



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92355 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 239/48 (2006.01)

A61K 31/505

A61P 35/00

A61P 31/00

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

(54) 2,4-ДІАМІНОПІРИМІДИНИ ЯК ІНГІБІТОРИ AURORA

1

2

(21) а200800924

(22) 30.06.2006

(24) 25.10.2010

(86) РСТ/ЕР2006/063736, 30.06.2006

(31) 05106007.7

(32) 01.07.2005

(33) ЕР

(46) 25.10.2010, Бюл.№ 20, 2010 р.

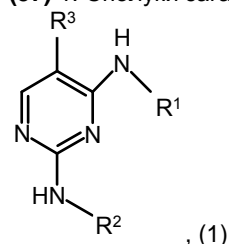
(72) ЦАН ШТЕФАН КАРЛ, DE/AT, БЬОМЕЛЬТ ГВІДО, DE/AT, МАНТОУЛІДІС АНДРЕАС, DE/AT, РАЙЗЕР УЛЬРІХ, DE/AT, ТРЕУ МАТТІАС, AT, ГУЕРТЛЕР УЛЬРІХ, DE/AT, ШООП АНДРЕАС, DE, ЗОЛЬКА ФЛАВІО, CH/AT, ТОНТШ-ГРУНТ УЛЬРІКЕ, AT, БРЮКНЕР РАЛЬФ, DE/AT, РАЙТЕР ШАРЛОТТЕ, AT, ХЕРФУРТ ЛАРС, DE, КРЕМЕР ОЛІВЕР, DE/AT, ШТАДТМЮЛЛЕР ХАЙНЦ, DE/AT, ЕНГЕЛЬХАРДТ ХАРАЛЬД, DE/AT

(73) БЬОРИНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ, DE

(56) WO 02096888 A

WO 03032997 A

(57) 1. Сполуки загальної формули (1)



у якій

R<sup>1</sup> означає групу, заміщену за допомогою R<sup>5</sup> і необов'язково за допомогою одного або більшої кількості R<sup>4</sup>, вибраних з групи, що включає C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл і 3-8-членний гетероциклоалкіл;R<sup>2</sup> означає групу, необов'язково заміщену за допомогою одного або більшої кількості R<sup>4</sup>, вибраних з групи, що включає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-арил і 5-12-членний гетероарил;R<sup>3</sup> означає групу, вибрану з групи, що включає водень, галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеноалкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub>-циклоалкіл і C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>-арилалкіл;R<sup>4</sup> означає групу, вибрану з групи, що включає R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> і R<sup>a</sup>, заміщену за допомогою одного або більшої кількості однакових або різних R<sup>c</sup> і/або R<sup>b</sup>;R<sup>5</sup> означає групу, вибрану з групи, що включає -C(O)R<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>c</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)OR<sup>c</sup> і -N(R<sup>f</sup>)C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>;всі R<sup>a</sup> незалежно один від одного вибрані з групи, що включає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub>-циклоалкілалкіл, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил, C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>-арилалкіл, 2-6-членний гетероалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл, 5-12-членний гетероарил і 6-18-членний гетероарилалкіл;всі R<sup>b</sup> означають відповідну групу і всі незалежно один від одного вибрано з групи, що включає =O, -OR<sup>c</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галогеноалкоксигрупу, -OCF<sub>3</sub>, =S, -SR<sup>c</sup>, =NR<sup>c</sup>, =NOR<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, галоген, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>c</sup>, -S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -C(O)OR<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -CN(R<sup>f</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -CN(OH)R<sup>c</sup>, -CN(OH)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -OC(O)OR<sup>c</sup>, -OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OCN(R<sup>f</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>c</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(S)R<sup>c</sup>, -N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)OR<sup>c</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -[N(R<sup>f</sup>)C(O)]<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -N[C(O)]<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -N[C(O)]<sub>2</sub>OR<sup>c</sup>, -[N(R<sup>f</sup>)C(O)]<sub>2</sub>OR<sup>c</sup> і -N(R<sup>f</sup>)CN(R<sup>f</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>;всі R<sup>c</sup> незалежно один від одного означають водень або групу, необов'язково заміщену за допомогою одного або більшої кількості однакових або різних R<sup>d</sup> і/або R<sup>e</sup>, вибраних з групи, що включає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>4</sub>-C<sub>11</sub>-циклоалкілалкіл, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил, C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>-арилалкіл, 2-6-членний гетероалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл, 5-12-членний гетероарил і 6-18-членний гетероарилалкіл;всі R<sup>d</sup> незалежно один від одного означають водень або групу, необов'язково заміщену за допомогою одного або більшої кількості однакових або різних R<sup>e</sup> і/або R<sup>f</sup>, вибраних з групи, що включає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл, C<sub>4</sub>-C<sub>11</sub>-циклоалкілалкіл, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил, C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>-арилалкіл, 2-6-членний гетероалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл, 5-12-

(13) C2

(11) 92355

(19) UA

членний гетероарил і 6-18-членний гетероарилалкіл;

всі  $R^e$  означають відповідну групу і всі незалежно один від одного вибрано з групи, що включає  $=O$ ,  $-OR^f$ ,  $C_1-C_3$ -галогеноалкоксигрупу,  $-OCF_3$ ,  $=S$ ,  $-SR^f$ ,  $=NR^f$ ,  $=NOR^f$ ,  $-NR^fR^f$ , галоген,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NC$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)R^f$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-S(O)_2OR^f$ ,  $-S(O)NR^fR^f$ ,  $-S(O)_2NR^fR^f$ ,  $-OS(O)R^f$ ,  $-OS(O)_2R^f$ ,  $-OS(O)_2OR^f$ ,  $-OS(O)_2NR^fR^f$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-C(O)OR^f$ ,  $-C(O)NR^fR^f$ ,  $-CN(R^g)NR^fR^f$ ,  $-CN(OH)R^f$ ,  $-C(NO)NR^fR^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-OC(O)OR^f$ ,  $-OC(O)NR^fR^f$ ,  $-OCN(R^g)NR^fR^f$ ,  $-N(R^g)C(O)R^f$ ,  $-N(R^g)C(S)R^f$ ,  $-N(R^g)S(O)_2R^f$ ,  $-N(R^g)C(O)OR^f$ ,  $-N(R^g)C(O)NR^fR^f$  і  $-N(R^g)CN(R^f)NR^fR^f$ ;

всі  $R^f$  незалежно один від одного означають водень або групу, необов'язково заміщену за допомогою одного або більшої кількості однакових або різних  $R^g$ , вибраних з групи, що включає  $C_1-C_6$ -алкіл,  $C_3-C_8$ -циклоалкіл,  $C_4-C_{11}$ -циклоалкілалкіл,  $C_6-C_{10}$ -арил,  $C_7-C_{16}$ -арилалкіл, 2-6-членний гетероалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл, 5-12-членний гетероарил і 6-18-членний гетероарилалкіл;

всі  $R^g$  незалежно один від одного означають водень,  $C_1-C_6$ -алкіл,  $C_3-C_8$ -циклоалкіл,  $C_4-C_{11}$ -циклоалкілалкіл,  $C_6-C_{10}$ -арил,  $C_7-C_{16}$ -арилалкіл, 2-6-членний гетероалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, 4-14-членний гетероциклоалкіл, 5-12-членний гетероарил і 6-18-членний гетероарилалкіл, необов'язково у вигляді їх таутомерів, рацематів, енантіомерів, діастереоізомерів і сумішей і необов'язково їх фармакологічно прийнятних солей приєднання.

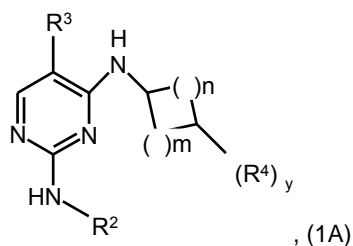
2. Сполуки за п. 1, в яких  $R^3$  означає групу, вибрану з групи, що включає галоген і  $C_1-C_4$ -галогеноалкіл.

3. Сполуки за п. 2, в яких  $R^3$  означає  $-CF_3$ .

4. Сполуки за будь-яким з пп. 1-3, в яких  $R^2$  означає  $C_6-C_{10}$ -арил або 5-12-членний гетероарил, необов'язково заміщений за допомогою одного або більшої кількості  $R^4$ .

5. Сполуки за п. 4, в яких  $R^2$  означає феніл, необов'язково заміщений за допомогою одного або більшої кількості  $R^4$ .

6. Сполуки за п. 1 загальної формули (1A)



у якій

$n$  дорівнює 0 або 1, і

$m$  дорівнює 1-5, і

$y$  дорівнює 0-6 і решта груп є такими, як визначено вище в даному винаході.

7. Сполуки за п. 6, в яких  $R^3$  означає групу, вибрану з групи, що включає галоген і  $C_1-C_4$ -галогеноалкіл.

8. Сполуки за п. 7, в яких  $R^3$  означає  $CF_3$ .

9. Сполуки за п. 6-8, в яких  $R^2$  означає  $C_6-C_{10}$ -арил або 5-12-членний гетероарил, необов'язково заміщений за допомогою одного або більшої кількості  $R^4$ .

10. Сполуки за будь-яким з пп. 6-9, в яких  $R^2$  означає феніл, необов'язково заміщений за допомогою одного або більшої кількості  $R^4$ .

11. Сполуки або їх фармацевтично активні солі за будь-яким з пп. 1-10, призначені для застосування як фармацевтичної композиції.

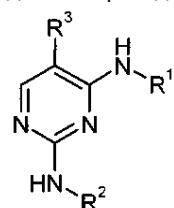
12. Сполуки або їх фармацевтично активні солі за будь-яким з пп. 1-10, призначені для приготування фармацевтичної композиції, що має антипроліферативну активність.

13. Фармацевтичний препарат, що містить як активну речовину одну або більшу кількість сполук загальної формули (1) або (1A) за одним з пп. 1-10 або їх фізіологічно прийнятні солі необов'язково спільно із звичайними інертними наповнювачами і/або носіями.

14. Застосування сполук загальної формули (1) або (1A) за будь-яким з пп. 1-10 для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування і/або попередження раку, інфекцій, запальних і аутоімунних захворювань.

15. Фармацевтичний препарат, що містить сполуку загальної формули (1) або (1A) за будь-яким з пп. 1-10 і щонайменше одну іншу цитостатичну або цитотоксичну активну речовину, що не описується формулою (1) або (1A), необов'язково у вигляді їх таутомерів, рацематів, енантіомерів, діастереоізомерів і сумішей і необов'язково їх фармакологічно прийнятних солей приєднання.

Дійсний винахід відноситься до нових 2,4-діамінопіримідинів загальної формули (1)



у якій групи  $R^1$  -  $R^3$  володіють значеннями, вказаними у формулі винаходу і описі, до їх ізомерів, до способів отримання цих піримідинів і до їх застосування як фармацевтичних композицій.

Пухлинні клітини повністю або частково не піддаються регулюванню і управлінню організмом і характеризуються неконтрольованим ростом. Це обумовлено, з одного боку, втратою регуляторних білків, таких як, наприклад, Rb, p16, p21 і p53, а з

іншого боку, активацією так званих прискорювачів клітинного циклу, циклін-залежних кіназ.

Дослідження на модельних мікроорганізмах, таких як *Schizosaccharomyces pombe*, *Drosophila melanogaster* або *Xenopus*, а також дослідження на клітинах людини показали, що перехід від фази G2 до мітозу регулюється CDK1/циклін В кіназою (Nurse, 1990). Ця кіназа, яка також відома, як "чинник стимулювання мітозу" (ЧСМ) фосфорилує і регулює безліч білків, таких як, наприклад, ядерні пластинки, кінезиноподібні рухові білки, конденсини і матриксні білки Гольджі, які відіграють важливу роль в руйнуванні оболонки ядра, в розділенні центросом, структурі апарату мітотичного веретена, конденсації хромосом і руйнуванні апарату Гольджі (Nigg, 2001). Дія на пухлинні клітини людини інгібіторами CDK1/цикліну В, такими як, наприклад, бутиролактон, приводить до зупинки фази G2/M і подальшого апоптозу (Nishio та ін., 1996).

На додаток до циклін-залежних кіназ так звані polo-подібні серин/треонінкінази (PLK-1, PLK-2, PLK-3 і PLK-4) відіграють важливу роль в регуляції клітинного циклу еукаріотів. Зокрема, виявлено, що PLK-1 відіграє головну роль в регуляції фази мітозу. PLK-1 забезпечує дозрівання центросом, активацію фосфатази Cdc25C, а також активацію стимулюючого анафазу комплексу (Glover та ін., 1998, Qian та ін., 2001). Ін'єкція антитіл PLK-1 приводить до зупинки G2 у незмінених клітин, а для пухлинних клітин відбувається зупинка під час фази мітозу (Lane та Nigg, 1996).

Крім того, зупинка на фазі G2/M також може бути ініційована інгібуванням спеціальних рухових білків, так званих кінезинів, таких як, наприклад, Eg5 (Mayer та ін., 1999), або агентами, що стабілізують або дестабілізують мікотрубочки (наприклад, колхіцином, таксоллом, етопозидом, вінбластином, вінкрістином) (Schiff та Horwitz, 1980).

Кінази Ser/Thr групи Aurora регулюють різні процеси ділення клітин. До них відносяться конденсація хромосом, динаміка веретена, взаємодії кінетохор-мікотрубочка, орієнтування хромосом, вирівнювання метафазної пластинки і цитокінез (Meraldi та ін., 2004; Carmena та Earnshaw, 2003; Andrews та ін., 2003). Для ссавців описано три представники цієї групи - Aurora A, B і C. Кінази Aurora типу A і B також містяться в *Caenorhabditis elegans* і *Drosophila melanogaster*, тоді як дріжджі містять тільки один ген Aurora, відомий під назвою IPL1 (у *S. cerevisiae*), або ARK1 (у *S. pombe*). Всі білки Aurora володіють схожою загальною структурою, яка включає різні N-кінці, центральну кіназну область, що добре зберігається, і коротку C-кінцеву ділянку. Не дивлячись на схожість послідовностей кінази групи Aurora характеризуються різним розташуванням усередині клітин, що обумовлене спеціалізованими функціями.

Таким чином, Aurora A повинна в інтерфазі виявлятися в центросомах, а під час мітозу - і в центросомах, і в мікотрубочці веретена поблизу від полюсів. Відповідно до цього - як підтверджено за допомогою експериментів з інтерференції РНК - Aurora A важлива для входження у фазу мітозу, оскільки дозрівання і відділення центросом не мо-

же відбуватися за відсутності Aurora A. Є різні активатори Aurora A, такі як, наприклад, TPX2, Ajuba та інгібітор протеїнфосфатази-2. TPX2, мабуть, забезпечує належну за часом і простором активацію Aurora A на мікотрубочках веретена поблизу полюса (Hirota та ін., 2003; Bayliss та ін., 2003; Eysers та Mailer, 2004; Kufer та ін., 2002; Satinover та ін., 2004).

