 ммоль; 1,00 екв.) розчиняли у DCM (160 мл). Розчин охолоджували до $0^\circ C$ та додавали оксид магнію (16,5 г; 0,162 моль; 10 екв.). Реакційну суміш перемішували 5 хв при $0^\circ C$, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Для завершення перетворення через 12 год та 20 год додавали MnO_2 (дві порції по 4,96 г; 48,48 ммоль; 3 екв.). Через 20 год реакцію припиняли. Додавали MeOH (100 мл), фільтрували суміш через целіт, та промивали великою кількістю суміші DCM/MeOH (1:1). Розчинники видаляли під зниженим тиском, одержуючи 4-(1-піперидиніл)піrido[3,2-d]піримідин-6-карбальдегід (Проміжна сполука 1.7). Цей продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Кількість: 4,1 г; формула: $C_{13}H_{14}ON_4$; чистота за даними PXBE: 58,84%; PX-MC: M/Z ESI: Rt (хв); 1,53; 243,06 (M+1); PXBE (H_2O TFA 0,1% - ACN TFA 0,05%): Rt (хв); площа піка,

%: 1,39; 58,84. 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,16 (m, 2H), 4,46 (1, 4H), 1,70 (1, 6H).

Проміжна сполука 2.1: 4-(4-фтор-піперидин-1-іл)-піrido[3,2-d]піримідин-6-карбальдегід (Схеми 6 та 8)

Вказану в заголовку сполуку одержували, використовуючи 4-фтор-піперидин, за загальною методикою, описаною для синтезу проміжної сполуки 1.7 (Схеми 5 та 7). Кількість: 4,15 г; формула: $C_{13}H_{13}FON_4$; чистота за даними PXBE: 89,16%; PX-MC: M/Z ESI: Rt (10 хв) 2,26; 261,08 (M+1); PXBE (H_2O TFA 0,1% - ACN TFA 0,05%): Rt (хв); площа піка, %: 1,19; 89,16; 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 10,01 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,23 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,51 (1, 4H), 1,91 (1, 4H).

Проміжна сполука 3.1: 4-(4-(трифторметил)-піперидин-1-іл)-піrido[3,2-d]піримідин-6-карбальдегід (Схеми 6 та 8)

Вказану в заголовку сполуку одержували, використовуючи 4-трифторметил-піперидин, за загальною методикою, описаною для синтезу проміжної сполуки 1.7 (Схема 5 та Схема 7). Кількість: 4,8 г; формула: $C_{14}H_{13}OF_3N_4$; чистота за даними PXBE: 67,12%; PX-MC: M/Z ESI: Rt (3 хв) 1,75; 311,04 (M+1); PXBE (H_2O TFA 0,1% - ACN TFA 0,05%): Rt (хв); площа піка, %: 1,89; 67,12; 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 10,03 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,08 (d, 2H), 1,80 (m, 3H).

Проміжна сполука 4.1: 6-хлор-піридин-2,3-діамін (Схема 10)

2-аміно-3-нітро-6-хлорпіридин (3 г, 17,3 ммоль, 1 екв.) розчиняли у THF (50 мл) при кімнатній температурі. Повільно додавали дигідрат хлориду олова (15,6 г, 70 ммоль, 4 екв.), попередньо розчинений у концентрованій HCl (5 мл), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджували до $0^\circ C$ та обробляли 5М розчином гідроксиду натрію (12 мл) до досягнення pH 14, а відповідну сполуку екстрагували етилацетатом. Органічні фази сушили над сульфатом магнію, випарювали у вакуумі, а одержаний неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією, використовуючи суміш циклогексан/етилацетат (1/1), і одержували 1,5 г червоного масла (Проміжна сполука 4.1). Кількість: 1,5 г; вихід: 60%; формула: $C_5H_6N_3Cl$; чистота за даними PXBE: 98%; PXBE (H_2O TFA 0,1% - ACN TFA 0,05%): Rt (хв); площа піка, %: 0,5 хв; 98%; 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 6,67 (d, 1H, H5, J=8 Гц), 6,36 (d, 1H, H4, J=8 Гц), 5,78 (m, 2H, NH₂), 4,75 (m, 2H, NH₂); PX-MC: M/Z ESI: Rt (хв) 0,1 хв, 144,0 (M+1).

Проміжна сполука 4.2: 6-хлор-піrido[2,3-b]піразин (Схема 10)

6-хлор-2,3-піридиндіамін (Проміжна сполука 4.1) (1 г, 6,96 ммоль, 1 екв.) розчиняли у THF (15 мл). Додавали гліюксаль (0,84 мл, 18,1 ммоль, 2,5 екв.), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 2 год. За реакцією спостерігали за допомогою RP-PXBE. THF випарювали, залишок вдруге розчиняли у етилацетаті (30 мл). Органічні фази промивали двічі насиченим розчином Na_2CO_3 , сушили над сульфатом магнію та випарювали у вакуумі, одержуючи 1,15 г очікуваної сполуки у вигляді білої твердої речовини

(Проміжна сполука 4.2). Кількість: 1,15 г; вихід: 100%; формула: $C_7H_4N_3Cl$; чистота за даними PXBE: 98%; PXBE (H_2O TFA 0,1% - ACN TFA 0,05%): Rt (хв); площа піка, %: 1,2 хв; 98%; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 9,0 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, J=8 Гц), 7,67 (d, 1H, J=8 Гц); PX-MC: M/Z ESI: Rt (хв) 0,68 хв, 167,0 (M+1).

Проміжна сполука 4.3: 6-вініл-піrido[2,3-b]піразин (Схема 10)

6-хлорпіrido[2,3-b]піразин (Проміжна сполука 4.2) (3 г, 18,12 ммоль, 1,00 екв.) розчиняли у THF (150 мл) та знегажували азотом при кімнатній температурі протягом 10 хв. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (1,46 г, 1,27 ммоль, 0,07 екв.) та вінілтрибутилолово (7,47 мл, 23,5 ммоль, 1,3 екв.), та реакційну суміш перемішували при 65°C протягом 3 год. THF випаровували, а неочищений продукт одразу ж очищали флеш-хроматографією, використовуючи суміш циклогексан/етилацетат (8/2), і одержували 2,3 г очікуваної сполуки (Проміжна сполука 4.3) у вигляді оранжевого масла. Кількість: 2,3 г; вихід: 81%; формула: $C_9H_7N_3$; чистота за даними PXBE: 98%; PXBE (H_2O TFA 0,1% - ACN TFA 0,05%): Rt (хв); площа піка, %: 1,32 хв; 98%; 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ 9,10 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J=8 Гц), 7,95 (d, 1H, J=8 Гц), 6,90 (dd, 1H, J_{trans} =17 Гц, J_{cis} =10 Гц), 6,50 (dd, 1H, J_{trans} =17 Гц, J_{gem} =1,5 Гц), 5,80 (dd, 1H, J_{cis} =10 Гц, J_{gem} =1,5 Гц). PX-MC: M/Z ESI: Rt (хв) 0,78 хв, 158,13 (M+1).

Проміжна сполука 4.4: Піrido[2,3-b]піразин-6-карбальдегід (Схема 9)

6-вінілпіrido[2,3-b]піразин (Проміжна сполука 4.3) (1 г, 6,37 ммоль, 1 екв.) розчиняли у метанолі (20 мл) та охолоджували до -70°C. Одержаний розчин барботували протягом 20 хв слабким струменем суміші кисень/озон. За реакцією спостерігали за допомогою ХТШ, використовуючи суміш циклогексан/етилацетат (8/2). Після завершення реакції додавали диметилсульфід (0,1 мл), та залишали реакційну суміш при кімнатній температурі на 30 хв. Метанол випаровували у вакуумі, та одержували 600 мг піrido[2,3-b]піразин-6-карбальдеїду. Неочищений матеріал аналізували без додаткового очищення (Проміжна сполука 4.4). Кількість: 0,60 г; вихід: 60%; формула: $C_8H_5N_3O$; чистота за даними PXBE: 90%; PXBE (H_2O TFA 0,1% - ACN TFA 0,05%): Rt (хв); площа піка, %: 0,90 хв; 90%; 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ 10,1 (1, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,70 (d, 1H, J=8 Гц), 8,20 (d, 1H, J=8 Гц); PX-MC: M/Z ESI: Rt (хв) 0,76 хв, 158,13 (M+1).

Проміжна сполука 5.1: 5-метил-2-триметилсиланіл-фуоро[3,2-b]піридин (Схема 11)

До знегаженого розчину 6-йод-2-піколін-5-олу (855 мг; 3,64 ммоль; 1,00 екв.) у триетиламіні (20,00 мл) додавали (триметилсиліл)ацетилен (1г; 10,19 ммоль; 2,80 екв.), йодид міді (I) (90,07 мг; 0,47 ммоль; 0,13 екв.) та дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II) (229,82 мг; 0,33 ммоль; 0,09 екв.). Розчин нагрівали зі зворотним холодильником. Через 3 год реакцію припиняли, та залишали для охолодження до кімнатної температури. Розчин фільтрували через целіт (промивали AcOEt та MeOH). Розчинники видаляли.