Aurora B на початку профазі зв'язується з хромосомами, що конденсуються, в метафазі розташовується на центросомах, потім переміщається в центральну зону центрального веретена і на закінчення під час цитокінезу накопичується в так званому флемінговому, або центральному тільці, у вузькій області між дочірніми клітинами. Ці характерні просторові зміни під час мітозу виправдовують введення для Aurora B назву: білок-"пасажир хромосоми". Відомі щонайменше три інших білка-"пасажирів хромосоми", які утворюють комплекс з Aurora B. Ними є INCENP (внутрішній центромерний білок), сурвівін і бореалін (Andrews та ін., 2003; Carmena та Earnshaw, 2003; Meraldi та ін., 2004). Важливий центр взаємодії між Aurora B і цим комплексом утворює C-кінець білка INCENP, так званий "IN-box". "IN-box" є ділянкою INCENP, що найкраще зберігається. Він зв'язується з Aurora B і активує її і фосфорилується цією кіназою (Adams та ін., 2000; Bishop та Schumacher, 2002; Kaitna та ін., 2000; Bolton та ін., 2002; Honda та ін., 2003).

Aurora C є найменш вивченим представником групи Aurora. Aurora C також зв'язується з INCENP і поводить, як білок-"пасажир хромосоми", хоча вона характеризується найбільшими рівнями експресування після Aurora B. Aurora C, мабуть, здатна виконувати додаткові в порівнянні з Aurora B функції, так, наприклад, збіднені поліядерним фенотипом Aurora B клітини можуть бути нормалізовані шляхом експресування Aurora C (Sasai та ін., 2004; Li та ін., 2004).

Aurora B фосфорилує гістон H<sub>3</sub> по залишках Ser10 і Ser28. Хоча фосфорилування збігається з моментом конденсації хромосом, ефект цього явища виявляється тільки на пізнішій стадії клітинного циклу. Це підтверджується тим фактом, що гістон H<sub>3</sub> концентрується в мітотичних хромосомах з фосфорильованим Ser10 і тричі метилованим Lys9 гетерохроматином поблизу від центромеру. Таким чином, модифікований гістон H<sub>3</sub> попереджає зв'язування білка 1 гетерохроматину (HP1) і дозволяє комплексу білок-"пасажир хромосоми" доступ до центромерних кінетохорних регіонів (Hirota T. та ін., Manuscript in Preparation).

Одна функція Aurora B, яка стала очевидною при інгібуванні Aurora B, є комбінуванням різних білків на кінетохорі під час метафазі. (Ditchfield та ін., 2003; Hauf та ін., 2003; Murata-Hori та Wang, 2002; Vigneron та ін., 2004). Aurora B відіграє головну роль в проходженні сигналу, який виявляє і коректує синтетичні (дефектні, оскільки вони починаються тільки з одного полюсу веретена) приєднання мікотрубочок до кінетохору. (Andrews та ін., 2003; Carmena та Earnshaw, 2003; Meraldi та ін., 2004). Якщо цей стан приєднання не скоректований, то відбуваються помилки при сегрегації хро-

мосом. Опосередковане Aurora B фосфорилування деполімерази MCAK мікротрубочок пов'язане з цим механізмом корекції. (Gorbsky, 2004).

Aurora B також фосфорилує білки, які важливі для утворення реплікативної форми і цитогенезу, такі як, наприклад, MgcRacGAP, регулюючий сприйняття світла ланцюг міозину II, віментин, десмін, GFAP (гліальний фібрилярний кислий білок), а також кінезини MKLP1 і MKLP2, з яких MKLP2 імовірно забезпечує завершення перенесення комплексу білок-"пасажир хромосоми" від кінетохорів в центральну зону (Gruneberg та ін., 2004).

Унаслідок різних функцій Aurora B в клітинному циклі виявилось несподіваним встановлення того, що інгібування Aurora B в пухлинних клітинах приводить не до зупинки мітозу, а до продовження клітинного циклу без цитокінезу (Hauf та ін., 2003). Унаслідок накопичення синтетичних приєднань мікротрубочка-кінетохор і тому помилкових сегрегацій хромосом протікає масове поліпліддя, що в результаті приводить до апоптозу. Навіть одночасне інгібування Aurora A не може вплинути на цей фенотип (Keen та Taylor, 2004).

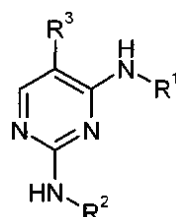
Спочатку переважно приводили вказівки на онкогенну активність Aurora A (наприклад, перетворення мишачих фібробластів після надекспресування), тоді як для Aurora B такі вказівки були тільки непрямыми (Zhou та ін., 1998; Bischoff та ін., 1998; Katayama та ін., 1999). Положення змінилися після виявлення того, що надекспресування Aurora B в ембріональних клітинах хом'яка та їх застосування в експериментах з ксенотрансплантатами безпосередньо збільшує частоту, розмір та інвазивність пухлин. Відповідні пухлини характеризуються хромосомною нестабільністю і посиленням фосфорилуванням гістону H<sub>3</sub> по Ser10 (Ota та ін., 2002). Ці результати підкреслюють важливість Aurora B в генезі пухлини.

Загальновідомо, що піримідини є інгібіторами кіназ. Так, наприклад, в заявках WO 02/096888 і WO 03/032997 заміщені піримідини, що містять неароматичну групу в положенні 4, описані, як активні компоненти, що надають протиракову дію.

Завданням дійсного винаходу є виявлення нових активних речовин, які можна застосовувати для попередження і/або лікування захворювань, що характеризуються надмірною або аномальною проліферацією клітин.

Згідно винаходу несподівано було встановлено, що сполуки загальної формули (1), в якій групи R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> є такими, як визначено нижче в дійсному винаході, діють, як інгібітори специфічних кіназ клітинного циклу. Таким чином, сполуки, пропонувані в дійсному винаході, можна застосовувати, наприклад, для лікування захворювань, що пов'язані з активністю специфічних кіназ клітинного циклу і характеризуються надмірною або аномальною проліферацією клітин.

Дійсний винахід відноситься до сполук загальної формули (1)



(1)

у якій

R<sup>1</sup> означає групу, заміщену за допомогою R<sup>5</sup> і необов'язково за допомогою одного або більшої кількості R<sup>4</sup>, вибраних з групи, що включає C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл і 3-8-членний гетероциклоалкіл;

R<sup>2</sup> означає групу, необов'язково заміщену за допомогою одного або більшої кількості R<sup>4</sup>, вибраних з групи, що включає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-арил і 5-12-членний гетероарил;

R<sup>3</sup> означає групу, вибрану з групи, що включає водень, галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеноалкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub>-циклоалкілалкіл і C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>-арилалкіл;

R<sup>4</sup> означає групу, вибрану з групи, що включає R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> і R<sup>c</sup>, заміщену за допомогою одного або більшої кількості однакових або різних R<sup>c</sup> і/або R<sup>b</sup>;

R<sup>5</sup> означає відповідну групу, вибрану з групи, що включає -C(O)R<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>c</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)OR<sup>c</sup>, і -N(R<sup>f</sup>)C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>;

всі R<sup>a</sup> незалежно один від одного вибрані з групи, що включає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub>-циклоалкілалкіл, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил, C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>-арилалкіл, 2-6-членний гетероалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл, 5-12-членний гетероарил і 6-18-членний гетероарилалкіл;

всі R<sup>b</sup> означають відповідну групу і в кожному випадку незалежно один від одного вибрані з групи, що включає =O, -OR<sup>c</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галогеноалкоксигрупу, -OCF<sub>3</sub>, =S, -SR<sup>c</sup>, =NR<sup>c</sup>, =NOR<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, галоген, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>c</sup>, -S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -C(O)OR<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -CN(R<sup>f</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -CN(OH)R<sup>c</sup>, -CN(OH)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -OC(O)OR<sup>c</sup>, -OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OCN(R<sup>f</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>c</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(S)R<sup>c</sup>, -N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)OR<sup>c</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -[N(R<sup>f</sup>)C(O)]<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -N[C(O)]<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -N[C(O)]<sub>2</sub>OR<sup>c</sup>, -[N(R<sup>f</sup>)C(O)]<sub>2</sub>OR<sup>c</sup> і -N(R<sup>f</sup>)CN(R<sup>f</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>;

всі R<sup>c</sup> незалежно один від одного означають водень або групу, необов'язково заміщену за допомогою одного або більшої кількості однакових або різних R<sup>d</sup> і/або R<sup>e</sup>, вибраних з групи, що включає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>4</sub>-C<sub>11</sub>-циклоалкілалкіл, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил, C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>-арилалкіл, 2-6-членний гетероалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл, 5-12-членний гетероарил і 6-18-членний гетероарилалкіл;

всі R<sup>d</sup> незалежно один від одного означають водень або групу, необов'язково заміщену за допомогою одного або більшої кількості однакових або різних R<sup>e</sup> і/або R<sup>f</sup>, вибраних з групи, що включає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл, C<sub>4</sub>-C<sub>11</sub>-

циклоалкілалкіл, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил, C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>-арилалкіл, 2-6-членний гетероалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл, 5-12-членний гетероарил і 6-18-членний гетероарилалкіл;

всі R<sup>e</sup> означають відповідну групу, і всі незалежно один від одного вибрано з групи, що включає =O, -OR<sup>f</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галогеноалкоксигрупу, -OCF<sub>3</sub>, =S, -SR<sup>f</sup>, =NR<sup>f</sup>, =NOR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, галоген, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>f</sup>, -S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -OS(O)R<sup>f</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>f</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -C(O)OR<sup>f</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -CN(R<sup>g</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -CN(OH)R<sup>f</sup>, -C(NOH)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)OR<sup>f</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -OCN(R<sup>g</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -N(R<sup>g</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -N(R<sup>g</sup>)C(S)R<sup>f</sup>, -N(R<sup>g</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -N(R<sup>g</sup>)C(O)OR<sup>f</sup>, -N(R<sup>g</sup>)C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup> і -N(R<sup>g</sup>)CN(R<sup>f</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>;

всі R<sup>f</sup> незалежно один від одного означають водень або групу, необов'язково заміщену за допомогою одного або більшої кількості однакових або різних R<sup>g</sup>, вибраних з групи, що включає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл, C<sub>4</sub>-C<sub>11</sub>-циклоалкілалкіл, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил, C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>-арилалкіл, 2-6-членний гетероалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл, 5-12-членний гетероарил і 6-18-членний гетероарилалкіл;

всі R<sup>g</sup> незалежно один від одного означають водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл, C<sub>4</sub>-C<sub>11</sub>-циклоалкілалкіл, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил, C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>-арилалкіл, 2-6-членний гетероалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, 4-14-членний гетероциклоалкіл, 5-12-членний гетероарил і 6-18-членний гетероарилалкіл, необов'язково у вигляді їх таутомерів, рацематів, енантіомерів, діастереоізомерів і сумішей, і необов'язково їх фармакологічно прийнятних солей приєднання.

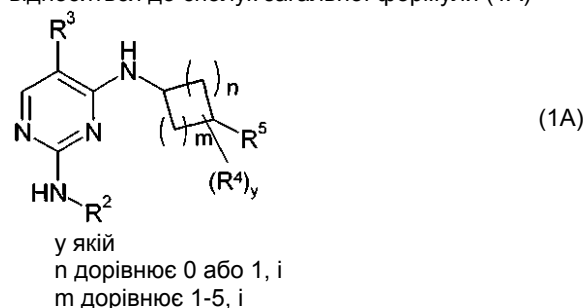
В одному варіанті здійснення дійсний винахід відноситься до сполук загальної формули (1), в якій R<sup>3</sup> означає групу, вибрану з групи, що включає галоген і C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеноалкіл.

В іншому варіанті здійснення дійсний винахід відноситься до сполук загальної формули (1), в якій R<sup>3</sup> означає -CF<sub>3</sub>.

В іншому варіанті здійснення дійсний винахід відноситься до сполук загальної формули (1), в якій R<sup>2</sup> означає C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил або 5-12-членний гетероарил, необов'язково заміщений за допомогою одного або більшої кількості R<sup>4</sup>.

В іншому варіанті здійснення дійсний винахід відноситься до сполук загальної формули (1), в якій R<sup>2</sup> означає феніл, необов'язково заміщений за допомогою одного або більшої кількості R<sup>4</sup>.

В іншому варіанті здійснення дійсний винахід відноситься до сполук загальної формули (1A)



у рівне 0-6, і решта груп є такими, як визначено вище в дійсному винаході.

В іншому варіанті здійснення дійсний винахід відноситься до сполук загальної формули (1A), в якій R<sup>3</sup> означає групу, вибрану з групи, що включає галоген і C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеноалкіл.

В іншому варіанті здійснення дійсний винахід відноситься до сполук 5 загальної формули (1A), в якій R<sup>3</sup> означає CF<sub>3</sub>.

В іншому варіанті здійснення дійсний винахід відноситься до сполук загальної формули (1A), в якій R<sup>2</sup> означає C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил або 5-12-членний гетероарил, необов'язково заміщений за допомогою одного або більшої кількості R<sup>4</sup>.

В іншому варіанті здійснення дійсний винахід відноситься до сполук 0 загальної формули (1A), в якій R<sup>2</sup> означає феніл, необов'язково заміщений за допомогою одного або більшої кількості R<sup>4</sup>.

В іншому варіанті здійснення дійсний винахід відноситься до сполук або їх фармацевтично активних солей загальної формули (1) або (1A), призначених для застосування в якості фармацевтичних композицій.

В іншому варіанті здійснення дійсний винахід відноситься до сполук або їх фармацевтично активних солей загальної формули (1) або (1A), призначених для приготування фармацевтичної композиції, що володіє антипроліферативною активністю.

В іншому варіанті здійснення дійсний винахід відноситься до 0 фармацевтичних препаратів, що містять як активну речовину одну або більшу кількість сполук загальної формули (1) або (1A) або їх фізіологічно прийнятні солі, необов'язково спільно зі звичайними інертними наповнювачами і/або носіями.

В іншому варіанті здійснення дійсний винахід відноситься до застосування сполук загальної формули (1) або (1A) для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування і/або попередження раку, інфекцій, запальних і аутоімунних захворювань.