Додавали AcOEt та воду, та об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували, одержуючи очікувану сполуку. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на короткій колонці, використовуючи циклогексан, а потім суміш AcOEt/циклогексан (20/80), і одержували 603 мг бажаної сполуки у вигляді твердої речовини (Проміжна сполука 5.1). Кількість: 603 мг; вихід: 81%; Формула: $C_{11}H_{15}NOSi$; чистота за даними PXBE: 93,14%; PXBE (H_2O TFA 0,1% - ACN TFA 0,05%): Rt (хв); площа піка, %: 2,17 хв; 93,14%; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,65 (d, 1H, J=8,5 Гц), 7,10 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, J=8,5 Гц), 2,67 (s, 3H), 0,36 (s, 9H); PX-MC: M/Z ESI: Rt (хв) 1,89 хв, 206,06 (M+1).

Проміжна сполука 5.2: 2-триметилсиланіл-фуоро[3,2-b]піридин-5-карбальдегід (Схема 11)

До розчину 5-метил-2-(триметилсиліл)фуоро[3,2-b]піридину (Проміжна сполука 5.1) (600 мг; 2,92 ммоль; 1 екв.) у 1,2-дихлорбензолі (12 мл) додавали діоксид селену (486 мг; 4,38 ммоль; 1,5 екв.). Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовій печі при 220°C протягом 6 год. Розчин концентрували у вакуумі. Додавали Et_2O , та відфільтровували чорну тверду речовину. Фільтрат концентрували та очищали флеш-хроматографією, використовуючи циклогексан, а потім суміш циклогексан/AcOEt (90/10), і одержували тверду речовину (Проміжна сполука 5.2). Кількість: 130 мг; вихід: 20%; формула: $C_{11}H_{13}NO_2Si$; чистота за даними PXBE: 81,8%; PXBE (H_2O TFA 0,1% - ACN TFA 0,05%): Rt (хв); площа піка, %: 3,84 хв; 81,83%; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 10,19 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=8,50 Гц), 7,89 (d, 1H, J=8,50 Гц), 7,27 (s, 1H), 0,40 (s, 9H); PX-MC: M/Z ESI: Rt (хв) 1,86 хв, 220 (M+1).

Загальні методики синтезу проміжних сполук 6-16.3:

Загальна методика I введення у проміжну сполуку P5d замісником R^2NH_2 (Схема 12):

Розчин 2,6-дибром-3-нітропіридину (Проміжна сполука 6 формули P5d, де Hal - Br та R^1 - H) (1 екв.), ариламіну (1,0-1,2 екв.) та триетиламіну (2 екв.) у етанолі (5 мл/ммоль) перемішують протягом 48 год при температурі навколишнього середовища. Одержаний осад відділяють фільтруванням, одержуючи відповідний заміщений продукт високої чистоти.

Загальна методика II відновлення (Схема 12):

Суміш бромпіридину (1 екв.), порошку індію (3-6 екв.), насиченого водного розчину хлориду амонію (8 мкл/ммоль) та етанолу (20 мкл/ммоль) перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 4 год. Фільтрують через целіт, концентрують фільтрат у вакуумі, після чого екстрагують основою. Органічний шар сушать над сульфатом натрію та концентрують у вакуумі. Одержаний відповідний діамінопіридин використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Загальна методика III піклізування (Схема 12):

Суміш діамінопіридину (1 екв.), формаміднацетату (3-5 екв.) та 2-метоксіетанолу (30 мкл/ммоль) перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 15 год. Суміш концентрують у вакуумі та очищають хроматографією

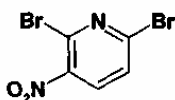
(градієнт EtOAc/гексан), одержуючи відповідний бромімідазо[4,5-*b*]піридин.

Загальна методика IV сполучення (Схема 12):

Розчин бромімідазо[4,5-*b*]піридину (1 екв.), трибутил(вініл)олова (1,5-3 екв.) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (0,1 екв.) у толуолі (знекиснений азотом, 20 мкл/ммоль мкл) перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 4 год. Після концентрування у вакуумі та очищення хроматографією (EtOAc/гексан градієнт) одержують відповідний вінілімідазо[4,5-*b*]піридин.

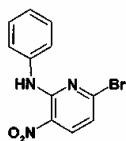
Загальна методика V окиснювання проміжної сполуки 4 (Схема 13):

Суміш вінілімідазо[4,5-*b*]піридину (1 екв.), тетроксиду осмію (0,1 екв.), перйодату натрію (3-4 екв.), 1,4-діоксану (30 мкл/ммоль) та води (25 мкл/ммоль) перемішують протягом 15-30 хв при температурі навколишнього середовища. Одержану суспензію розводять однаковими кількостями води та етилацетату. Після фільтрування через целіт органічну фазу сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі та очищають флеш-хроматографією, одержуючи відповідний формілімідазо[4,5-*b*]піридин.



Проміжна сполука 6: 2,6-дибром-3-нітропіридин (Схема 12)

Суміш наявного на ринку 2,6-дихлор-3-нітропіридину (10,0 г; 51,8 ммоль) та 33% (мас.) HBr/AcOH (120 мл) нагрівають при 80°C протягом 3 год. Розчин концентрують у вакуумі, одержаний залишок розчиняють у EtOAc та промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію та концентрують у вакуумі. Одержаний продукт 14,4 г (99%) використовують без додаткового очищення (Проміжна сполука 6). GC/MS: чистота 94%, $t_R=7,56$ хв ($t_{R(SM)}=6,93$ хв), m/z ($C_5H_2Br_2N_2$) 280/282/284 (M, 38), 222/224/226 (35), 76 (100), система Finnegan LCQ.



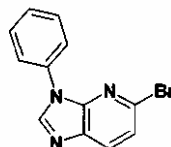
Проміжна сполука 7.1: N-(5-бром-2-нітрофеніл)-N-феніламін (Схема 12)

Вказану в заголовку сполуку одержують із 2,6-дибром-3-нітропіридину (Проміжна сполука 6) та аніліну (вихід 95%) за загальною методикою I (Проміжна сполука 7.1). GC/MS: чистота 99%, $t_R=9,28$ хв ($t_{R(SM)}: \text{нітропіридин}=7,62$ хв), m/z 293/295 (M, 12), 168 (25), 140 (25), 77 (100), система Finnegan LCQ.



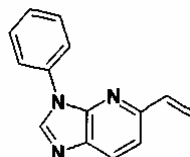
Проміжна сполука 7.2: 6-бром-N²-фенілпіридин-2,3-діамін (Схема 12)

Вказану в заголовку сполуку одержують з N-(5-бром-2-нітрофеніл)-N-феніламіну (Проміжна сполука 7.1) (вихід 97%) за загальною методикою II. GC/MS: чистота 99%, $t_R=9,69$ хв ($t_{R(SM)}=9,27$ хв), m/z 263/265 (M, 45), 183 (19), 104 (18), 92 (23), 77 (42), система Finnegan LCQ.



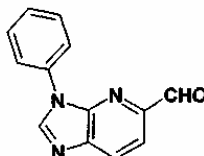
Проміжна сполука 7.3: 5-бром-3-феніл-3H-імідазо[4,5-*b*]піридин (Схема 12)

Вказану в заголовку сполуку одержують із 6-бром-N²-фенілпіридин-2,3-діаміну (Проміжна сполука 7.2) (вихід 71%) за загальною методикою III. GC/MS: чистота 99%, $t_R=9,23$ хв ($t_{R(SM)}=9,72$ хв), m/z 273/275 (M, 55), 194 (36), 167 (30), 77 (100), система Finnegan LCQ.



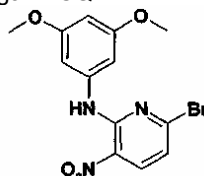
Проміжна сполука 7.4: 3-феніл-5-вініл-3H-імідазо[4,5-*b*]піридин (Схема 12)

Вказану в заголовку сполуку одержують із 5-бром-3-феніл-3H-імідазо[4,5-*b*]піридину (Проміжна сполука 7.3) (вихід 92%) за загальною методикою IV. GC/MS: чистота 97%, $t_R=8,94$ хв ($t_{R(SM)}=9,23$ хв), m/z 221 (M, 100), 77 (58), система Finnegan LCQ.



Проміжна сполука 7.5: 3-феніл-3H-імідазо[4,5-*b*]піридин-5-карбальдегід (Схема 13)

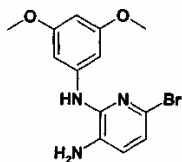
Вказану в заголовку сполуку одержують із 3-феніл-5-вініл-3H-імідазо[4,5-*b*]піридину (Проміжна сполука 7.4) (вихід 36%) за загальною методикою V. GC/MS: чистота 97%, $t_R=9,20$ хв ($t_{R(SM)}=9,04$ хв), m/z 223 (M, 55), 195 (63), 77 (100), система Finnegan LCQ.



Проміжна сполука 8.1: N-(5-бром-2-нітрофеніл)-N-(3,5-диметокси-феніл)амін (Схема 12)

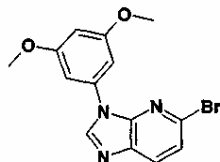
Вказану в заголовку сполуку одержують із наявного на ринку 2,6-дибром-3-нітропіридину та 3,5-диметоксіаніліну (вихід 85%) за загальною методикою I. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100

мМ водн. NaOAc): чистота 98%, $t_R=10,12$ хв ($t_{R(SM:нітропіридин)}=7,98$ хв). GC/MS: чистота 99%, $t_R=10,88$ хв ($t_{R(SM:нітропіридин)}=7,50$ хв), m/z 253/255 (M, 100), 228 (72), 122 (41), 77 (53), система Finnegan LCQ. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,04 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 3,76 (s, 6H) млн. $^{-1}$.



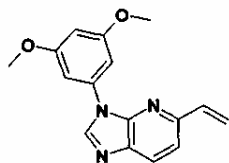
Проміжна сполука 8.2; 6-бром- N^2 -(3,5-диметоксифеніл)піридин-2,3-діамін (Схема 12)

Вказану в заголовку сполуку одержують із N-(5-бром-2-нітрофеніл)-N-(3,5-диметоксифеніл)аміну (Проміжна сполука 8.1) (вихід 93%), використовуючи загальну методику II. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100мМ водн. NaOAc): чистота 96%, $t_R=8,38$ хв ($t_{R(SM)}=10,12$ хв). GC/MS: чистота 97%, $t_R=11,47$ хв ($t_{R(SM)}=10,15$ хв), m/z 323/325 (M, 100), 310/308 (33), 292/294 (39), система Finnegan LCQ.



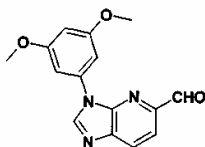
Проміжна сполука 8.3: 5-бром-3-(3,5-диметоксифеніл)-3H-імідазо[4.5-b]піридин (Схема 12)

Вказану в заголовку сполуку одержують із 6-бром- N^2 -(3,5-диметоксифеніл)піридин-2,3-діаміну (Проміжна сполука 8.2) (вихід 43%) за загальною методикою III. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 98%, $t_R=8,51$ хв ($t_{R(SM)}=8,40$ хв). GC/MS: чистота 98%, $t_R=10,56$ хв ($t_{R(SM)}=11,47$ хв), m/z 333/335 (M, 79), 207 (100), система Finnegan LCQ.



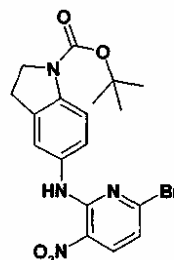
Проміжна сполука 8.4: 3-(3,5-диметоксифеніл)-5-вініл-3H-імідазо[4,5-b] піридин (Схема 12)

Вказану в заголовку сполуку одержують із 5-бром-3-(3,5-диметоксифеніл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину (Проміжна сполука 8.3) (вихід 57%) за загальною методикою IV. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100мМ водн. NaOAc): чистота 99%, $t_R=8,39$ хв ($t_{R(SM)}=8,51$ хв). GC/MS: чистота 99%, $t_R=10,36$ хв ($t_{R(SM)}=10,56$ хв), m/z 281 (M, 100), система Finnegan LCQ.



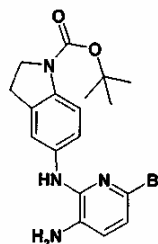
Проміжна сполука 8.5: 3-(3,5-диметоксифеніл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбальдегід (Схема 13)

Вказану в заголовку сполуку одержують із 3-(3,5-диметоксифеніл)-5-вініл-3H-імідазо[4,5-b]піридину (Проміжна сполука 8.4) (вихід 56%) за загальною методикою V. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 98%, $t_R=7,26$ хв ($t_{R(SM)}=8,39$ хв). GC/MS: чистота 99%, $t_R=10,32$ хв ($t_{R(SM)}=10,36$ хв), m/z 283 (M, 100), система Finnegan LCQ.



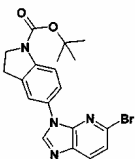
Проміжна сполука 9.1: Трет-бутил-5-[(5-бром-2-нітрофеніл)аміно]індолін-1-карбоксилат (Схема 12)

Вказану в заголовку сполуку одержують із 2,6-дибром-3-нітропіридину та трет-бутил-5-аміноіндолін-1-карбоксилату (одержаного з наявного на ринку 5-нітроіндоліну шляхом введення захисної групи N-Вос та подальшого відновлення нітрогрупи доданням $H_2/Pd/C$ у MeOH/EtOAc) (вихід 97%) за загальною методикою I. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/0,1% TFA/H $_2$ O): чистота 99%, $t_R=10,35$ хв ($t_{R(SM:нітропіридин)}=6,79$ хв). 1H -ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$): δ 10,16 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,86 (br s, 0,4H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (br s, 0,6H), 7,31 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,03 (br t, 2H), 3,14 (t, 2H), 1,56 (s, 9H) млн. $^{-1}$. MC (ESI) m/z (C $_{18}H_{19}O_4BrN_4$) 435,2/437,1 (M+1, 100), система Finnegan LCQ.



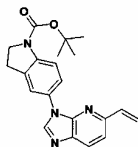
Проміжна сполука 9.2: Трет-бутил-5-[(3-аміно-6-бромпіридин-2-іл)аміно]індолін-1-карбоксилат (Схема 12)

Вказану в заголовку сполуку одержують із трет-бутил-5-[(5-бром-2-нітрофеніл)аміно]індолін-1-карбоксилату (Проміжна сполука 9.1) (вихід 96%) за загальною методикою II. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 98%, $t_R=9,86$ хв ($t_{R(SM)}=11,66$ хв). MC (ESI) m/z (C $_{18}H_{21}BrN_4O_2$) 405,1/407,0 (M+1, 100), 349,1/351,1 (82), система Finnegan LCQ.



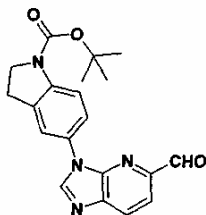
Проміжна сполука 9.3: Трет-бутил-5-(5-бром-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-3-іл)індолін-1-карбоксилат (Схема 12)

Вказану в заголовку сполуку одержують із трет-бутил-5-[(3-аміно-6-бромпіридин-2-іл)аміно]індолін-1-карбоксилату (Проміжна сполука 9.2) (вихід 91%) за загальною методикою III. РХВЕ (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 97%, $t_R = 10,08$ хв ($t_{R(SM)} = 9,85$ хв). МС (ESI) m/z ($C_{19}H_{18}BrN_4O_2$) 415,0/416,9 ($M+1$, 91), 359,1/361,0 (100), 315,1/317,2 (51), система Finnegan LCQ.



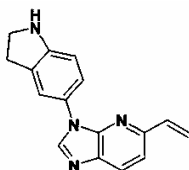
Проміжна сполука 9.4: Трет-бутил-5-(5-вініл-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-3-іл)індолін-1-карбоксилат (Схема 12)

Вказану в заголовку сполуку одержують із трет-бутил-5-(5-бром-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-3-іл)індолін-1-карбоксилату (Проміжна сполука 9.3) (вихід 94%) за загальною методикою IV. РХВЕ (протягом 10 хв 10-85% MeCN/0,1% TFA/H₂O): чистота 96%, $t_R = 7,21$ хв ($t_{R(SM)} = 8,51$ хв). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (br s, 0,5H), 7,56 (s, 1H), 7,55 (br s, 0,5H), 7,48 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 1,55 (s, 9H) млн.⁻¹.



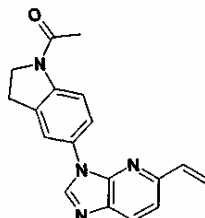
Проміжна сполука 9.5: Трет-бутил-5-(5-форміл-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-3-іл)індолін-1-карбоксилат (Схема 13)

Вказану в заголовку сполуку одержують із трет-бутил-5-(5-вініл-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-3-іл)індолін-1-карбоксилату (Проміжна сполука 9.4) (вихід 69%) за загальною методикою V. РХВЕ (протягом 10 хв 10-85% MeCN/0,1% TFA/H₂O): чистота 96%, $t_R = 7,31$ хв ($t_{R(SM)} = 7,21$ хв).



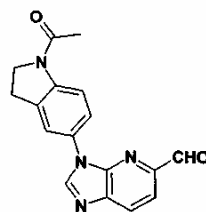
Проміжна сполука 10.1: 3-(2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-5-вініл-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин (Схема 12)

Суміш трет-бутил-5-(5-вініл-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-3-іл)індолін-1-карбоксилату (Проміжна сполука 9.4) (9,50 г, 26,21 ммоль), 4 М розчину HCl у 1,4-діоксані (200 мкл), 2-пропанолу (30 мкл) та діоксану (50 мкл) перемішують протягом 1,5 год при температурі навколишнього середовища. Суміш концентрують досуха, одержуючи 9,50 г (вихід 98%) тригідрохлориду відповідного вільного аміну. РХВЕ (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 99%, $t_R = 6,64$ хв ($t_{R(SM)} = 10,06$ хв). ¹H-НМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 9,97 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,52 (t, 2H) млн.⁻¹. МС (ESI) m/z ($C_{16}H_{14}N_4$) 263,2 ($M+1$, 100), 219,2 (32), система Finnegan LCQ.