В іншому варіанті здійснення дійсний винахід відноситься до фармацевтичного препарату, що містить сполуку загальної формули (1) або (1A) і щонайменше одну іншу цитостатичну або цитотоксичну активну речовину, відмінну від формули (1), необов'язково у вигляді їх таутомерів, рацематів, енантіомерів, діастереоізомерів і сумішей, і необов'язково їх фармакологічно прийнятні солі приєднання з кислотами.

Визначення

При використанні в дійсному винаході використовуються наступні визначення, якщо не вказано інше.

Алкільні замісники в кожному випадку означають насичені, ненасичені, такі, що володіють лінійним або розгалуженим ланцюгом вуглеводневі групи (алкільні групи) і це визначення включає і насичені алкільні групи, і ненасичені алкенільні і алкінільні групи. Алкенільні в кожному випадку означають такі, що володіють лінійним або розгалуженим ланцюгом ненасичені алкільні групи, які містять щонайменше один подвійний зв'язок. Алкінільні в кожному випадку означають такі, що воло-

діють лінійним або розгалуженим ланцюгом ненасичені алкільні групи, які містять щонайменше один потрійний зв'язок.

Гетероалкіл означає такі, що володіють лінійним або розгалуженим ланцюгом аліфатичні вуглеводневі групи, які містять від 1 до 3 гетероатомів, причому кожен доступний атом вуглецю або гетероатом гетероалкільного ланцюга необов'язково може бути незалежно один від одного заміщений і гетероатоми незалежно один від одного вибрані з групи, що включає O, N, P, PO, PO<sub>2</sub>, S, SO і SO<sub>2</sub> (наприклад, диметиламінометил, диметиламіноетил, диметиламінопропіл, діетиламінометил, діетиламіноетил, діетиламінопропіл, 2-діізопропіламіноетил, біс-2-метоксіетиламіногрупа, [2-(диметиламіноетил)-етиламіно]-метил, 3-[2-(диметиламіноетил)-етиламіно]-пропіл, гідроксиметил, 2-гідроксиметил, 3-гідроксипропіл, метоксигрупа, етоксигрупа, пропоксигрупа, метоксиметил, 2-метоксіетил).

Галогеноалкіл означає алкільні групи, в яких один або більша кількість атомів водню заміщені на атоми галогенів. Галогеноалкіл включає і насичені алкільні групи, і ненасичені алкенільні і алкінільні групи, такі як, наприклад -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CHFCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CHFCH<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF=CF<sub>2</sub>, -CCl=CH<sub>2</sub>, -CBr=CH<sub>2</sub>, -CJ=CH<sub>2</sub>, -OC-CF<sub>3</sub>, -CHFCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> і -CHFCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

Галоген означає атоми фтору, хлору, броду і/або йоду.

Циклоалкіл означає моно- або поліциклічні кільця, в яких кільцева система може бути насиченим кільцем, але може бути і ненасиченим, ароматичним кільцем або спіросполукою, що також може необов'язково містити подвійні зв'язки, такі як, наприклад, циклопропіл, циклопропеніл, циклобутил, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептаніл, циклогептеніл, норборніл, норборненіл, інданіл, адамантил, спірогептаніл і спіро[4.2]гептаніл.

Циклоалкілалкіл включає нециклічну алкільну групу, в якій атом водню, зв'язаний з атомом вуглецю, замінений циклоалкільною групою.

Арил означає моноциклічні або біциклічні кільця, що містять 6-12 атомів вуглецю, такі як, наприклад, феніл і нафтил.

Арилалкіл включає нециклічну алкільну групу, в якій атом водню, зв'язаний з атомом вуглецю, замінений арильною групою.

Гетероарил означає моно- або поліциклічні кільця, які замість одного або більшої кількості атомів вуглецю містять один або більшу кількість гетероатомів, які можуть бути однаковими або різними, такі як, наприклад, атоми азоту, сірки або кисню. Приклади включають фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, імідазоліл, тріазоліл, тетразоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піримідил, піридазиніл, піразиніл, тріазиніл. Прикладами біциклічних гетероарильних груп є індоліл, ізоіндоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензоізоксазоліл, бензоізотіазоліл, бензоімідазоліл, інда-

золіл, ізохінолініл, хінолініл, хіноксалиніл, циннолініл, фталазиніл, хіназолініл і бензотріазиніл, індолізиніл, оксазоліпиридиніл, імідазоліпиридиніл, нафтиридиніл, індолініл, ізохроманіл, хроманіл, тетрагідроізохінолініл, ізоіндолініл, ізобензотетрагідрофураніл, ізобензотетрагідротієніл, ізобензотієніл, бензоксазоліл, піридопиридиніл, бензотетрагідрофураніл, бензотетрагідротієніл, пуриніл, бензодіоксоліл, тріазиніл, феноксазиніл, фенотіазиніл, птеридиніл, бензотіазоліл, імідазоліпиридиніл, імідазотіазоліл, дигідробензоізоксазоліл, бензоізоксазиніл, дигідробензоізотіазиніл, бензопіраніл, бензотіопіраніл, кумариніл, ізокумариніл, хроманоніл, хроманоніл, піридиніл-N-оксид, тетрагідрохінолініл, дигідрохінолініл, дигідрохіноліноніл, дигідрохіноліноніл, дигідроксумариніл, дигідроксумариніл, ізоіндолініл, бензодіоксаніл, бензоксазолініл, піроліл-N-оксид, піримідиніл-N-оксид, піридазиніл-N-оксид, піразиніл-N-оксид, хінолініл-N-оксид, індоліліл-N-оксид, індолініл-N-оксид, ізохінолініл-N-оксид, хіназолініл-N-оксид, хіноксалиніл-N-оксид, фталазиніл-N-оксид, імідазоліл-N-оксид, ізоксазоліл-N-оксид, оксазоліл-N-оксид, тіазоліл-N-оксид, індолізиніл-N-оксид, індазоліл-N-оксид, бензотіазоліл-N-оксид, бензоімідазоліл-N-оксид, піроліл-N-оксид, оксадіазоліл-N-оксид, тіадіазоліл-N-оксид, тріазоліл-N-оксид, тетразоліл-N-оксид, бензотіопіраніл-S-оксид і бензотіопіраніл-S,S-діоксид.

Гетероарилалкіл включає нециклічну алкільну групу, в якій атом водню, зв'язаний з атомом вуглецю, замінений гетероарильною групою.

Гетероцикліл означає насичені або ненасичені неароматичні моно-, біциклічні або місткові поліциклічні кільця або спіросполуки, що містять 3-12 атомів вуглецю, які замість одного або більшої кількості атомів вуглецю містять гетероатоми, такі як атоми азоту, кисню або сірки. Прикладами таких гетероциклічних груп є тетрагідрофураніл, піролідиніл, піролініл, імідазолідиніл, імідазолініл, піразолідиніл, піразолініл, піперидиніл, піперазиніл, індолініл, ізоіндолініл, морфолініл, тіоморфолініл, гомоморфолініл, гомопіперидиніл, гомопіперазиніл, гомотіоморфолініл, тіоморфолініл-S-оксид, тіоморфолініл-S,S-діоксид, тетрагідропіраніл, тетрагідротієніл, гомотіоморфолініл-S,S-діоксид, оксазолідиноніл, дигідропіразоліл, дигідропіроліл, дигідропіразиніл, дигідропіридиніл, дигідропіримідиніл, дигідрофурил, дигідропіраніл, тетрагідротієніл-S-оксид, тетрагідротієніл-S,S-діоксид, гомотіоморфолініл-S-оксид, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан, 8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан, 3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан, 3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан, 3,9-діазабіцикло[4.2.1]нонан і 2,6-діазабіцикло[3.2.2]нонан.

Гетероциклоалкілалкіл означає нециклічну алкільну групу, в якій атом водню, зв'язаний з атомом вуглецю, замінений гетероциклоалкільною групою.

Перелік аббревіатур

Екв.	еквівалент(и)	ІЧ	інфрачервона спектроскопія
Ас	ацетил	ЧУ	час утримування (ВЕРХ)
Вос	трет-бутоксикарбоніл	Т. кип., т. кип.	температура кипіння
Bu	бутил	PX	рідинна хроматографія
BuLi	н-бутиллітій	основа Х'юніга	N-етилдіізопропіламін
cHex	циклогексан	i	ізо
КДІ	карбонілдіімідазол	МХПБК	мета-хлоропербензойна кислота
XCl	хлорсульфонілдіізоціанат	хв.	хвилини
ТШХ	тонкошарова хроматографія	Me	метил
ДЦК	дициклогексилкарбодіімід	МС	мас-спектрометрія
ДХМ	дихлорометан	NMP	N-метилпіролідон
ДІПЕА	етилдіізопропіламін (основа Х'юніга)	ЯМР	ядерний магнітний резонанс
ДМАП	N,N-диметиламінопіридин	Ph	феніл
ДМФ	N,N-диметилформамід	Pr	пропіл
ДМА	N,N-диметилацетамід	rac	рацемічний
ДМСО	диметилсульфоксид	R <sub>f</sub> (R <sub>f</sub> )	коефіцієнт утримування
ЕА	етилацетат (етилацетат)	ОФ	обернена фаза
ІЕР	іонізація електророзпиленням	КТ	кімнатна температура
Et	етил	t	третинний
год.	година	ТГФ	тетрагідрофуран
hex	гексил	TBTU	O-(бензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронітетра фтороборат
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія	УФ	ультрафіолетова область спектру
ДАЛ	діізопропіламін літію		

Наведені нижче приклади ілюструють дійсний винахід, не накладаючи обмеження на його об'єм.

#### Загальні положення

Якщо не вказано інше, то всі реакції проводять в наявній у продажу апаратурі за методиками, що зазвичай використовуються в хімічних лабораторіях.

Використовуються наявні у продажу чисті для аналізу реактиви та їх застосовують без додаткового очищення. Для синтезу всі реагенти використовують безпосередньо без очищення.

Початкові речовини, чутливі до дії повітря і/або вологи, зберігають в атмосфері аргону і відповідні реакції і операції з їх використанням проводять в атмосфері захисного газу (азоту або аргону).

#### Хроматографія

Для препаративної хроматографії середнього тиску (СТРХ, нормальна фаза) використовують силікагель, що випускається фірмою Millipore (назва: Granula Silica Si-60A 35-70мкм) або C-18 ОФ-силікагель (ОФ-фаза), що випускається фірмою Macherey Nagel (назва: Polydorpel 100-50 C18).

Тонкошарову хроматографію проводять з використанням скляних пластин, що легко виготовляються, з силікагелем 60 ТШХ (з флуоресцентним індикатором F-254), що випускаються фірмою Merck.

Для препаративної високоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) використовують колонки, що випускаються фірмою Waters (назва: XTerra Prep. MC C-18, 5мкм, 30\*100мм або XTerra Prep. MC C-18, 5мкм, 50\*100мм OBD або Symmetry C-18, 5мкм, 19\*100мм), аналітичну ВЕРХ (контроль над протіканням реакцій) проводять з використанням колонок, що випускаються фірмою Agilent (назва: Zorbax SB-C8, 5мкм, 21,2\*50мм).

Для хіральної високоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) використовують колонки, що випускаються фірмою Daicel Chemical Industries, Ltd. (назва: Chiralpak AD-H або Chiralpak AS, або Chiracel OD-RH, або Chiracel OD-H, або Chiracel OJ-H різних розмірів з насадкою, що володіє частинками розміром 5мкм).

Спектроскопія ядерного магнітного резонансу (ЯМР)

Спектри ядерного магнітного резонансу знімають в дейтерованому 5 диметилсульфоксиді-d6 в якості розчинника. В разі використання інших розчинників вони явно вказані в прикладах або методиках. Хімічні зсуви вказані відносно стандарту, тетраметилсилану ( $\delta=0,00$  част./млн). Дослідження проводять за допомогою приладів Avance 400 (400МГц ЯМР-спектрометр) або Avance 500 (500МГц ЯМР-спектрометр), що випускаються фірмою Bruker Biospin GMBH.

ВЕРХ-масс-спектроскопія/УФ-спектрометрія

Час утримування в MC-ІЕР<sup>+</sup> для характеристики сполук в прикладах отримують за допомогою приладу ВЕРХ-МС (апарат для високоєфективної рідинної хроматографії з детектором по масі), що випускається фірмою Agilent.

Конструкція приладу така, що діодний матричний детектор (G1315B, що випускається фірмою Agilent) і детектор по масі (1100 LS-MSD SL; G1946D; Agilent) сполучені послідовно і встановлені після хроматографу (колонка: XTerra MC C-18, 2,5мкм, 2,1\*30мм, Waters або Synergi POLAR-ОФ 80А; 4мкм, Phenomenex).

Прилад працює при швидкості потоку, рівній 1,1мл/хв. Для розділення градієнтний режим проводять протягом 3,1хв. (початок градієнтного режиму: 95% води і 5% ацетонітрилу; кінець градієнтного режиму: 5% води і 95% ацетонітрилу; в

кожному випадку до цих двох розчинників додають 0,1% мурашиної кислоти).

Температури плавлення

Температури плавлення визначають за допомогою приладу типу В-540, що випускається фірмою Büchi, і не коректують.

У випадках, коли отримання початкових сполук не описане, вони є у продажу або їх можна отримати аналогічно відомим сполукам або за методиками, описаними в дійсному винаході.

Отримання сполук, пропонує в дійсному винаході

Сполуки, пропонує в дійсному винаході, можна отримати за методиками синтезу, описаними нижче в дійсному винаході, і замісники в загальних формулах володіють вказаними вище значеннями. Ці методики призначені для ілюстрації дійсного винаходу без обмеження його об'єкту і об'єму сполуками, вказаними в текстах цих прикладів.