Проміжна сполука 10.2: 3-(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-5-вініл-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин (Схема 12)

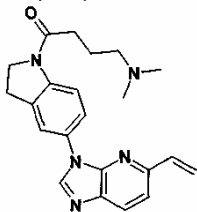
Суміш 3-(2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-5-вініл-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину (Проміжна сполука 10.1) (150,0 мг, 0,57 ммоль), льодяної оцтової кислоти (39,3 мкл, 0,69 ммоль), гідрохлориду *N*-етил-*N'*-(3-диметиламінопропіл)-карбодііміду (175,4 мг, 0,91 ммоль), 4-диметиламінопіридину (419,2 мг, 3,43 ммоль) та дихлорметану (10 мкл) перемішують протягом 24 год при температурі навколишнього середовища. Суміш послідовно екстрагують насиченим водним розчином хлориду амонію та насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушать над сульфатом натрію та концентрують у вакуумі, одержуючи 139,1 мг (80%) відповідного аміду. РХВЕ (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 99%, $t_R = 6,43$ хв ($t_{R(SM)} = 6,64$ хв). GC/МС: чистота 96%, $t_R = 13,98$ хв, m/z 304 (M , 58), 262 (100), 207 (62), система Finnegan LCQ.



Проміжна сполука 10.3: 3-(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-5-карбальдегід (Схема 13)

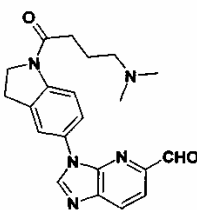
Вказану в заголовку сполуку одержують із 3-(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-5-вініл-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину (Проміжна сполука 10.2) (вихід 44%) за загальною методикою V. РХВЕ (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 95%, $t_R = 5,38$ хв ($t_{R(SM)} = 6,43$ хв).

GC/MS: t_R = 14,98 хв ($t_{R(SM)}$ = 13,98 хв), m/z 306 (M, 60), 264 (100), система Finnegan LCQ.



Проміжна сполука 11.1: N,N-диметил-N-{4-оксо-4-[5-(5-вініл-3H-імідазо[4,5-b]піридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл]бутил}амін (Схема 12)

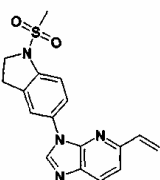
Суміш 3-(2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-5-вініл-3H-імідазо[4,5-b]піридину (48,0 мг, 0,14 ммоль) (Проміжна сполука 10.1), гідрохлориду 4-(диметиламіно)-масляної кислоти (36,3 мг, 0,21 ммоль), гідрохлориду N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (54,9 мг, 0,29 ммоль), 4-диметиламінопіридину (122,5 мг, 1,00 ммоль) та дихлорметану (8 мкл) перемішують протягом 24 год при температурі навколишнього середовища. Суміш послідовно екстрагують насиченим водним розчином хлориду амонію та насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушать над сульфатом натрію та концентрують у вакуумі, одержуючи 50,4 мг (94%) відповідного аміду. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 mM водн. NaOAc): чистота 92%, t_R = 6,27 хв ($t_{R(SM)}$ = 6,61 хв).



Проміжна сполука 11.2: 3-{1-[4-(диметиламіно)бутаноїл]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбальдегід (Схема 13)

Вказану в заголовку сполуку одержують із N,N'-диметил-N-{4-оксо-4-[5-(5-вініл-3H-імідазо[4,5-b]піридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл]бутил}аміну

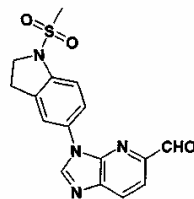
(Проміжна сполука 11.1) (вихід 45%) за загальною методикою V. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 mM водн. NaOAc): чистота 94%, t_R = 5,02 хв ($t_{R(SM)}$ = 6,27 хв).



Проміжна сполука 12.1: 3-[1-(метилсульфоніл)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-5-вініл-3H-імідазо[4,5-b]піридин (Схема 12)

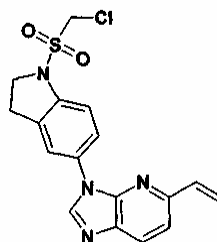
Розчин 3-(2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-5-вініл-3H-імідазо[4,5-b]піридину (2,53 г, 9,64 ммоль) (Проміжна сполука 10.1), метансульфонілхлориду (1,12

мкл, 14,47 ммоль) та триетиламіну (2,94 мкл, 21,22 ммоль) у дихлорметані (50 мкл) перемішують протягом 30 хв при температурі навколишнього середовища. Суміш послідовно екстрагують насиченим водним розчином хлориду амонію та насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушать над сульфатом натрію та концентрують у вакуумі, одержуючи 3,24 г (99%) відповідного сульфонаміду. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 mM водн. NaOAc): чистота 92%, t_R = 7,16 хв ($t_{R(SM)}$ = 6,64 хв). MS (ESI) m/z ($C_{17}H_{16}N_4O_2S$) 341,1 (M+1, 100), система Finnegan LCQ.



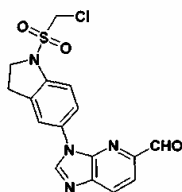
Проміжна сполука 12.2: 3-[1-(метилсульфоніл)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбальдегід (Схема 13)

Вказану в заголовку сполуку одержують із 3-[1-(метилсульфоніл)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-5-вініл-3H-імідазо[4,5-b]піридину (Проміжна сполука 12.1) (вихід 60%) за загальною методикою V. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 mM водн. NaOAc): чистота 98%, t_R = 6,13 хв ($t_{R(SM)}$ = 7,16 хв).



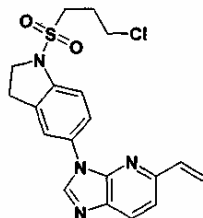
Проміжна сполука 13.1: 3-[1-((хлорметил)сульфоніл)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-5-вініл-3H-імідазо[4,5-b]піридин (Схема 12)

Розчин 3-(2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-5-вініл-3H-імідазо[4,5-b]піридину (2,57 г, 9,80 ммоль) (Проміжна сполука 10.1), хлорметансульфонілхлориду (2,00 мкл, 19,59 ммоль) та N,N'-діізопропілетиламіну (11,98 мкл, 68,58 ммоль) у дихлорметані (100 мкл) перемішують протягом 20 хв при температурі навколишнього середовища. Суміш послідовно екстрагують насиченим водним розчином хлорид амонію та насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушать над сульфатом натрію та концентрують у вакуумі, одержуючи 3,61 г (98%) відповідного сульфонаміду. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 mM водн. NaOAc): чистота 92%, t_R = 8,05 хв ($t_{R(SM)}$ = 6,64 хв). 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,28 (t, 2H) млн $^{-1}$. MS (ESI) m/z ($C_{17}H_{15}ClN_4O_2S$) 375,0 (M+1, 100), система Finnegan LCQ.



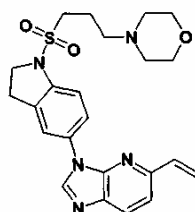
Проміжна сполука 13.2: 3-{1-[(хлорметил)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-3H-імідазо[4,5-*b*]-піридин-5-карбальдегід (Схема 13)

Вказану в заголовку сполуку одержують із 3-{1-[(хлорметил)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-5-вініл-3H-імідазо[4,5-*b*]піридину (Проміжна сполука 13.1) (вихід 86%) за загальною методикою V. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 97%, t_R =7,03 хв ($t_{R(SM)}$ =8,05 хв). МС (ESI) m/z ($C_{16}H_{13}ClN_4O_3S$) 377,0 ($M+1$, 100), система Finnegan LCQ.



Проміжна сполука 14.1: 3-{1-[(3-хлорпропіл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-5-вініл-3H-імідазо[4,5-*b*]піридин (Схема 12)

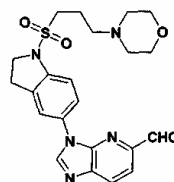
Розчин 3-(2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-5-вініл-3H-імідазо[4,5-*b*]піридину (270 мг, 1,03 ммоль) (Проміжна сполука 10.1), 3-хлорпропансульфонілхлориду (0,25 мкл, 2,06 ммоль) та *N,N'*-діізопропілетиламіну (1,08 мкл, 6,18 ммоль) у дихлорметані (15 мкл) перемішують протягом 10 хв при температурі навколишнього середовища. Суміш послідовно екстрагують насиченим водним розчином хлориду амонію та насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушать над сульфатом натрію та концентрують у вакуумі, одержуючи 351 мг (85%) відповідного сульфонаміду. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 92%, t_R =8,44 хв ($t_{R(SM)}$ =6,59 хв). МС (ESI) m/z ($C_{19}H_{19}ClN_4O_2S$) 403,0 (M , 100), 294,9 (65), система Finnegan LCQ.



Проміжна сполука 14.2: 3-{1-[(3-морфолін-4-ілпропіл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-5-вініл-3H-імідазо[4,5-*b*]піридин (Схема 12)

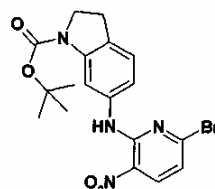
Суміш 3-{1-[(3-хлорпропіл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-5-вініл-3H-імідазо[4,5-*b*]піридину (Проміжна сполука 14.1) (351 мг, 0,87 ммоль), морфоліну (0,46 мкл, 5,23 ммоль), йодиду

калію (144,6 мг, 0,87 ммоль) та *N,N'*-диметилформаміду (10 мкл) перемішують протягом 24 год при температурі навколишнього середовища. Суміш екстрагують насиченим водним розчином хлориду амонію, і органічний шар сушать над сульфатом натрію. Після концентрування у вакуумі одержують 382 мг (97%) відповідної морфолінової сполуки. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 91%, t_R =8,44 хв ($t_{R(SM)}$ =8,44 хв). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,48 (d, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,40-3,18 (m, 8H), 2,36 (m, 2H) мпн $^{-1}$. МС (ESI) m/z ($C_{23}H_{27}N_5O_3S$) 454,0 (M , 10), система Finnegan LCQ.