Схема А

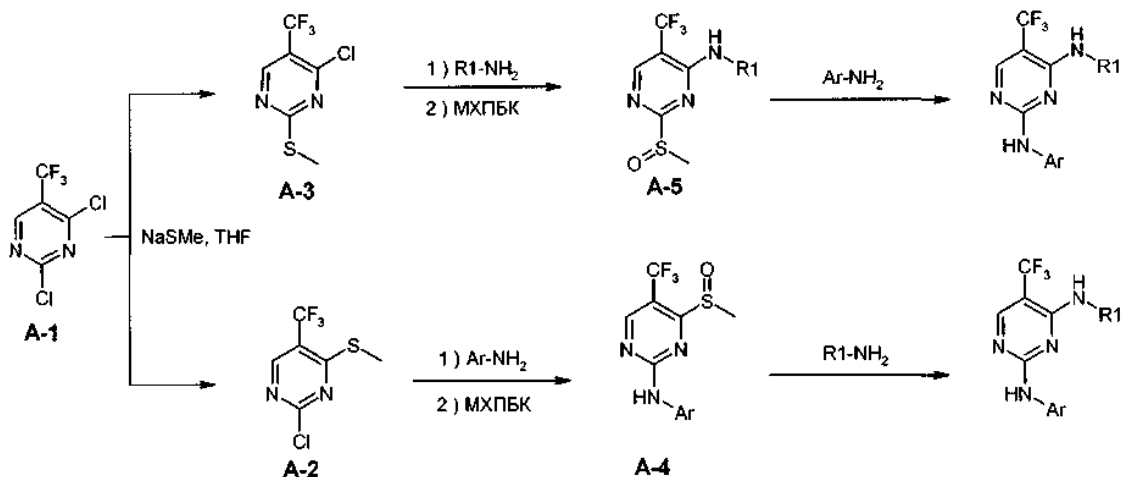
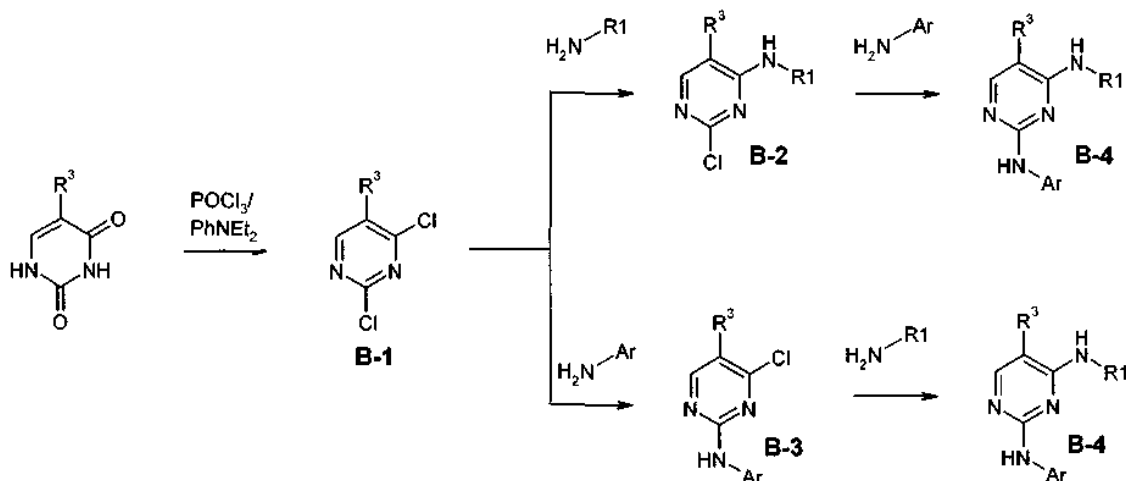


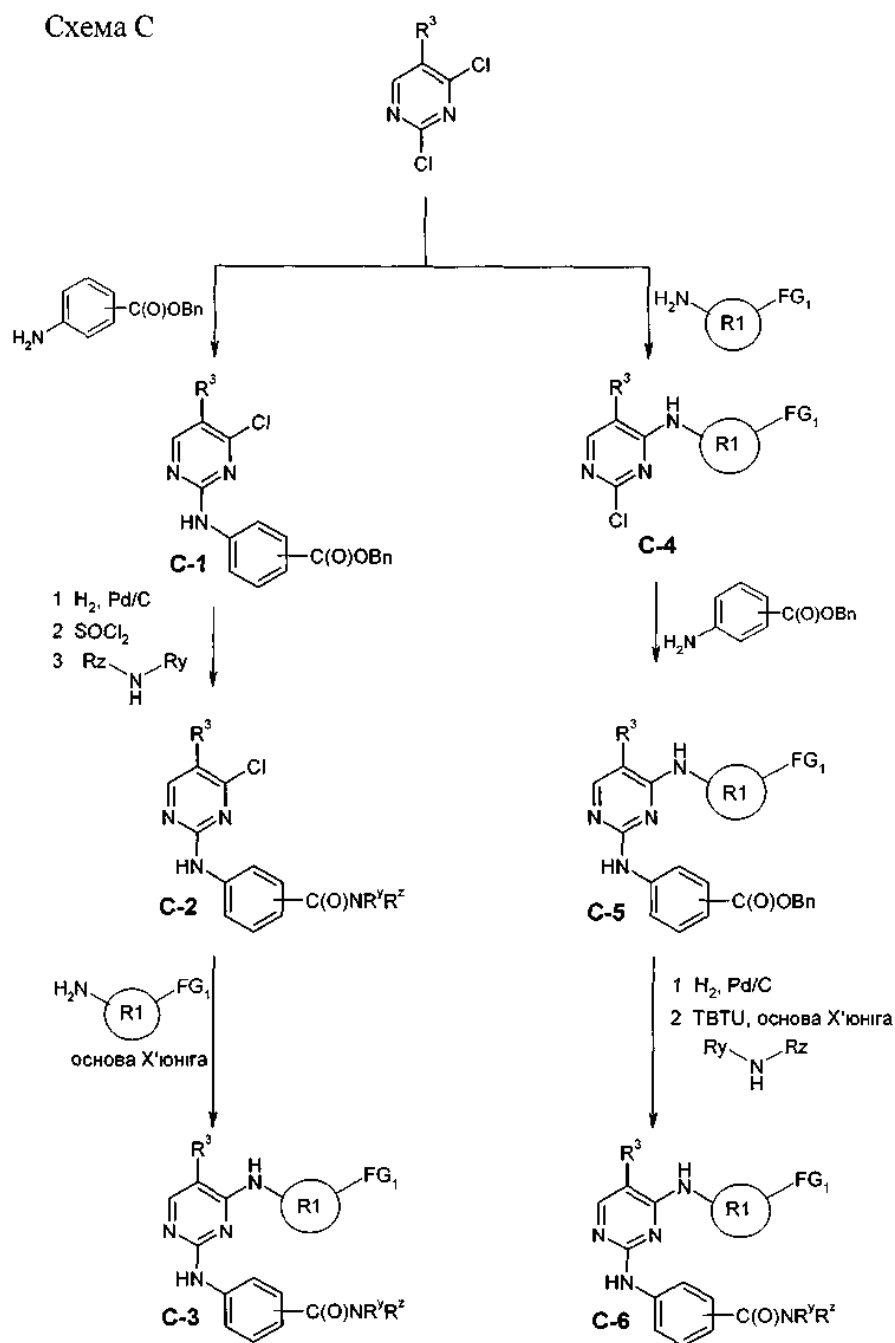
Схема В



Після утворення діамінопіримідинів також не обов'язково можливі перетворення однієї або більшої кількості функціональних груп.



Схема С



Після утворення діамінопіримідинів також не-  
обов'язково можливі перетворення однієї або бі-

льшої кількості функціональних груп (ФГ). Вони  
описані 5 у відповідних прикладах.

Схема D

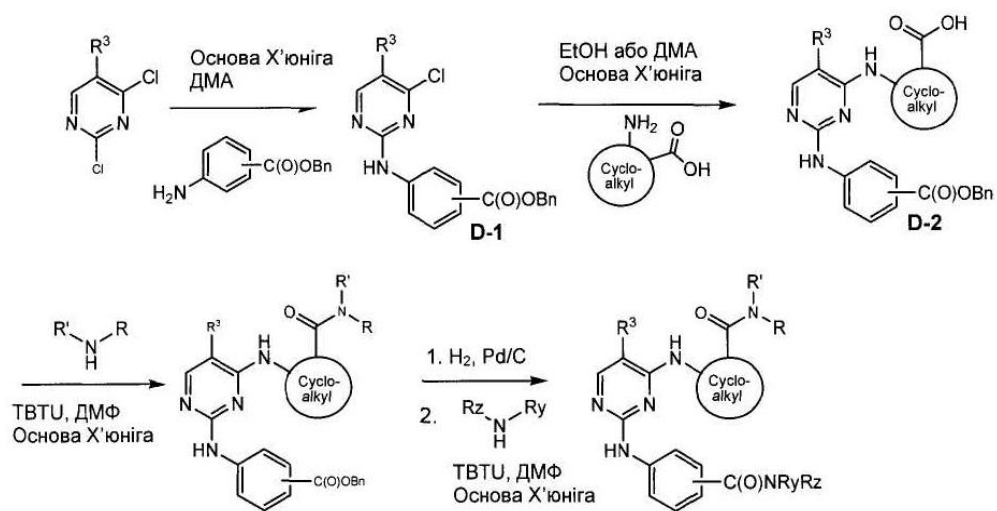
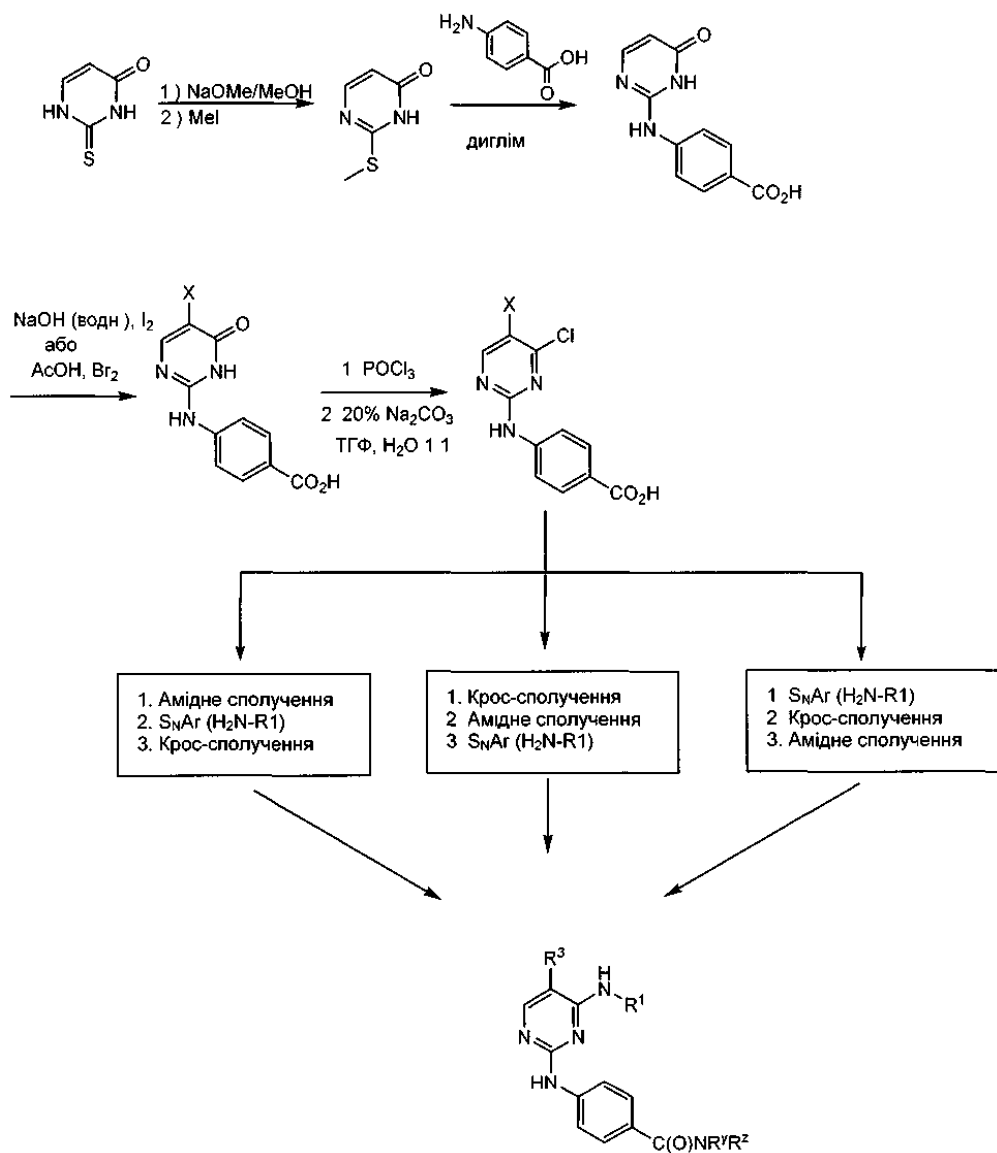


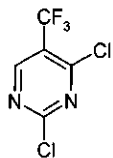
Схема E



Отримання вихідних сполук

Якщо не вказано інше, то всі вихідні речовини придбавають і для синтезу 5 використовують безпосередньо. Речовини, описані в літературі, отримують за опублікованими методиками синтезу.

A-1) 2,4-Дихлоро-5-трифторометилпіримідин



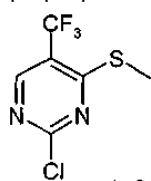
A-1

48г (267ммоль) 5-Трифторометилурацилу суспендують в 210мл оксихлориду фосфору ( $\text{POCl}_3$ ) за відсутності води. До цієї суспензії по краплях повільно додають 47,7г (320ммоль, 1,2екв.) діетиламіну, так щоб температура залишалася рівною від 25 до 30°C. Після закінчення додавання суміш перемішують протягом ще 5-10хв. на водяній бані і суміш нагрівають протягом 5-6год. при 80-90°C за відсутності води. Надлишок  $\text{POCl}_3$  розкладають шляхом перемішування приблизно з 1200г сірчаної кислоти, що містить воду з льодом, і водну фазу відразу ж екстрагують 3х в кожному випадку за допомогою 500мл ефіру або трет-бутилметилового ефіру. Об'єднані ефірні екстракти промивають 2х за допомогою 300мл сірчаної кислоти, що містить воду з льодом (приблизно 0,1М) і холодним розсолем і відразу ж сушать над сульфатом натрію. Осушуючий реагент фільтрують, і розчинник видаляють у вакуумі. Залишок переганяють у вакуумі (10мбар) за допомогою короткої колонки (20см) (температура головної фракції: 65-70°C), і отримують 35,3г (0,163ммоль, 61%) безбарвної рідини, яку зливають і зберігають в атмосфері аргону.