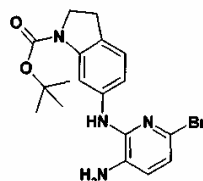
Проміжна сполука 14.3: 3-{1-[(3-морфолін-4-ілпропіл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-3H-імідазо[4,5-*b*]піридин-5-карбальдегід (Схема 13)

Вказану в заголовку сполуку одержують із 3-{1-[(3-морфолін-4-ілпропіл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-5-вініл-3H-імідазо[4,5-*b*]піридину (Проміжна сполука 14.2) (вихід 82%) за загальною методикою V. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): t_R =7,55 хв ($t_{R(SM)}$ =8,44 хв). МС (ESI) m/z ($C_{22}H_{25}N_5O_4S$) 456,1 ($M+1$, 100), система Finnegan LCQ.



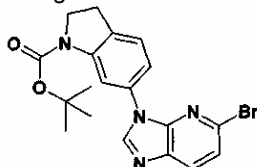
Проміжна сполука 15.1: Трет-бутил-6-[(5-бром-2-нітрофеніл)аміно]-індолін-1-карбоксилат (Схема 12)

Вказану в заголовку сполуку одержують із 2,6-дибром-3-нітропіридину та трет-бутил-6-аміноіндолін-1-карбоксилату (одержаного з наявного на ринку 6-нітроіндоліну шляхом введення захисної групи *N*-Вос та подальшого відновлення нітрогрупи доданням $H_2/Pd/C$ у MeOH/EtOAc) (вихід 51%) за загальною методикою I. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/0,1% TFA/ H_2O): чистота 99%, t_R = 10,45 хв ($t_{R(SM:нітропіридин)}$ =7,98 хв). МС (ESI) m/z ($C_{18}H_{19}O_4BrN_4$) 435,2/437,1 ($M+1$, 100), система Finnegan LCQ.



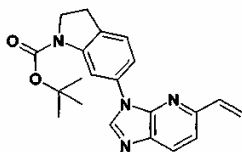
Проміжна сполука 15.2: Трет-бутил-6-[(3-аміно-6-бромпіридин-2-іл)аміно]індолін-1-карбоксилат (Схема 12)

Вказану в заголовку сполуку одержують з трет-бутил-6-[(5-бром-2-нітрофеніл)аміно]індолін-1-карбоксилату (Проміжна сполука 15.1) (вихід 98%) за загальною методикою II. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 99%, $t_R=9,72$ хв ($t_{R(SM)}=11,38$ хв). МС (ESI) m/z ($C_{18}H_{21}BrN_4O_2$) 426,8/428,9 ($M+Na^+$, 87), 405,1/407,0 ($M+H^+$, 23), 349,1/351,0 (100), 305,1/307,1 (56), система Finnegan LCQ.



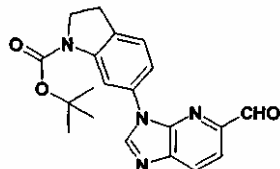
Проміжна сполука 15.3: Трет-бутил-6-(5-бром-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-3-іл)індолін-1-карбоксилат (Схема 12)

Вказану в заголовку сполуку одержують із трет-бутил-6-[(3-аміно-6-бромпіридин-2-іл)аміно]індолін-1-карбоксилату (Проміжна сполука 15.2) (вихід 76%) за загальною методикою III. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 99%, $t_R=9,78$ хв ($t_{R(SM)}=9,72$ хв). МС (ESI) m/z ($C_{19}H_{19}BrN_4O_2$) 415,0/416,9 ($M+1$, 74), 359,1/361,0 (100), 315,1/317,2 (51), система Finnegan LCQ.



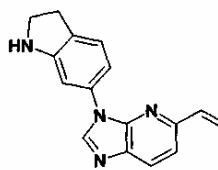
Проміжна сполука 15.4: Трет-бутил-6-(5-вініл-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-3-іл)індолін-1-карбоксилат (Схема 12)

Вказану в заголовку сполуку одержують із трет-бутил-6-(5-бром-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-3-іл)індолін-1-карбоксилату (Проміжна сполука 15.3) (вихід 69%) за загальною методикою IV. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 99%, $t_R=9,76$ хв ($t_{R(SM)}=9,78$ хв). МС (ESI) m/z ($C_{21}H_{21}N_4O_2$) 363,0 ($M+1$, 100), 307,0 (92), система Finnegan LCQ.



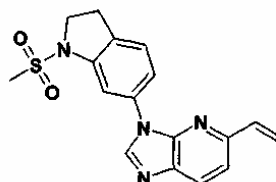
Проміжна сполука 15.5: Трет-бутил-6-(5-форміл-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-3-іл)індолін-1-карбоксилат (Схема 13)

Вказану в заголовку сполуку одержують із трет-бутил-6-(5-вініл-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-3-іл)індолін-1-карбоксилату (Проміжна сполука 15.4) (вихід 95%) за загальною методикою V. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 88%, $t_R=8,61$ хв ($t_{R(SM)}=9,76$ хв). МС (ESI) m/z ($C_{20}H_{20}N_4O_3$) 365,1 ($M+1$, 100), система Finnegan LCQ.



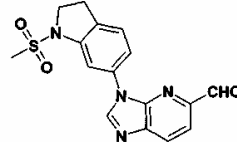
Проміжна сполука 16.1: 3-(2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-5-вініл-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин (Схема 12)

Суміш трет-бутил-6-(5-вініл-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-3-іл)індолін-1-карбоксилату (4,90 г, 13,52 ммоль) (Проміжна сполука 15.3), 4 М розчину HCl у 1,4-діоксані (200 мкл), 2-пропанолу (30 мкл) та діоксану (50 мкл) перемішують протягом 1 год при температурі навколишнього середовища. Суміш концентрують досуха, одержуючи 4,00 г (99% вихід) моногідрохлориду відповідного вільного аміну. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 99%, $t_R=7,06$ хв ($t_{R(SM)}=9,78$ хв). МС (ESI) m/z ($C_{16}H_{14}N_4$) 263,3 ($M+1$, 100), система Finnegan LCQ.



Проміжна сполука 16.2: 3-[1-(метилсульфоніл)-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл]-5-вініл-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин (Схема 12)

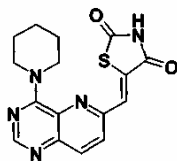
Розчин 3-(2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-5-вініл-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину (Проміжна сполука 16.1) (1,10 г, 4,19 ммоль), метансульфонілхлориду (0,65 мкл, 8,39 ммоль) та триетиламіну (3,49 мкл, 25,16 ммоль) у дихлорметані (50 мкл) перемішують протягом 15 хв при температурі навколишнього середовища. Суміш послідовно екстрагують насиченим водним розчином хлориду амонію та насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушать над сульфатом натрію та концентрують у вакуумі, одержуючи 1,40 г (98%) відповідного сульфонаміду. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 99%, $t_R=7,03$ хв ($t_{R(SM)}=7,06$ хв). МС (ESI) m/z ($C_{17}H_{16}N_4O_2S$) 341,0 ($M+1$, 100), система Finnegan LCQ.



Проміжна сполука 16.3: 3-[1-(метилсульфоніл)-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл]-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-5-карбальдегід (Схема 13)

Вказану в заголовку сполуку одержують із 3-[1-(метилсульфоніл)-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл]-5-вініл-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину (Проміжна сполука 16.2) (вихід 99%) за загальною методикою V. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 93%, $t_R=6,09$ хв ($t_{R(SM)}=7,03$ хв). МС (ESI) m/z ($C_{16}H_{14}N_4O_3S$) 343,0 ($M+1$, 100), система Finnegan LCQ.

Приклад 1: Калієва сіль (5Z)-5-[[4-(1-піперидиніл)піридо[3,2-d]піримідин-6-іл]метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діону (1) (Схема 2)



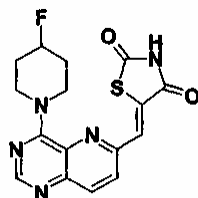
(1)

Суміш 2,4-тіазолідиндіону (3,4 г; 29,1 ммоль; 1,80 екв.) та піролідину (269,80 мкл; 3,2 ммоль; 0,2 екв.) у MeOH (50 мл) нагрівали до 70°C. Повільно додавали розчин 4-(1-піперидиніл)піридо[3,2-d]піримідин-6-карбальдегіду

(Проміжна сполука 1.7) (3,9 г; 16,2 ммоль; 1 екв.) у MeOH (50 мл) протягом 1,5 год при 70°C. Через 2 год нагрівання зі зворотним холодильником після додавання, реакція завершувалася. Утворювався осад. Гарячу реакційну суміш фільтрували, і тверду речовину промивали холодним MeOH, одержуючи (5Z)-5-[[4-(1-піперидиніл)піридо[3,2-d]піримідин-6-іл]метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діон (1) (2,70 г; 48%) у вигляді оранжевого порошку (чистота за даними PXBE 98%).