ТШХ:  $R_f=0,83$  (сHex:EA=3:1)

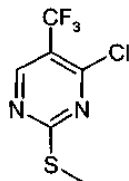
A-2) 2-Хлоро-4-метилсульфаніл-5-трифторометилпіримідин і

A-3) 4-Хлоро-2-метилсульфаніл-5-трифторометилпіримідин



A-2

5г (23ммоль)



A-3

2,4-Дихлоро-5-

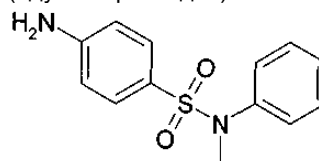
трифторометилпіримідину розчиняють в 40мл ТГФ, температуру розчину доводять до -25°C і додають 1,8г (25,3ммоль, 1,1екв.) тіометоксиду натрію. Суміш перемішують протягом 1год. при -25°C і потім без охолодження перемішують протягом ночі при КТ. Потім її розводять дихлорометаном і промивають 3х за допомогою 1н.  $\text{HCl}$ . Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і випаровують у вакуумі. Неочищений продукт очищають за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель, циклогексан/дихлорометан; від 90/10 до 80/20% протягом приблизно 20хв.). 1,56г (6,8ммоль, 30%) продукту A-3 і 1,46г (6,4ммоль, 28%) продукту A-2 виділяють у вигляді безбарвних масел. Крім того, 0,24г (4%) 2,4-біс-

метилсульфаніл-5-трифторометилпіримідину можна виділити у вигляді безбарвної твердої речовини.

	продукт A-3	продукт A-2
$R_f(\text{сHex:CH}_2\text{Cl}_2 \text{ 1:1})$	0,48	0,40

Аналіз структури проводять шляхом отримання похідних і подальшого дослідження за допомогою спектроскопії ЯМР. Для цього A-2 і A-3 спочатку окремо повністю дегалогенують в ТГФ при 100°C, 5бар  $\text{H}_2$ , Pd/C і Pd(OH)<sub>2</sub> в кожному випадку при співвідношенні 1:1. Унаслідок різної симетрії отриманих продуктів можна точно визначити ступінь регіоізомерної чистоти.

4-Аміно-N-метил-N-фенілбензолсульфонамід (едукт в прикладі 1)



9,5мл (85,7ммоль, 98%) N-Метиланіліну розчиняють в 100мл дихлорометану і при 0°C по краплях додають 20г (85,7ммоль, 95%) 4-нітробензолсульфонілхлориду, розчиненого в 150мл дихлорометану, і суміш перемішують протягом ще 1,5год. Органічну фазу промивають насиченим водним розчином карбонату натрію і сушать над сульфатом натрію. На закінчення її фільтрують через сілікагель і відразу ж всі леткі компоненти видаляють у вакуумі і отримують 24,6г неочищеного N-метил-4-нітро-N-фенілбензолсульфонаміду.

14,6г (49,9ммоль) Аміду нітросульфонової кислоти розчиняють в 100мл ТГФ/MeOH 1/1. Після додавання Pd/C (10%) суміш перемішують протягом 16год. при 50°C і тиску  $\text{H}_2$ , рівному 5бар. Після додавання молекулярних сит для зв'язування води, наступного додавання Pd/C і додаткового перемішування за умов гідрування (тиск  $\text{H}_2$  5бар, 60°C) протягом 16год. отримують 13,1г (48,9ммоль, 100%) неочищеного A-4a у вигляді білої твердої речовини. Цей неочищений продукт використовують для синтезу без якого-небудь додаткового очищення.

4-Аміно-N-фенілбензолсульфонамід і 4-аміно-N,N-диметилбензолсульфонамід отримують аналогічно (едукти в прикладах 2 і 3). Описана методика в загальному випадку застосовна для отримання заміщених або незаміщених амідів амінобензолсульфонової кислоти з відповідних хлороангідридів нітробензолсульфонової кислоти.

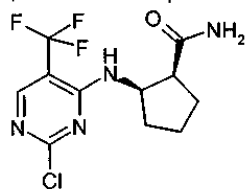
Загальна методика синтезу сполук типу B-2

Відповідний	$R^3$ -заміщений	2,4-
-------------	------------------	------

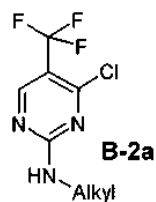
дихлоропіримідин B-1 (є у продажу або його можна отримати шляхом хлорування відповідного урацилу, як це, наприклад, описано для A-1) розчиняють в ТГФ (або діоксані, ДМА, NMP, ацетоні) (приблизно 2-5мл/ммоль), додають 1-1,6екв. основи X'юніга (або триетиламіну, карбонату калію або іншої підходящої основи) і встановлюють необхідну температуру реакційної суміші (-78°C для дуже реакційноздатних піримідинів, КТ або підвищену

температуру для мало реакційноздатних піримідинів). Потім додають приблизно 0,75-1екв. аміну, розчиненого у відповідному розчиннику (див. вище), і реакційну суміш перемішують протягом заданої кількості часу при відповідній температурі або відтають, або нагрівають протягом заданої кількості часу, залежної від реакційної здатності використовуваного піримідину. Після завершення реакції (за протіканням реакції стежать за допомогою ВЕРХ або ТШХ) реакційну суміш об'єднують з силікагелем і всі леткі компоненти видаляють у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової хроматографії дає шукані заміщені продукти. Залежно від групи R<sup>3</sup> піримідину отримують два можливих регіоізомера в різних співвідношеннях. Зазвичай їх можна розділити за допомогою хроматографії.

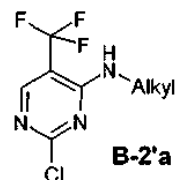
B-2a) (±)-(1S\*,2R\*)-2-(2-Хлоро-5-трифторометилпіримідин-4-іламіно)-циклопентанкарбоксамід



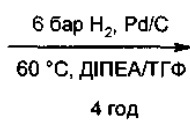
B-2a



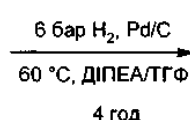
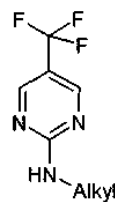
B-2a



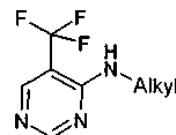
B-2'a



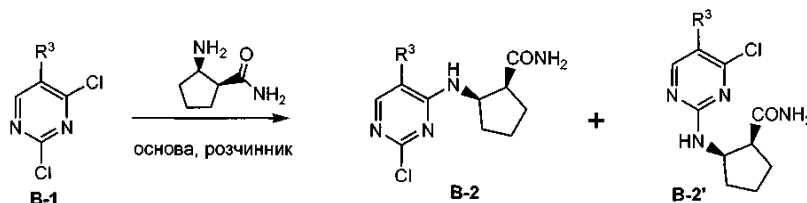
4 год



4 год



Наступні приведені як приклади сполуки типу B-2 синтезують аналогічно.



№	R <sup>3</sup>	Умови	B-2 : B-2'	Вихід B-2	R <sub>f</sub> (B-2)	R <sub>f</sub> (B-2')	Елюент
B-2a	CF <sub>3</sub>	ацетон, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> -70°C – КТ, 16 год.	42 : 58	31%	0,51	0,34	EA
B-	Me	ДМА, основа Х'юніга	> 85 : 15	83%	0,25	не	EA

500мг (2,3ммоль) А-1 і 636мг (4,6ммоль, 2екв.) карбонату калію суспендують в 11мл ацетону, охолоджують до -70°C, потім додають цис-(±)-(1S,2R)-2-аміноциклопентанкарбоксамід. Реакційну суміш залишають відтавати протягом ночі при перемішуванні при КТ і потім перемішують протягом ще 24год. при температурі навколишнього середовища. Потім додають 40мл силікагелю і всі леткі компоненти видаляють у вакуумі. Ці два регіоізомерних продукти розділяють за допомогою колонкової хроматографії, при якій шуканий регіоізомер - це продукт, що елюється першим (силікагель, сHex/EA 40/60). Виділяють 218мг (0,71ммоль, 31%) B-2a і 297мг (0,96ммоль, 42%) регіоізомерного продукту B-2'a. R<sub>f</sub>(B-2a)=0,51 (силікагель, EA) [R<sub>f</sub> (B-2a')=0,34]

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 309 (M+H)<sup>+</sup>

Структури цих двох регіоізомерів уточнюють і визначають за допомогою роздільного дегалогенування у відновних умовах і подальшою 1H-ЯМР-спектроскопією продуктів (аналогічно А-2 і А-3).

2b		40°C, 24 год.				визначено	
B-2c	NO <sub>2</sub>	ацетон, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> -70°C, 16 год.	> 99 : 1	82%	0,54	---	EA
B-2d	F	дихлорометан, основа Х'юніга, 0°C – КТ, 2 дні	> 99 : 1	82%	0,43	---	EA
B-2e	Cl	дихлорометан, основа Х'юніга, 0°C – КТ, 1 день	не визначено	60%	0,45	не визначено	EA
B-2f	<i>i</i> -Pr	ДМА, основа Х'юніга 70°C, 24 год.	не визначено	60%	0,40	0,28	EA

Сполуки B-2a - B-2f можна ввести в реакцію з анілінами з використанням кислотного каталізатору і отримати сполуки B-4.

Загальна методика синтезу сполук типу B-4

Едукт B-2 розчиняють в 1-бутанолі (або діоксані, ДМА, NMP) (приблизно 0,5-4мл на 1моль), додають 0,1-1екв. HCl в діоксані і 1екв. аніліну і реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодиль-

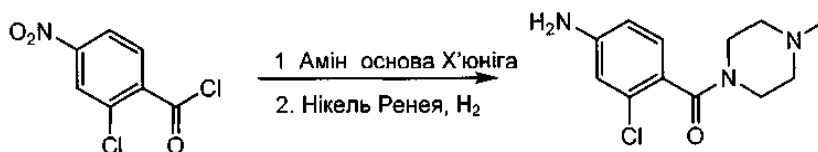
ником. Після завершення реакції реакційну суміш об'єднують з силікагелем, і всі леткі компоненти видаляють у вакуумі. Потім суміш очищають за допомогою колонкової хроматографії. Часто продукт осідає з розчину реакційної суміші після закінчення реакції і його можна прямо відфільтрувати з відсмоктуванням і промити 1-бутанолом.



№	R <sup>3</sup>	Умови	Вихід B-4	R <sub>f</sub>	Елюент
B-4a	CF <sub>3</sub>	отримують за схемою C з C-1 (C-3a=B-4a)	--	0,37	ДХМ:MeOH:AcOH 9:1:0,1
B-4b	Me	1-бутанол, 0,1 екв. HCl, кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 3 год.	95%	0,11	ДХМ:MeOH:AcOH 9:1:0,1
B-4c	NO <sub>2</sub>	1-бутанол, 0,1 екв. HCl, кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 4 год.	66%	не визначено	---
B-4d	F	1-бутанол, 0,1 екв. HCl, кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 4 год.	83%	0,27	ДХМ:MeOH:AcOH 9:1:0,1

B-4e	Cl	1-бутанол, 0,1 екв. HCl, кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 2 год.	92%	0,31	ДХМ:MeOH:AcOH 9:1:0,1
B-4f	<i>i</i> -Pr	1-бутанол, 0,1 екв. HCl, кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 4 год.	99%	0,08	ДХМ:MeOH:AcOH 9:1:0,1

(4-Аміно-2-хлорофеніл)-(4-метилпіперазин-1-іл)-метанон (едукт в прикладі 70)



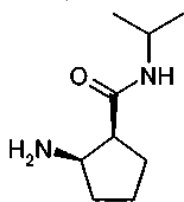
1мл (8,84ммоль, 1,3екв.) N-Метилпіперазину розчиняють в 40мл дихлорометану і цей розчин об'єднують з 1,5мл (8,84ммоль, 1,3екв.) основи Х'юніга. Потім по краплях при охолодженні повільно додають 1-5г (6,82ммоль, 1екв.) 4-нітро-2-хлоробензоїлхлориду, розчиненого в 10мл дихлорометану. Через 2год. по краплях при перемішуванні повільно додають 9мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію, органічну фазу відокремлюють і розчинник видаляють у вакуумі. Продукт очищають за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, ДХМ/MeOH/NH<sub>3</sub> 9/1/0,1) і отримують 1,83г (6,45ммоль, 95%) аміду нітробензойної кислоти. Останній розчиняють в 2мл ТГФ, додають 300мг нікелю Ренея і суміш перемішують протягом 16год. при тиску Н<sub>2</sub>, рівному 3бар, і при КТ. Потім нікель Ренея фільтрують і леткі компоненти видаляють у вакуумі і отримують 1,2г (4,73ммоль, 73%) (4-аміно-2-хлорофеніл)-(4-метилпіперазин-1-іл)-метанону.

R<sub>f</sub>=0,38 (силікагель, ДХМ:MeOH:NH<sub>3</sub>=9:1:0,1)

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 254 (M+H)<sup>+</sup>

Ця методика також застосовна для заміщених або незаміщених амідів амінобензойної кислоти, як це зроблено, наприклад, при синтезі сполук прикладів 71-75. Сполуки цих прикладів отримують аналогічно сполуці прикладу 70. При синтезі сполук прикладів 106, 107 і 144 використовують аміди м-амінобензойної кислоти, які отримують за такою ж методикою.

Ізопропіламід цис-(±)-2-аміноциклопентанкарбонової кислоти



55мг

(0,43ммоль)

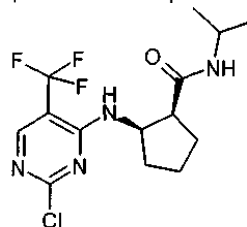
цис-(±)-2-

аміноциклопентанкарбонової кислоти суспендують в 900мкл (25екв.) ізопропіламіну і до цієї суспензії

додають 205мг (0,064ммоль, 1,5екв.) TBUTU і 550мкл ДМФ. Її перемішують протягом 16год. і реакційну суміш розчиняють в суміші ДХМ:MeOH:NH<sub>3</sub> 9:1:0,1 і об'єднують з 7мл силікагелю. Після видалення всіх летких компонентів у вакуумі суміш хроматографують (силікагель ДХМ:MeOH:NH<sub>3</sub> 9:1:0,1). Отримують 63мг (0,37ммоль, 86%) безбарвної твердої речовини.

R<sub>f</sub>=0,33 (силікагель, ДХМ:MeOH:NH<sub>3</sub> 85:15:1,5).