(5Z)-5-[[4-(1-піперидиніл)піридо[3,2-d]піримідин-6-іл]метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діон (2,7 г; 8,1 ммоль; 1 екв.) суспендували у THF (80 мл) та воді (80 мл). Додавали гідроксид калію (16,2 мл; 0,50 M; 8,1 ммоль; 1 екв.), розчин фільтрували через вату та промивали водою. Після ліофілізування одержували калієву сіль (5Z)-5-[[4-(1-піперидиніл)піридо[3,2-d]піримідин-6-іл]метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діону (1) (3,06 г, 98%) у вигляді жовтої твердої речовини (чистота за даними PXBE 99,36%). Кількість: 3,06 г; вихід: 99%; температура плавлення: 319°C; формула: $C_{16}H_{14}O_2SN_5K$; ІЧ (без розчинника) ν 3355,1, 2932,9, 2852,7, 1674,1, 1519,6 cm^{-1} ; 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 1,68 (s1, 6H), 4,34 (s1, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,93 (d, J=9 Гц, 1H), 8,04 (d, J=9 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H); PXBE (H_2O TFA 0,1% - ACN TFA 0,05%): Rt (хв); площа піка, %: 2,07; 99,10; PX-MC: M/Z ESI: Rt (хв) 1,36; 342,04 (M+1); 340,08 (M-1).

Приклад 2: Калієва сіль (5Z)-5-[[4-(4-фтор-1-піперидиніл)піридо[3,2-d]піримідин-6-іл]метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діону (2) (Схема 2)

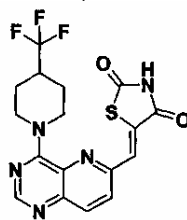


(2)

Вказану в заголовку сполуку одержували за загальною методикою, описаною для Прикладу 1, використовуючи Проміжну сполуку 2.1, 4-(4-фтор-піперидин-1-іл)-піридо[3,2-d]піримідин-6-карбальдегід. Після ліофілізування одержували калієву сіль (5Z)-5-[[4-(4-фтор-1-піперидиніл)піридо[3,2-d]піримідин-6-іл]метилен]-

1,3-тіазолідин-2,4-діону (2) у вигляді оранжевої твердої речовини (чистота за даними PXBE 98,8%); формула: $C_{16}H_{13}FO_2SN_5K$; 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 1,86 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 4,39 (m, 4H), 5,00 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,97 (d, J=9 Гц, 1H), 8,07 (d, J=9 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H); PXBE (H_2O TFA 0,1% - ACN TFA 0,05%): Rt (хв); площа піка, %: 1,92; 98,76; PX-MC: M/Z ESI: Rt (хв) 1,27; 360,07 (M+1); 358,07 (M-1).

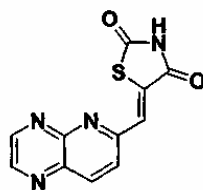
Приклад 3: Калієва сіль (5Z)-5-[[4-(4-(трифторметил)-1-піперидиніл)піридо[3,2-b]піримідин-6-іл]метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діону (3) (Схема 2)



(3)

Вказану в заголовку сполуку одержували за загальною методикою, описаною для Прикладу 1, використовуючи Проміжну сполуку 3.1, 4-(4-(трифторметил)-піперидин-1-іл)-піридо[3,2-d]піримідин-6-карбальдегід. Після ліофілізування одержували калієву сіль (5Z)-5-[[4-(4-(трифторметил)-1-піперидиніл)піридо[3,2-b]піримідин-6-іл]метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діону (3) у вигляді оранжевої твердої речовини (чистота за даними PXBE 99,5%); формула: $C_{17}H_{13}O_2SF_3N_5K$; 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 1,39 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 5,44 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,76 (d, J=9 Гц, 1H), 7,87 (d, J=9 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H); PXBE (H_2O TFA 0,1% - ACN TFA 0,05%): Rt (хв); площа піка, %: 2,44; 99,47; PX-MC: M/Z ESI: Rt (хв) 1,55; 410,09 (M+1); 408,09 (M-1).

Приклад 4: 5-піридо[2,3-b]піразин-6-ілметилен-тіазолідин-2,4-діон (4) (Схема 3)

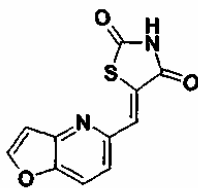


(4)

Піридо[2,3-b]піразин-6-карбальдегід (Проміжна сполука 4.4) (300 мг, 1,89 ммоль, 1 екв.), 2,5-тіазолідиндіон (397 мг, 3,4 ммоль, 1,8 екв.) та піролідин (0,03 мл, 0,38 ммоль, 0,2 екв.) нагрівали у метанолі (10 мл) протягом 3 год при 65°C. Після завершення реакції додавали воду (3 мл), відповідний коричневий осад відфільтровували, промивали метанолом, водою, після чого діетиловим ефіром, одержуючи 200 мг чистої очікуваної сполуки (4). З вільної основи (200 мг, 0,78 ммоль, 1 екв.) синтезували калієву сіль, використовуючи KOH (1 M, V=0,78 мл, 1 екв.), і одержували 231 мг

відповідної калієвої солі. Кількість: 231 мг (калієва сіль); вихід: 41%; Формула: $C_{11}H_6O_2SN_4 \cdot K$; чистота за даними PXBE: 98,7%; PXBE (H_2O TFA 0,1% - ACN TFA 0,05%): Rt (хв); площа піка, %: 1,89 хв; 98,7%; 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ 9,09 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, $J=8$ Гц), 8,02 (d, 1H, $J=8$ Гц), 7,52 (s, 1H); PX-MC: M/Z ESI: Rt (хв) 0,76 хв, 259,07 (M+1).

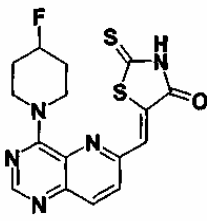
Приклад 5: 5-фууро[3,2-b]піридин-5-ілметилентіазолідин-2,4-діон (5)
(Схема 4)



(5)

Розчин 2-(триметилсиліл)фууро[3,2-b]піридин-5-карбальдегіду (Проміжна сполука 5.2) (130 мг; 0,59 ммоль; 1 екв.), 2,4-тіазолідиндіону (125 мг; 1,07 ммоль; 1,8 екв.) та бета-аланіну (95 мг; 1,07 ммоль; 1,8 екв.) у оцтовій кислоті (2 мл) нагрівали при 100°C протягом 7 год. Додавали воду, і одержаний осад відфільтровували та промивали Et_2O , одержуючи тверду речовину (чистота: 98,14%, вихід: 25%). Потім (5Z)-5-[[2-(триметилсиліл)-фууро[3,2-b]піридин-5-іл]метилентіазолідин-2,4-діон (41 мг; 0,13 ммоль; 1 екв.) розчиняли у MeOH (5 мл). Додавали NaOH (5-н. водний розчин) (150,00 мкл). Розчин перемішували при кімнатній температурі. Через 24 год реакція завершувалася. Додавали AcOH (1 мл), і розчин випарювали у вакуумі. Додавали воду, і одержаний осад відфільтровували, промивали водою, Et_2O та MeOH, одержуючи тверду речовину (5). З вільної основи (24 мг, 0,097 ммоль, 1 екв.) синтезували калієву сіль, використовуючи KOH (1M, $V=0,097$ мл, 1 екв.), і одержували 24 мг відповідної калієвої солі. Кількість: 24 мг (калієва сіль); вихід: 75%; формула: $C_{11}H_6N_2O_3S \cdot K$; чистота за даними PXBE: 98,03%; PXBE (H_2O TFA 0,1% - ACN TFA 0,05%): Rt (хв); площа піка, %: 2,96 хв; 98,03%; 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, $J=9$ Гц), 7,51 (d, 1H, $J=9$ Гц), 7,37 (s, 1H), 7,13 (s, 1H); PX-MC: M/Z ESI: Rt (хв) 1,31 хв, 246,95 (M+1).

Приклад 6: 5-[4-(4-фтор-піперидин-1-іл)-піrido[3,2-d]піримідин-6-ілметилентіазолідин-4-он (Схема 2)

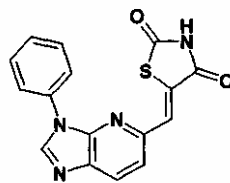


(6)

Вказану в заголовку сполуку одержували за загальною методикою, описаною для Прикладу 1, використовуючи роданін (замість тіазолідиндіону)

та Проміжну сполуку 2.1, 4-(4-фтор-піперидин-1-іл)-піrido[3,2-d]піримідин-6-карбальдегід. Після ліофілізації одержували калієву сіль 5-[4-(4-фтор-піперидин-1-іл)-піrido[3,2-d]піримідин-6-ілметилентіазолідин-4-ону (6) у вигляді оранжевої твердої речовини (чистота за даними PXBE 95,5%); формула: $C_{16}H_{13}FOS_2N_5 \cdot K$; 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ 1,89 (m, 4H), 4,42 (m, 4H), 5,00 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 8,07 (d, $J=9$ Гц, 2H), 8,52 (s, 1H); PXBE (H_2O TFA 0,1% - ACN TFA 0,05%): Rt (хв); площа піка, %: 2,37 хв; 95,54%; PX-MC: M/Z ESI: Rt (хв) 1,38 хв; 376,11 (M+1); 374,11 (M-1).

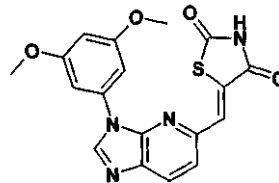
Приклад 7: (5Z)-5-[(3-феніл-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-іл)метилентіазолідин-2,4-діон (Схема 5)



(7)

Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-феніл-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбальдегіду (вихід 55%) за загальною методикою, описаною для Прикладу 1. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 mM водн. NaOAc): чистота 96%, $t_R=4,95$ хв. MC (ESI) m/z ($C_{16}H_{10}N_4O_2S$) 361,2 (M+K⁺, 100). 1H -ЯМР (JEOL 400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8,97 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,13 (d, 2H), 7,70-7,45 (m, 5H).

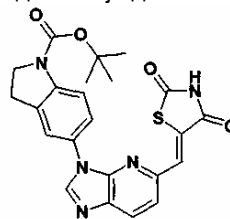
Приклад 8: Одержання (5Z)-5-[[3-(3,5-мметоксифеніл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-іл]метилентіазолідин-2,4-діону (Схема 5)



(8)

Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-(3,5-даметоксифеніл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбальдегіду (вихід 85%) за загальною методикою VI. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 mM водн. NaOAc): чистота 96%, $t_R=5,12$ хв ($t_{R(SM)}=7,26$ хв). 1H -ЯМР (JEOL 400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8,90 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,87 (s, 6H).

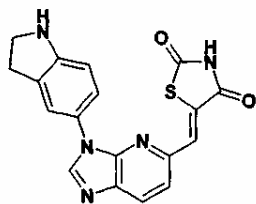
Приклад 9: Трет-бутил-5-{5-[(Z)-(2,4-діоксо-1,3-тіазолідин-5-іл)ден]-метил}-3H-імідазо[4,5-b]піридин-3-іл}індолін-1-карбоксилат (Схема 5)



(9)

Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил-5-(5-форміл-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-3-іл)індолін-1-карбоксилату (вихід 65%) за загальною методикою VI. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/0,1% TFA/H₂O): чистота 94%, *t_R*=6,50 хв (*t_{R(SM)}*=7,31 хв). ¹H-ЯМР (JEOL 400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,92 (br s, 0,5H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (br s, 0,5H), 7,58 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,06 (br t, 2H), 3,24 (t, 2H), 1,54 (s, 9H) млн⁻¹. MC (ESI) *m/z* (C₂₃H₂₀N₅O₄S) 464,1 (M+1, 100), 408,1 (60), система Finnegan LCQ.

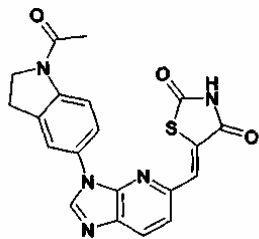
Приклад 10: (5Z)-5-[(3-(2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діон (Схема 5)



(10)

Суміш трет-бутил-5-{5-[(Z)-(2,4-діоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-3-іл}індолін-1-карбоксилату (35,0 мг, 75,5 ммоль) (Приклад 9), 4 М HCl у 1,4-діоксані (3 мл) та 2-пропанолі (1 мл) перемішували протягом 1,5 год при температурі навколишнього середовища. Суміш концентрували досуха, промивали водою та сушили у вакуумі, одержуючи 27,3 мг (вихід 89%) моногідрохлориду відповідного вільного аміну. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 98%, *t_R*=4,44 хв (*t_{R(SM)}*=6,23 хв). ¹H-ЯМР (JEOL 400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 3,97 (br s, 4H), 3,74 (t, 2H), 3,22 (t, 2H) млн⁻¹. MC (ESI) *m/z* (C₁₈H₁₃N₅O₂S) 364,1 (M+1, 100), 329,2 (21), система Finnegan LCQ.

Приклад 11: (5Z)-5-[(3-(1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діон (Схема 5)

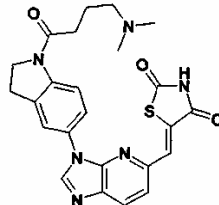


(11)

Вказану в заголовку сполуку одержували із 3-(1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-5-карбальдегіду (проміжна сполука 10.3) (вихід 55%) за загальною методикою VI. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100мМ водн. NaOAc): чистота 99%, *t_R*=4,46 хв (*t_{R(SM)}*=5,38 хв). ¹H-ЯМР (JEOL 400 МГц, DMSO-*d*₆, 65°C) δ 12,23 (br s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,22 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,23 (s, 3H) млн⁻¹. MC

(ESI) *m/z* (C₂₀H₁₅N₅O₃S) 406,3 (M+1, 100), система Finnegan LCQ.

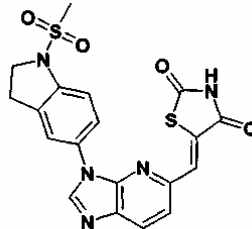
Приклад 12: (5Z)-5-[(3-[1-[4-(диметиламіно)бутаноїл]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діон



(12)

Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-[1-[4-(диметиламіно)бутаноїл]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-5-карбальдегіду (проміжна сполука 11.2) (вихід 78%) за загальною методикою VI. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 98%, *t_R*=4,14 хв (*t_{R(SM)}*=5,02 хв). ¹H-ЯМР (JEOL 400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (br s, 3H), 4,23 (t, 2H), 3,45 (br s, mH), 3,31 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,52 (s, 6H), 1,88 (m, 2H) млн⁻¹. MC (ESI) *m/z* (C₂₄H₂₄N₆O₃S) 477,1 (M+1, 100), 432,2 (49), 272,3 (19), 260,4 (21), система Finnegan LCQ.

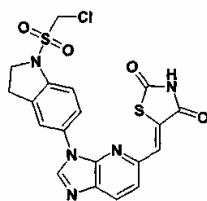
Приклад 13: (5Z)-5-[(3-[1-(метилсульфоніл)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діон (Схема 5)



(13)

Вказану в заголовку сполуку одержували із 3-[1-(метилсульфоніл)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-5-карбальдегіду (проміжна сполука 12.2) (вихід 62%) за загальною методикою VI. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 99%, *t_R*=4,80 хв (*t_{R(SM)}*=6,13 хв). ¹H-ЯМР (JEOL 400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,10 (s, 3H) млн⁻¹. MC (ESI) *m/z* (C₁₉H₁₅N₅O₄S₂) 442,1 (M+1, 100), 363,0 (27), 291,3 (22).

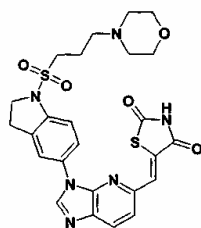
Приклад 14: Одержання (5Z)-5-[(3-[1-(хлорметил)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діону (Схема 5)



(14)

Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-{1-[(хлорметил)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбальдегіду (проміжна сполука 13.2) (вихід 60%) за загальною методикою VI. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 99%, $t_R=5,37$ хв ($t_{R(SM)}=7,03$ хв). ^1H -ЯМР (JEOL 400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,30 (t, 2H) млн $^{-1}$. МС (ESI) m/z ($\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}_2$) 477,0 ($M+1$, 100), система Finnegan LCQ.

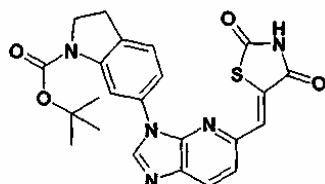
Приклад 15: (5Z)-5-[(3-{1-[(3-морфолін-4-ілпропіл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діон (Схема 5)



(15)

Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-{1-[(3-морфолін-4-ілпропіл)сульфоніл]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбальдегіду (вихід 39%) за загальною методикою VI. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100мМ водн. NaOAc): $t_R=5,50$ хв ($t_{R(SM)}=7,55$ хв). ^1H -ЯМР (JEOL 400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,50-3,20 (m, 12H), 2,18 (m, 2H) млн $^{-1}$. МС (ESI) m/z ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$) 454,0 (M , 10), система Finnegan LCQ.

Приклад 16: Трет-бутил-6-{5-[(Z)-(2,4-діоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)-метил]-3H-імідазо[4,5-b]піридин-3-іл}індолін-1-карбоксилат (Схема 5)

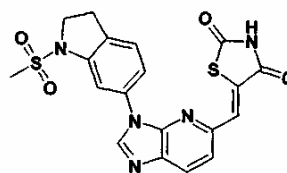


(16)

Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил-6-(5-форміл-3H-імідазо[4,5-b]піридин-3-іл)індолін-1-карбоксилату (вихід 22%) за загальною методикою VI. PXBE (протягом 10 хв 10-85%

MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 99%, $t_R=6,49$ хв ($t_{R(SM)}=8,61$ хв). ^1H -ЯМР (JEOL 400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,02 (br d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 1,45 (s, 9H) млн $^{-1}$. МС (ESI) m/z ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$) 464,0 ($M+1$, 100), 408,1 (42), система Finnegan LCQ.

Приклад 17: (5Z)-5-[(3-{1-(метилсульфоніл)-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діон (Схема 5)



(17)

Вказану в заголовку сполуку одержували із 3-{1-(метилсульфоніл)-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}-3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбальдегіду (вихід 29%) за загальною методикою VI. PXBE (протягом 10 хв 10-85% MeCN/100 мМ водн. NaOAc): чистота 99%, $t_R=4,68$ хв ($t_{R(SM)}=6,09$ хв). ^1H -ЯМР (JEOL 400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,65-7,50 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,15 (s, 3H) млн $^{-1}$. МС (ESI) m/z ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$) 442,0 ($M+1$, 100), 362,8 (21), система Finnegan LCQ.

Приклад 18: Біологічні випробування

Сполуки за цим винаходом можуть бути піддані описаним нижче випробуванням.