B-2g) Ізопропіламід (±)-(1S\*,2R\*)-2-(2-хлоро-5-трифторометилтримідин-4-іламіно)-циклопентанкарбонової кислоти



B-2g

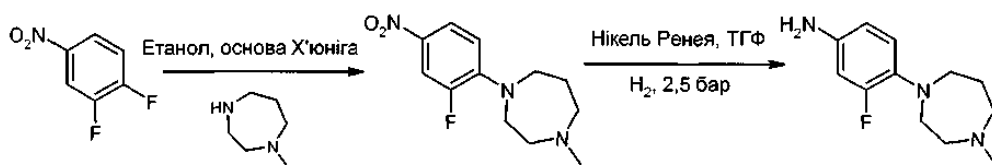
2г (9,2ммоль) A-1 і 1,8мл (11,2ммоль, 1,2екв.) основи Х'юніга розчиняють в 60мл ТГФ, суміш охолоджують до -78°C, потім при -78°C по краплях повільно додають ізопропіламід цис-(±)-2-аміноциклопентанкарбонової кислоти, розчинений в 60мл ТГФ. Реакційну суміш при перемішуванні витримують для відтавання при КТ протягом ночі. Потім додають 40мл силікагелю і всі леткі компоненти видаляють у вакуумі. Ці два регіоізомерних продукти розділяють за допомогою колонкової хроматографії, при якій шуканий регіоізомер - це продукт, що елюється першим (силікагель, сHex/EA від 85/15 до 80/20 протягом 30хв.). Виділяють 590мг (1,68ммоль, 24%) B-2g і 690мг (1,97ммоль, 28%) регіоізомерного продукту B-2g'.

R<sub>f</sub> (B-2g)=0,21 (силікагель, сHex:EA 3:1) [R<sub>f</sub> (B-2g')=0,10]

МС-ІЕР<sup>+</sup>:351(M+H)<sup>+</sup>

УФ<sub>max</sub>=246нм

3-Фторо-4-(4-метил-[1,4]діазепан-1-іл)-феніламін



2г (12,6ммоль) 3,4-Дифторонітробензолу розчиняють в 1,6мл етанолу, додають 2,4мл (15,1ммоль, 1,2екв.) основи Х'юніга і потім при охолодженні льодом по краплях додають 1,44г (12,6ммоль, 1екв.) гексагідро-1-метил-1Н-1,4-діазепіну. Приблизно через 12год. перемішування при КТ реакція завершується. Потім додають метанол і 50мл силікагелю, леткі компоненти видаляють у вакуумі і суміш очищають за допомогою колонкової хроматографії (ДХМ/МеОН від 97/3 до 85/15 протягом 35хв.). Отримують 3г (11,9ммоль, 94%) нітросполуки.

$R_f=0,39$  (силікагель, ДХМ:МеОН: $\text{NH}_3$  9:1:0,1)

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 253 (M+H)<sup>+</sup>

Нітросполуку розчиняють в 600мл ТГФ і об'єднують з приблизно 300мг нікелю Ренея. Суміш гідрують протягом 3год. при тиску  $\text{H}_2$ , рівному 3бар. Нікель Ренея фільтрують і розчин звільняють від всіх летких компонентів у вакуумі.

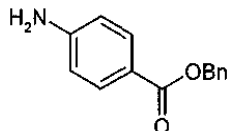
Отримують 2,15г (9,6ммоль, 81%) 3-фторо-4-(4-метил-[1-4]діазепан-1-іл)-феніламіну.

$R_f=0,48$  (силікагель, ДХМ:МеОН: $\text{NH}_3$  4:1:0,1)

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 224 (M+H)<sup>+</sup>

Аніліни, які використовують як едукти в прикладах 142-143, отримують аналогічно.

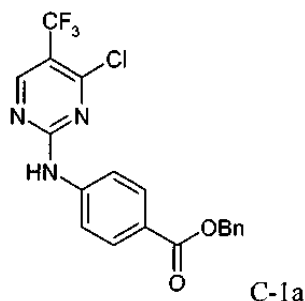
Бензил-4-амінобензоат



10,01г 4-Нітробензойної кислоти суспендують в 500мл ацетонітрилу і потім об'єднують з 15,03г (108,7ммоль, 1,2екв.) карбонату калію. При перемішуванні по краплях додають 15,40г (171,0ммоль, 1екв.) бензилброміду і потім реакційну суміш при перемішуванні нагрівають при 60°C протягом 5год. її об'єднують з 750мл дистильованої води, екстрагують 4х за допомогою 250мл ЕА і потім органічні фази об'єднують, сушать над сульфатом натрію. Після видалення всіх летких компонентів у вакуумі неочищений продукт послідовно суспендують 2х в толуолі і всі леткі компоненти видаляють у вакуумі (видалення надлишкового бензилброміду). 20,60г (80,1ммоль) Бензил-4-нітробензоату отримують у вигляді безбарвної твердої речовини, яку використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

20,6г Бензил-4-нітробензоату розчиняють в 350мл діоксану і цей розчин об'єднують з 6,9г (49,9ммоль, 0,61екв.) нікелю Ренея. Суміш гідрують протягом 16год. при перемішуванні при тиску  $\text{H}_2$ , рівному 5бар. Каталізатор фільтрують, всі леткі компоненти видаляють у вакуумі. Отримують 17,0г (74,8ммоль, 93%) бензил-4-амінобензоату у вигляді безбарвної твердої речовини.

С-1 а) Бензил-4-(4-хлоро-5-трифторометилпіримідин-2-іламіно)-бензоат



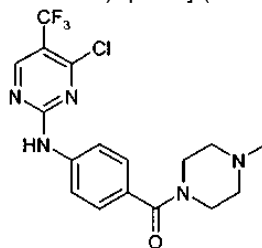
C-1a

10г (44ммоль) Бензил-4-амінобензоату розчиняють в 200мл ДМА, додають 8мл основи Х'юніга (0,97екв.) і при КТ до прозорого розчину по краплях додають 10,4г (48,21ммоль) 2,4-дихлоро-5-трифторометилпіримідину, розчиненого в 50мл ДМА. Розчин реакційної суміші перемішують протягом ночі при 60°C, потім об'єднують з 300мл дихлорометану і екстрагують дистильованою водою (3х300мл). Органічну фазу сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють у вакуумі. Неочищений продукт об'єднують з 100мл МеОН, кип'ятять і витримують протягом 2год. Потім суміш перемішують протягом 10хв., осад фільтрують і промивають метанолом (метанольний фільтрат містить небажаний регіоізомер, отриманий за допомогою нуклеофільного заміщення). На закінчення неочищений продукт ще раз суспендують в метанолі, фільтрують, промивають невеликою кількістю метанолу і сушать при 60°C у вакуумному сушильному пристрої. Отримують 8,5г (20,7ммоль, 43%) С-1а у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

$R_f=0,71$  (силікагель, сHex:ЕА 1:2)

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 408 (M+H)<sup>+</sup>

С-2а) [4-(4-Хлоро-5-трифторометилпіримідин-2-іламіно)-феніл]-(4-метилпіперазин-1-іл)-метанон



C-2a

2,74г (6,71ммоль) С-1а розчиняють в 120мл діоксану, додають 300мг гідроксиду паладію (20% мас/мас. Pd, 2,14ммоль, 0,32екв.) і суміш перемішують протягом 16год. при тиску  $\text{H}_2$ , рівному 3 бар, і КТ. Реакційну суміш фільтрують через цеоліт, розчинник видаляють у вакуумі і отримують 1,87г (5,89ммоль, 88%) 4-(4-хлоро-5-трифторометилпіримідин-2-іламіно)-бензойної кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини, яку використовують без додаткового очищення. 1,1г (3,46ммоль) Бензойної кислоти об'єднують з 20мл толуолу і 301мкл (4,16ммоль, 1,2екв.) тіоніл-

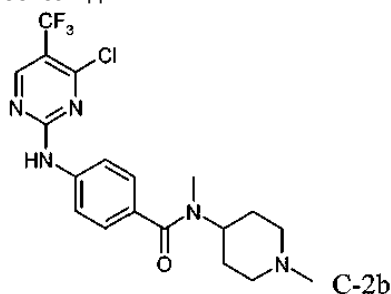
хлориду і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1,5 год. Всі леткі компоненти видаляють у вакуумі і неочищений хлороангідрид бензойної кислоти безпосередньо використовують для подальшої реакції.

536 мг (1,6 ммоль) Цієї речовини розчиняють в 4 мл ТГФ і об'єднують з 410 мкл (1,5 екв.) основи Х'юніга. Після додавання 179 мкл (1 екв.) N-метилпіперазину розчин перемішують протягом 16 год. при КТ. Реакційну суміш виливають приблизно в 40 мл дистильованої води, перемішують протягом 30 хв. і водну фазу екстрагують 3× за допомогою 50 мл етилацетату. Після сушки органічної фази над сульфатом магнію, фільтрування і видалення летких компонентів у вакуумі отримують 645 мг (1,5 ммоль, 94%) C-2a у вигляді твердої речовини.

$R_f=0,69$  (силікагель,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_3$  5:1:0,1)

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 400 (M+H)<sup>+</sup>

C-2b) 4-(4-Хлоро-5-трифторометилпіримідин-2-іламіно)-N-метил-N-(1-метилпіперидин-4-іл)-бензамід

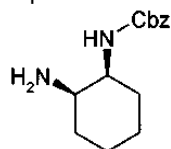


$R_f=0,30$  (силікагель,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_3$  5:1:0,1)

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 428 (M+H)<sup>+</sup>

C-2b отримують аналогічно C-2a з використанням метил-(1-метилпіперидин-4-іл)-аміну.

Бензил-л-(±)-((1S\*,2R\*)-2-аміноциклогексил)-карбамат



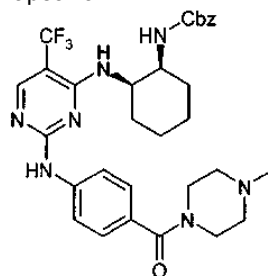
2 мл (16,2 ммоль) цис-1,2-Діаміноциклогексану і 2,42 г (19,4 ммоль, 1,2 екв.) 9-борабіцикло[3.3.1]нонану (9-ББН) розчиняють в 8 мл ТГФ/НМР 1/1 і перемішують протягом 45 хв. при КТ. До трохи каламутного розчину додають 2,4 мл (16,2 ммоль, 1 екв.) бензилхлороформіату (Cbz-хлорид). Приблизно через 1 год. реакційну суміш об'єднують з дистильованою водою, і перемішують протягом декількох хвилин. Потім водний розчин об'єднують з етилацетатом і водну фазу промивають 3× за допомогою приблизно 50 мл етилацетату. Весь продукт міститься у водній фазі, а забруднення - в органічній фазі. Водну фазу залужують за допомогою  $\text{NaHCO}_3$  (рН 8), змішують з дихлорометаном, екстрагують 3× за допомогою 10 мл дихлорометану, об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію і розчинник видаляють у вакуумі. Отримують 2,29 г (9,22 ммоль, 57%) бензил-(±)-((1S\*,2R\*)-2-аміноциклогексил)-

карбамату у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

$R_f=0,45$  (силікагель,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_3$  9:1:0,1)

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 249 (M+H)<sup>+</sup>

C-3a) Бензил-(±)-((1S\*,2R\*)-2-[2-[4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)-феніламіно]-5-трифторометилпіримідин-4-іламіно]-циклогексил)-карбамат



C-3a

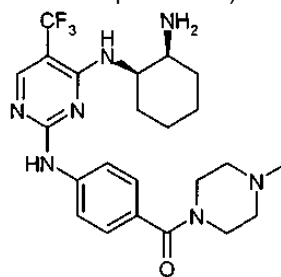
800 мг (2 ммоль) C-2a розчиняють в 1 мл NMP, додають 569 мг (2,4 ммоль, 1,2 екв.) бензил-(±)-((1S\*,2R\*)-2-аміноциклогексил)-карбамату і потім 521 мкл (3 ммоль, 1,5 екв.) основи Х'юніга. Через 48 год. при 70°C реакція зупиняється. Після видалення розчинника у вакуумі неочищений продукт очищають за допомогою колонкової хроматографії (ДХМ/MeOH/NH<sub>3</sub> від 19/1/0,1 до 9/1/0,1) і отримують 826 мг (1,35 ммоль, 68%) продукту у вигляді безбарвної смоли.

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 612 (M+H)<sup>+</sup>

C-3b)

(±)-{4-[4-(1R\*,2S)-2-

Аміноциклогексиламіно)-5-трифторометилпіримідин-2-іламіно]-феніл)-(4-метилпіперазин-1-іл)-метанон



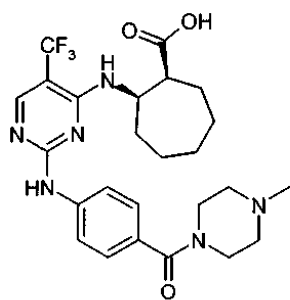
C-3b

112 мг (0,18 ммоль) C-3a розчиняють в ДМФ (10 мл) і об'єднують з дистильованою водою (1 мл). Потім додають ще 9 мл ДМФ, розчин переносять в апарат для гідрування і об'єднують з Pd/C (200 мг, 5% Pd). Розчин реакційної суміші перемішують протягом 12 год. при тиску H<sub>2</sub>, рівному 4 бар. Реакційну суміш розчиняють в дихлорометані і об'єднують з 10 мл ОФ-гелю і всі леткі компоненти видаляють у вакуумі. Очищення проводять за допомогою колонкової хроматографії (ОФ-фаза, ацетонітрил/вода від 5/95 до 95/5 протягом 20 хв.). Після об'єднання фракцій продукту і сушки виморожуванням отримують 27 мг (0,06 ммоль, 30%) шуканого продукту у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 478 (M+H)<sup>+</sup>

C-3c) (±)-((1S\*,2R\*)-2-[2-[4-(4-Метилпіперазин-1-карбоніл)-феніламіно]-5-трифторометилпіримідин-4-іламіно]-циклогептанкарбонова кислота



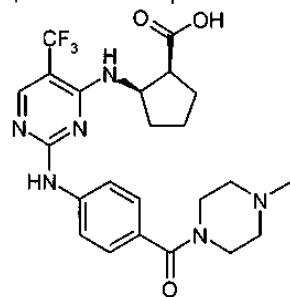


C-3c

440мг (1,1ммоль) C-2a розчиняють в 500мл NMP і об'єднують з 565мл основи Х'юніга (3,3ммоль, 3екв.) і 256мг цис-2-аміноциклопентанкарбонової кислоти (рацемічної). Реакційну суміш поміщають на масляну баню, температура якої підтримується рівною 100°C, і нагрівають при цій температурі протягом 8год. при перемішуванні. Після закінчення реакції реакційну суміш розчиняють в метанолі, об'єднують з 20мл ОФ-гелю і всі леткі компоненти видаляють у вакуумі. Очищення проводять з використанням оберненої фази (елюент: ацетонітрил/вода (від 15/85 до 35/65 протягом 15хв.). Після об'єднання фракцій продукту і сушки виморожуванням отримують 160мг (0,31ммоль, 28%) шуканого продукту у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 521 (M+H)<sup>+</sup>

C-3d) (+)-(1S\*,2R\*)-2-[2-[4-(4-Метилпіперазин-1-карбоніл)-феніламіно]-5-трифторометилпіримідин-4-іламіно]-циклопентанкарбонова кислота

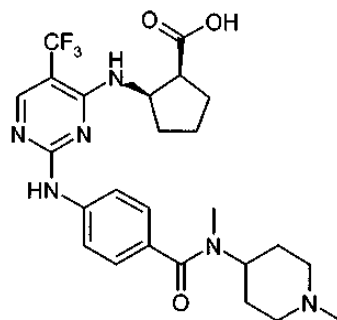


C-3d

563мг (1,13ммоль) C-2a розчиняють в 5мл 1-бутанолу і до нього додають 163мг цис-2-аміно-1-циклопентанкарбонової кислоти (рацемічної). Після додавання 540мл основи Х'юніга суміш нагрівають при 110°C протягом приблизно 60хв. (мікрохвильова піч СЕМ, 100Вт). Реакційну суміш випаровують у вакуумі, перемішують приблизно зі 100мл води і екстрагують 3х за допомогою 50мл етилацетату. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію і розчинник видаляють у вакуумі. Отримують 530мг (1,08ммоль, 96%) C-3d.

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 493 (M+H)<sup>+</sup>

C-3e отримують аналогічно з використанням ДМА як розчинника і C-2b як початкової речовини.

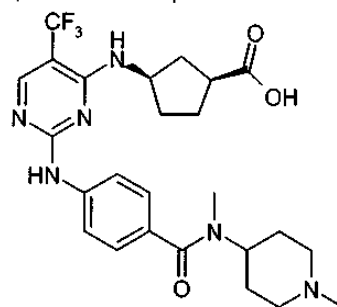


C-3e

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 521 (M+H)<sup>+</sup>

C-3f)

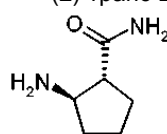
(1S,3R)-3-(2-{4-[Метил-(1-метилпіперидин-4-іл)-карбамоїл]-феніламіно}-5-трифторометилпіримідин-4-іламіно)-циклопентанкарбонова кислота



C-3f

200мг C-2b розчиняють в 750мл ДМА і додають 160мл (0,93ммоль, 2екв.) основи Х'юніга. Потім додають 72мг (0,56ммоль, 1,2екв.) (1S,3R)-3-аміноциклопентанкарбонової кислоти і реакційну суміш нагрівають при 120°C протягом 40хв. Реакційну суміш об'єднують з ОФ-гелем, леткі компоненти видаляють у вакуумі і продукт очищають за допомогою колонкової хроматографії на ОФ-фазі і виділяють (від 85% води (+0,2% НСООН) і 15% ацетонітрилу (+0,2% НСООН) до 76% води і 24% ацетонітрилу протягом 20хв.). Відповідні фракції продукту об'єднують, звільняють від розчинника за допомогою сушки виморожуванням і отримують 150мг (0,29ммоль, 62%) C-3f у вигляді безбарвної плівки.

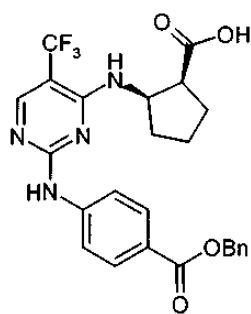
(±)-транс-2-Аміноциклопентанкарбоксамід



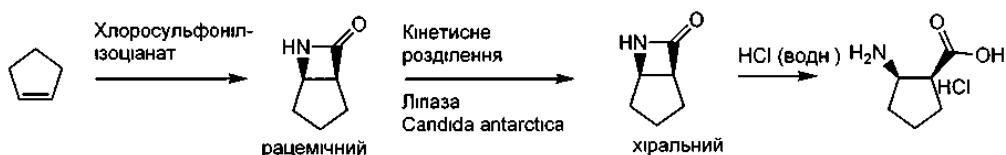
Цю сполуку отримують за літературною методикою (Csomos та ін., 2002).

D-2a)

Бензил-4-[4-((1R,2S)-2-карбоксициклопентиламіно)-5-трифторометилпіримідин-2-іламіно]-бензоат

**D-2a**

2,05г (5ммоль) C-1a і 1г гідрохлориду (1S,2R)-(+)-2-аміно-1-циклопентанкарбонової кислоти (6ммоль, 1,2екв.) поміщають в 18мл етанолу. Додають 7,3мл (42,5ммоль, 3,4екв.) основи Х'юніга і суміш перемішують протягом 4год. при 70°C. Реа-



22,64мл (0,26моля, 0,95екв.) HCl при -75°C у атмосфері аргону по краплях додають до 23мл (0,273моля, 1екв.) цикlopентену. Під час додавання реакційної суміші температуру завжди підтримують нижче -65°C. Реакційній суміші дають нагріватися до КТ протягом 2год. і додатково перемішують протягом ночі. Відновну обробку проводять шляхом додавання по краплях розчину реакційної суміші до суміші 600мл лід/вода, до якої додано 60г сульфату натрію і 180г NaHCO<sub>3</sub>. Водну фазу екстрагують 4× за допомогою 200мл дихлорометану, органічні фази об'єднують, сушать над сульфатом магнію і всі леткі компоненти видаляють у вакуумі. Отримують 25,75г (85%) трохи жовтуватих кристалів.

Їх розчиняють в 400мл діізопропілового ефіру, 1,6мл води і додають 20г зв'язаної із смолою ліполази (ліпазно-акрилова смола, отримана з *Candida antarctica*, Sigma-Aldrich) і суміш струшують протягом 11 днів при 60°C. Суспензію реакційної суміші фільтрують через цеоліт, промивають діізопропіловим ефіром і фільтрат випаровують насухо. Отримане жовтувате масло розчиняють в 200мл дихлорометану і промивають за допомогою приблизно 150мл насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>. Водну фазу екстрагують 3× дихлорометаном, органічні фази об'єднують і сушать над сульфатом магнію. Після видалення всіх летких компонентів у вакуумі отримують 8,93г хірального лактаму у вигляді жовтуватого масла.

Останній продукт розчиняють в 10мл води і при охолодженні в бані з льодом і перемішуванні додають 10мл 37% водного розчину HCl. Після 10хв. перемішування при 0°C розчин реакційної суміші витримують протягом ночі при КТ. Кристали, що випали, фільтрують, промивають невеликою кількістю ацетонітрилу і сушать у високому вакуумі. Маточний розчин випаровують майже насухо, кристали, що випали, фільтрують, промивають ацетонітрилом і також сушать у високому

вакуумі. Отримують 11,74г (70,9ммоль, 31% в перерахунок на рацемічний лактам) безбарвних кристалів гідрохлориду (1S,2R)-2-аміноциклопентанкарбонової кислоти. (Енантіомерна кислота осідає на стадії кінетичного розділення і міститься в осаді, який відокремлюють фільтруванням через цеоліт).

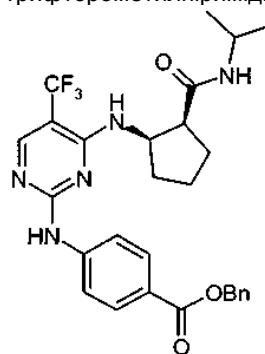
МС-ІЕР<sup>+</sup>: 501 (M+H)<sup>+</sup>

Синтез з використанням похідної (1R,2S)-(-)-2-аміно-1-циклопентанкарбонової кислоти або (1R\*,2S\*)-(±)-2-аміно-1-циклопентанкарбонової кислоти проводять аналогічно. Відповідні продукти позначені, як D-2b (хіральний, енантіомер D-2a) і D-2c (рац).

Отримання гідрохлориду (1S,2R)-2-аміноциклопентанкарбонової кислоти

Послідовність синтезу описана в літературі (Forro та Fueleop, 2003).

D-3a) Бензил-4-[4-((1R,2S)-2-ізопропілкарбамоїлциклопентиламіно)-5-трифторометилпіримідин-2-іламіно]-бензоат

**D-3a**

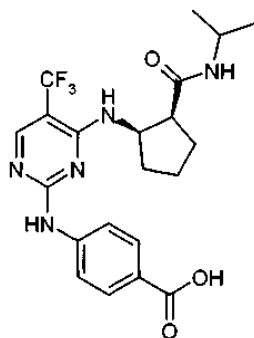
2,59г (4,9ммоль) D-2a, 2,21г (6,9ммоль, 1,4екв.) TBUTU і 4,21мл (24,6ммоль, 5екв.) основи Х'юніга розчиняють в 75мл ДМФ і перемішують протягом 20хв. при КТ. Потім додають 0,63мл (7,38ммоль, 1,5екв.) ізопропіламіну і суміш перемішують протягом ночі при КТ. Її фільтрують з відсмоктуванням через основний оксид алюмінію, промивають за допомогою ДМФ і маточний розчин перемішують з 400мл води, перемішують протягом ще 30хв. і осад фільтрують з відсмоктуванням. Неочищений продукт промивають водою і сушать у вакуумі. Для очищення його перемішують з 50мл ацетонітрилу протягом 30хв. при 5°C, фільтрують з відсмоктуванням, промивають невеликою кількістю холодного ацетонітрилу і залишок сушать у

вакуумі. Отримують 2,13г (3,9ммоль, 80%) D-3а у вигляді світло-білої твердої речовини.

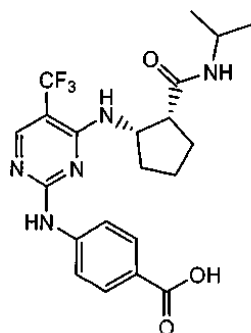
$R_f=0,53$  (силікагель,  $\text{сHex:EA } 1:1$ )

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 542 (M+H)<sup>+</sup>

D-4а) 4-[4-((1R,2S)-2-ізопропілкарбамоїлциклопентиламіно)-5-трифторометилпіримидин-2-іламіно]-бензойна кислота

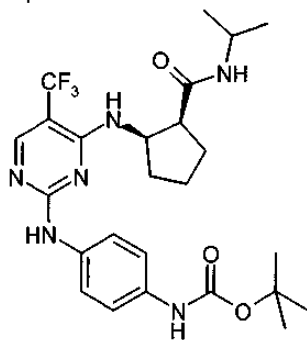


D-4а



D-4b

D-5с) Терт-бутил (±)-{4-[4-((1R\*,2S\*)-2-ізопропілкарбамоїлциклопентиламіно)-5-трифторометилпіримидин-2-іламіно]-фенілі}-карбамат



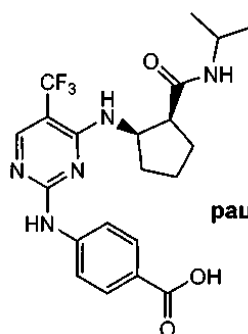
D-5с

450мг (1ммоль) D-4с розчиняють в 1,8мл сухого толуолу і послідовно додають 222мкл (1,3ммоль, 1,3екв.) основи Х'юніга і 940мкл трет-бутанолу. Потім додають 258мкл дифенілфосфорилазиду і суміш нагрівають при 80°C протягом 16год. Реакційну суміш об'єднують з 20мл етилацетату, промивають 2х за допомогою 20мл 0,5М розчину NaOH і водну фазу промивають 2х за допомогою 20мл етилацетату. Об'єднані органічні фази промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, нерозчинні компоненти фільтру-

ють, фільтрат сушать над хлоридом магнію і розчинник видаляють у вакуумі. Отримують 461мг (0,88ммоль, 89%) D-5с у вигляді жовтуватої твердої речовини.

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 523 (M+H)<sup>+</sup>

D-6с) Ізопропіламід (±)-(1S\*,2R\*)-2-[2-(4-амінофеніламіно)-5-трифторометилпіримидин-4-іламіно]-циклопентанкарбонової кислоти



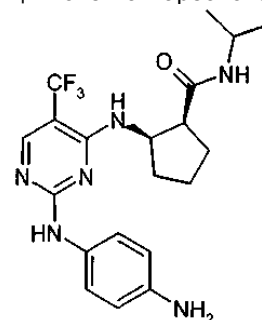
рацемічний, цис

D-4с

ють, фільтрат сушать над хлоридом магнію і розчинник видаляють у вакуумі. Отримують 461мг (0,88ммоль, 89%) D-5с у вигляді жовтуватої твердої речовини.

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 523 (M+H)<sup>+</sup>

D-6с) Ізопропіламід (±)-(1S\*,2R\*)-2-[2-(4-амінофеніламіно)-5-трифторометилпіримидин-4-іламіно]-циклопентанкарбонової кислоти



D-6с

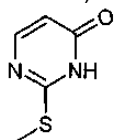
461мг (0,88ммоль) D-5с розчиняють в 5мл ди-хлорометану, додають 2мл трифторооцтової кислоти і суміш перемішують протягом 1год. при КТ. Реакційну суміш перемішують з 50мл води і водну фазу промивають за допомогою 50мл етилацетату. Органічну фазу екстрагують ще 2х за допомогою 30мл 10% хлористоводневої кислоти, водні фази об'єднують, значення рН доводять до 10 за

допомогою 10% розчину гідроксиду натрію і екстрагують 3× за допомогою 50мл етилацетату. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію, леткі компоненти видаляють у вакуумі і отримують 243мг (0,58ммоль, 65%) D-бс у вигляді безбарвної твердої речовини.

$R_f=0,08$  (силікагель,  $c_{Hex}:EA$  1:1)

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 423 (M+H)<sup>+</sup>

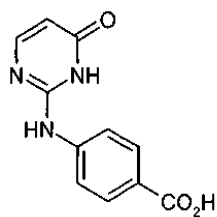
E-1) 2-Метилсульфаніл-1Н-піримідин-4-он



E-1

20г (153ммоль) 2-Тіоурацилу суспендують в 250мл метанолу і потім додають 8,7г (152,9ммоль, 1екв.) метоксиду натрію. Розчин перемішують протягом 5хв. при КТ і потім по краплях додають 12,4мл (198,8ммоль, 1,3екв.) метилйодиду. Реакційну суміш перемішують протягом ночі, потім виливають у воду і екстрагують 3× за допомогою приблизно 150мл хлороформу. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію, розчинник видаляють у вакуумі і отримують 16г (121,5ммоль, 74%) E-1 у вигляді безбарвної твердої речовини.