а) Випробування ліпідкінази PI3K при високій пропускній здатності (випробування зв'язування):

Ефективність сполук за цим винаходом при інгібуванні фосфорилювання ліпідів, індукованого PI3K, можна визначити при описаному нижче випробуванні зв'язування.

Це випробування поєднує технологію випробування спорідненості зі сцинтиляційним детектуванням (SPA, методика фірми Amersham) з використанням здатності неоміцину (полікатіонного антибіотика) зв'язувати фосфоліпіди з високою спорідненістю та специфічністю. Випробування методом SPA базується на властивостях слабо випромінюючих ізотопів (наприклад, ^3H , ^{125}I , ^{33}P). Покриття гранул для SPA неоміцином забезпечує детектування фосфорилюваних ліпідних субстратів після інкубування з рекомбінантною PI3K та радіоактивним АТФ в одній і тій самій лунці шляхом захоплення радіоактивних фосфоліпідів гранулами для SPA внаслідок їх специфічного зв'язування з неоміцином.

У 384 лунки планшета МТР, кожна з яких містить 5 мкл випробовуваної сполуки Формули (I) (розчиненої у 6% ДМСО; концентрації у мкМ випробовуваної сполуки 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,001), додають перелічені нижче компоненти для випробування: 1) 5 мкл (58 нг) рекомбінантної людської GST-PI3K γ (у 40 мМ Hepes, pH 7,4, 1 мМ DTT та 5% етиленгліколі), 2) 10 мкл ліпідних міцел і 3) 10 мкл кіназного буфера (^{33}P)-АТФ, 45 мкМ/60 нКі, 30 мМ MgCl_2 , 1 мМ DTT, 1 мМ β -гліцерофосфату, 100 мкМ Na_3VO_4 , 0,3% Na-

холату, у 40 мМ Hepes, pH 7,4). Після інкубування при кімнатній температурі протягом 180 хв при слабкому перемішуванні реакцію припиняють додаванням 60 мкл розчину, який містить 100 мкг покритих неоміцином гранул PVT SPA у PBS, що містить 10 мМ АТФ та 5 мМ EDTA. Пробу додатково інкубують при кімнатній температурі протягом 60 хв при слабкому перемішуванні для забезпечення зв'язування фосфоліпідів із покритими неоміцином гранулами SPA. Після осадження покритих неоміцином гранул PVT SPA шляхом центрифугування протягом 5 хв при 1500хg, радіоактивний PtdIns(3)P кількісно визначають шляхом підрахунку сцинтиляцій на лічильнику для планшетів Wallac MicroBeta™.

Значення, вказані нижче у Таблиці I, стосуються IC₅₀ (нМ) відносно PI3Kγ, тобто кількостей, необхідних для досягнення 50% інгібування згаданої мішені. Ці дані свідчать про значну інгібувальну ефективність тіазолових сполук відносно PI3Kγ.

Приклади характеристик інгібувальної активності сполук за цим винаходом подано нижче у таблиці I.

Таблиця I. Значення IC₅₀ похідних тіазолу відносно PI3Kγ

| Приклад № | IC ₅₀ для PI3Kγ, (нМ) |
|-----------|----------------------------------|
| 1 | 4 |
| 3 | 6 |
| 4 | 20 |
| 5 | 35 |
| 6 | 2 |
| 8 | 10 |
| 12 | 7 |
| 15 | 20 |

б) Імуноферментний твердофазовий аналіз (ELISA) на клітинній основі для моніторингу інгібування PI3K:

Ефективність сполук за цим винаходом при інгібуванні індукованого PI3K фосфорилювання Akt/PKB можна визначити шляхом описаного нижче випробування на клітинній основі.

Вимірювання фосфорилювання Akt/PKB у макрофагах після стимуляції комплементом 5а

Raw 264: Макрофаги лінії Raw 264-7 (культивовані в середовищі DMEM-F12, яке містило 10% сироватки плоду корови та антибіотики) висівають у кількості 20000 клітин на лунку на 96-лунковий планшет MTP за 24 год до стимулювання клітин. Перед стимуляцією клітини витримують у відсутності середовища протягом 2 год, обробляють інгібіторами протягом 20 хв, а потім стимулюють 50 нМ комплементу 5а протягом 5 хв. Після стиму-

ляції клітини фіксують у 4% розчині формальдегіду протягом 20 хв і промивають тричі PBS, який містить 1% Triton X-100 (PBS/Triton). Ендогенну пероксидазу блокують шляхом 20-хвилинного інкубування у розчині 0,6% H₂O₂ та 0,1% азиду натрію у PBS/Triton і тричі промивають PBS/Triton. Потім клітини блокують шляхом 60-хвилинного інкубування з 10% сироватки плоду корови у PBS/Triton. Потім фосфорилюваний Akt/PKB виявляють шляхом інкубування протягом ночі при 4°C з першим антитілом (клітинним сигнальним антифосфосерином 473 Akt IHC), розведеним у 800 разів у PBS/Triton, який містить 5% бичачого сироваткового альбуміну (BSA). Після промивання тричі PBS/Triton, клітини інкубують протягом 60 хв із козячим антитілом проти кролика, кон'югованим з пероксидазою (розведення 1/400 у PBS/Triton із домішкою 5% BSA), тричі промивають PBS/Triton та двічі PBS і додатково інкубують у 100 мкл розчину субстратного реагента (R&D) протягом 20 хв. Реакцію припиняють додаванням 50 мкл 1 М H₂SO₄, і вимірюють оптичне поглинання на довжині хвилі 450 нм.

Значення, вказані нижче у Таблиці II, характеризують відносну ефективність інгібування фосфоритування АКТ (у відсотках до базового рівня). Ці дані свідчать про помітний вплив тіазолових сполук на активацію фосфоритування АКТ у макрофагах.

Приклади характеристик інгібувальної активності сполук за цим винаходом подано нижче у таблиці II.

Таблиця II.
Значення клітинах IC₅₀ похідних тіазолу при випробуваннях на клітинах

| Приклад № | Випробування на клітинах (P-Akt, ELISA) IC ₅₀ [мМ] |
|-----------|---|
| 1 | <10 |
| 3 | <10 |

Приклад 19: Модель індукованого тіогліколятом поповнення лейкоцитів у клітинах очеревинної порожнини

Ефективність in vivo сполук за цим винаходом при інгібуванні міграції лейкоцитів після внутрішньоочеревинного провокування тіогліколятом можна визначити за допомогою описаного нижче випробування.

Методика експерименту:

Самок мишей лінії С3Н у віці 8-10 тижнів витримують без доступу до корму протягом 18 год. За 15 хв до внутрішньоочеревинного впорскування тіогліколяту (1,5%, 40 мл/кг), мишам вводять перорально піридинметилен-тіазолідиндіони формули (I). Контрольні тварини одержують карбоксиметилцелюлозу (СМС) у Tween як носії (10 мл/кг). Потім мишей умертвляють шляхом інгаляції CO₂, і черевну порожнину промивають двічі 5 мл охолодженого льодом PBS з 1 мМ EDTA. Промивання здійснюють через 4 год або через 48 год після

провокування тіогліколятом для визначення поповнення відповідно нейтрофілів або макрофагів. Білі кров'яні тільця (нейтрофіли, лімфоцити або макрофаги) підраховують, застосовуючи лічильник Beckman Coulter® A^CT 5difⁱ™. Як порівняльний лікарський засіб застосовують дексаметазон.

Приклад 20: Приготування лікарських форм

Лікарська форма 1 - Таблетки

Сполуку Формули (I) змішують у вигляді сухого порошку із сухим желатином як в'язучим у масовому співвідношенні приблизно 1:2. Як змащувальну речовину додають незначну кількість стеарату магнію. Цю суміш формують у 240-270 мг таблетки (80-90 мг активної сполуки піридинметиленазолідинону на одну таблетку) на таблетувальному пресі.

Лікарська форма 2 - Капсули

Сполуку Формули (I) змішують у вигляді сухого порошку із крохмалем як розріджувачем у масовому співвідношенні приблизно 1:1. Цю суміш уміщують у 250 мг капсули (125 мг активної сполуки піридинметиленазолідинону на одну капсулу).

Лікарська форма 3 - Рідина

Сполуку Формули (I) (1250 мг), сахарозу (1,75 г) та ксантанову камедь (4 мг) перемішують, пропускають через сито 10 меш за стандартом США (розмір отворів 2 мм), після чого змішують із попередньо виготовленим розчином мікрокристалічної целюлози та натрійкарбоксиметилцелюлози (11:89, 50 мг) у воді. Бензоат натрію (10 мг), смакову домішку й барвник розводять водою та додають при перемішуванні. Потім додають достатню кількість води для одержання загального об'єму 5 мл.

Лікарська форма 4 - Таблетки

Сполуку Формули (I) змішують у вигляді сухого порошку із сухим желатином як в'язучим у масовому співвідношенні приблизно 1:2. Як змащувальну речовину додають незначну кількість стеарату магнію. Цю суміш формують у таблетки масою 450-900 мг (150-300 мг активної сполуки піридинметиленазолідинону) на таблетувальному пресі.

Лікарська форма 5 - Ін'єкційний розчин

Сполуку Формули (I) розчиняють у буферованому стерильному сольовому придатному для ін'єкцій водному середовищі у концентрації приблизно 5 мг/мл.