E-2) 4-(6-Оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іламіно)-бензойна кислота

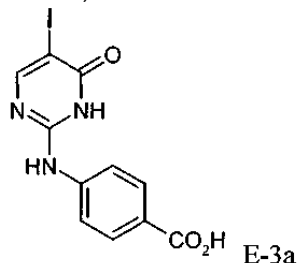


E-2

4,1г (28,8ммоль) E-1 розчиняють в 10мл дигліму (диметилловий ефір діетиленгліколю) і цей розчин об'єднують з 4,79г (34,6ммоль, 1,2екв.) 4-амінобензойної кислоти. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 16год. Після охолодження до КТ осад фільтрують з відсмоктуванням, промивають невеликою кількістю дигліму, потім діетиловим ефіром і сушать у вакуумі. Отримують 5,27г (22,8ммоль, 79%) E-2 у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 232 (M+H)<sup>+</sup>

E-3a) 4-(5-Йодо-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іламіно)-бензойна кислота



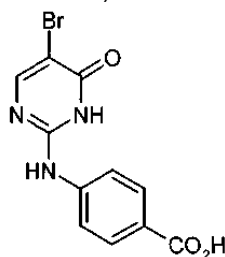
E-3a

9г (38,9ммоль) E-2 поміщають в 100мл води, додають 2,18г NaOH (54,5ммоль, 1,4екв.). Розчин об'єднують з 11,9г (46,7ммоль, 1,2екв.) йоду і перемішують протягом 3год. при 65°C. Після охолодження до 50°C додають пентагідрат тіосульфату натрію для видалення надлишку йоду, потім суміш

перемішують протягом ще 1год. і охолоджують до КТ. Коричневий осад фільтрують з відсмоктуванням, промивають водою і сушать у вакуумі. Отримують 13,7г (38,4ммоль, 82%) E-3a.

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 358 (M+H)<sup>+</sup>

E-3b) 4-(5-Бromo-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іламіно)-бензойна кислота



E-3b

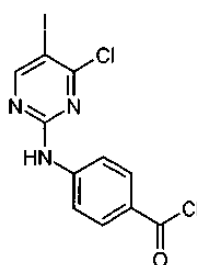
9г (38,9ммоль) E-2 поміщають в 10мл оцтової кислоти і до нього по краплях додають розчин 2,1мл (40,9ммоль 1,05екв.) бром у 50мл оцтової кислоти і суміш перемішують протягом приблизно 1год. при КТ. Реакційну суміш перемішують з 800мл води, осад фільтрують з відсмоктуванням і отриманий коричневий осад промивають водою і сушать у вакуумі. Отримують 11,5г (37,1ммоль, 95%) E-3b у вигляді безбарвної твердої речовини.

$R_f=0,27$  (силікагель,  $EA:MeOH$  7:3)

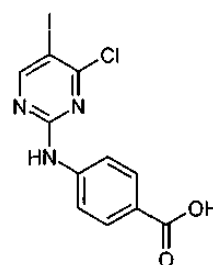
МС-ІЕР<sup>+</sup>: 309/311 (M+H)<sup>+</sup> (1×Br)

E-4a) 4-(4-Хлоро-5-йодопіримідин-2-іламіно)-бензоїлхлорид і

E-5a) 4-(4-хлоро-5-йодопіримідин-2-іламіно)-бензойна кислота



E-4a

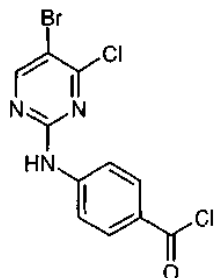


E-5a

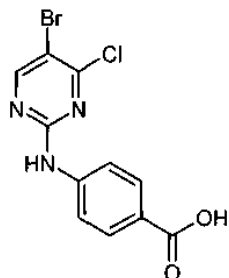
6,5г (18,2ммоль) E-3a суспендують в 80мл оксихлориду фосфору і протягом 3год. при перемішуванні суміш кип'ятять зі зворотним холодильником. Реакційну суміш при енергійному перемішуванні по краплях додають до 800мл суміші води з льодом, перемішують протягом ще 30хв. і неочищений хлороангідрид кислоти E-4a фільтрують. Його сушать у вакуумі і потім використовують без додаткового очищення.

Для отримання кислоти неочищений хлороангідрид кислоти розчиняють в 200мл ТГФ і додають 200мл 20% водного розчину NaHCO<sub>3</sub>. Реакційну суміш перемішують протягом 16год. при КТ. ТГФ видаляють у вакуумі, значення рН водної фази доводять до 2 за допомогою концентрованої HCl, перемішують протягом 10хв., отриманий залишок фільтрують з відсмоктуванням і промивають водою. Після сушки у вакуумі отримують 6,3г (16,7ммоль, 92%) E-5a у вигляді безбарвної твердої речовини.

$R_f=0,24$  (силикагель, етилацетат)  
 MC-IEP<sup>+</sup>: 427 (M+H)<sup>+</sup>  
 E-4b) 4-(4-Хлоро-5-бромопіримідин-2-іламіно)-  
 бензоїлхлорид і  
 E-5b) 4-(4-хлоро-5-бромопіримідин-2-іламіно)-  
 бензойна кислота)



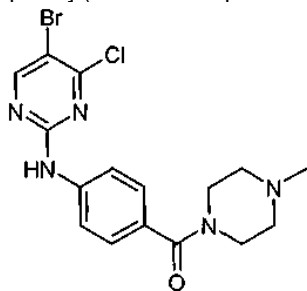
E-4b



E-5b

Отримують з E-3b аналогічно отриманню похідних E-4a і E-5a.

E-6b) 4-(5-Бromo-4-хлоропіримідин-2-іламіно)-  
 феніл]- (4-метилпіперазин-1-іл)-метанон

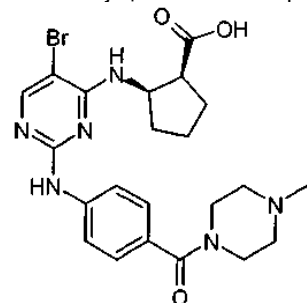


E-6b

559мг (1,6ммоль) E-4b розчиняють в 5мл ТГФ і об'єднують з 414мкл (2,4ммоль, 1,5екв.) основи Х'юніга. До цього розчину по краплях додають 181мкл (1,6ммоль, 1екв.) N-метилпіперазину і суміш перемішують протягом 90хв. при КТ. Потім додають 100мл води і суміш екстрагують 3× за допомогою 50мл етилацетату. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію і розчинник видаляють у вакуумі. Отримують 566мг (1,4ммоль, 86%) E-6b у вигляді безбарвної смоли.

MC-IEP<sup>+</sup>: 410/412 (M+H)<sup>+</sup> (1×Br)

E-7b) (±)-(1S\*,2R\*)-2-[4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніламіно]-піримідин-4-іламіно]-циклопентанкарбонова кислота



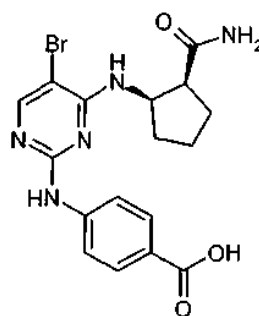
E-7b

459мг (1,1ммоль) E-6b розчиняють в 5мл 1-бутанолу і об'єднують з 536мкл (3,1ммоль, 2,8екв.) основи Х'юніга. До розчину додають 162мг цис-2-аміноциклопентанкарбонової кислоти (рацемічної) і реакційну суміш перемішують протягом 100хв. при 110°C (мікрохвильова піч CEM, 100Вт).

Реакційну суміш випаровують, перемішують приблизно з 200мл води і екстрагують 3× за допомогою 50мл етилацетату. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію і розчинник видаляють у вакуумі. Отримують 321мг (0,64ммоль, 57%) E-7b у вигляді безбарвної смоли.

MC-IEP<sup>+</sup>: 503/505 (M+H)<sup>+</sup> (1×Br)

E-8b) (±)-4-[5-Бromo-4-((1R\*,2S\*)-2-карбамоїлциклопентиламіно)-піримідин-2-іламіно]-бензойна кислота



E-8b

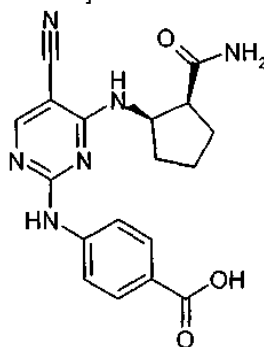
1г (3,04ммоль) E-5b розчиняють в 3,9мл ДМА і об'єднують з 1,3мкл (7,6ммоль, 1,5екв.) основи Х'юніга. До розчину додають 390мг (3,04ммоль, 1екв.) цис-2-аміноциклопентанкарбоксаміду (рацемічного) і реакційну суміш перемішують протягом 60хв. при 120°C.

Реакційну суміш випаровують, залишок розчиняють в 5мл 1-бутанолу і осад фільтрують з відсмоктуванням. Після промивання за допомогою 5мл холодного 1-бутанолу і сушки у вакуумі отримують 935мг (2,2ммоль, 73%) E-8b у вигляді білої твердої речовини.

MC-IEP<sup>+</sup>: 420/422 (M+H)<sup>+</sup> (1×Br)

Йодопохідну E-8a отримують аналогічно з E-5a. Проте температура реакції 5 становить 80°C.

E-9b) (±)-4-[4-((1R\*,2S\*)-2-карбамоїлциклопентиламіно)-5-ціанопіримідин-2-іламіно]-бензойна кислота



E-9b

935мг (2,23ммоль) E-8b розчиняють в 8мл ДМФ і в атмосфері аргону додають 403мг (4,45ммоль, 2екв.) ціаніду міді(І). Жовтий розчин об'єднують з 80мг (0,067ммоль, 3мол.%) тетракіс-трифенілфосфінпаладію і нагрівають при 145°C протягом 24год., і за цей час в реакцію входить приблизно 50% едукта. Повторно додають таку ж кількість каталізатору, суміш нагрівають протягом ще 5год. і потім реакційну суміш обробляють. Реакційну суміш фільтрують через пористий фільтр з силікагелем (розчинник: ДМФ), фільтрат випаровують приблизно до 5мл і виливають приблизно в

400мл дистильованої води. Осад, що утворився, фільтрують, промивають за допомогою 100мл води і розчиняють в метанолі. Додають ОФ-гель і розчинник видаляють у вакуумі. Суміш очищають за допомогою хроматографії з використанням оберненої фази (від 5% ацетонітрилу (+0,2% НСООН) і 95% води (+0,2% НСООН) до 50% ацетонітрилу (+0,2% НСООН) і 50% води (+0,2% НСООН)). Виділяють 160мг (0,44ммоль, 20%) E-9b у вигляді білої твердої речовини.

$R_f=0,30$  (силікагель,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{AcOH}$  5:1:0,1)

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 367 (M+H)<sup>+</sup>

Приклад 1

(±)-(1S\*,2R\*)-2-{2-[4-(Метилфенілсульфамойл)-феніламіно]-5-трифторометилпіримідин-4-іламіно}-циклопентанкарбонамід (схема синтезу А)

150мг (0,6ммоль) А-2, 519мг (1,98ммоль, 3екв.)

4-Аміно-N-метил-N-фенілбензолсульфонамід і 130мкл (0,76ммоль, 1,15екв.) N-етилдіізопропіламіну розчиняють в 3мл N,N-диметилацетаміду і розчин перемішують протягом 10хв. при 180°C (при нагріванні в мікрохвильовій печі). Розчин перемішують з 30мл води, значення рН доводять до 3 за допомогою 0,1н. НСІ (водний розчин), екстрагують 3× за допомогою 10мл етилацетату, сушать над сульфатом магнію і леткі компоненти видаляють у вакуумі. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії (циклогексан/етилацетат 2/1). Отримують 92мг (0,2ммоль) N-метил-4-(4-метилсульфаніл)-5-трифторометилпіримідин-2-іламіно)-N-фенілбензолсульфонамід у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

85мг (0,19ммоль) Цього проміжного продукту розчиняють в 7,5мл дихлорометану, додають 64мг (0,285ммоль, 1,5екв., 77%) м-хлоропербензойної кислоти і суміш перемішують протягом 3год. при КТ. Органічну фазу промивають 3× за допомогою 20мл насиченого водного розчину  $\text{NaHCO}_3$  і таким чином видаляють 3-хлоробензойну кислоту. Після сушки органічної фази над сульфатом натрію отримують 83мг (0,18ммоль, 95%) 4-(4-метансульфініл)-5-трифторометилпіримідин-2-іламіно)-N-метил-N-фенілбензолсульфонамід (А-4а), який використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

83мг (0,18ммоль) А-4а, 26мг Цис-2-аміно-1-циклопентанкарбоксаміду (0,2ммоль, 1,1екв., рацемічний) і 35мкл (0,2ммоль, 1,1екв.) основи Х'юніга розчиняють в 2мл ДМА і перемішують протягом 1год. при 60°C. Реакційну суміш перемішують з 10мл 0,1н. НСІ (водний розчин), суміш перемішують протягом 30хв., осад, що утворився, фільтрують з відсмоктуванням, промивають водою і сушать. Завершальне очищення проводять за допомогою колонкової хроматографії (сНех/ЕА від 60/40 до 50/50 протягом 20хв.). Отримують 43мг (0,08ммоль, 45%) сполуки 1 у вигляді безбарвної твердої речовини.

Сполуки прикладів 2 і 3 отримують аналогічно.

Приклад 4

(±)-N-((1S\*,2R\*)-2-{2-[4-(4-Метилпіперазин-1-карбоніл)-феніламіно]-5-трифторометилпіримідин-

4-іламіно)-циклогексил)-ацетамід (схема синтезу С)

38мг (0,08ммоль) С-3b розчиняють в 50мкл ДМА, додають 25мкл (0,16ммоль, 2екв.) основи Х'юніга і розчиняють протягом декількох хвилин при КТ. 5мкл Ацетилхлориду (1екв.) розчиняють в невеликій кількості ДМА і по краплях додають до реакційної суміші. Приблизно через 10хв. реакційну суміш розчиняють в дихлорометані, об'єднують з 10мл ОФ-гелю і всі леткі компоненти видаляють у вакуумі. Суміш очищають за допомогою хроматографії з ОФ фазою (AcCN/вода від 5/95 до 95/5% протягом 20хв.). Після об'єднання фракцій продукту і сушки виморожуванням отримують 18мг (0,034ммоль, 42%) сполуки 4 у вигляді безбарвної твердої речовини.

Сполуки прикладів 5-12 отримують аналогічно.

Приклад 13

(±)-1-Метил-3-((1S\*,2R\*)-2-{2-[4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)-феніламіно]-5-трифторометилпіримідин-4-іламіно)-циклогексил)-сечовина (схема синтезу С)

50мг (0,105ммоль) С-3b розчиняють в 50мкл ДМФ і об'єднують з 55мкл (0,315ммоль, 3екв.) основи Х'юніга. До цього розчину при КТ додають 6мкл метилізоціанату (1екв.). Приблизно через 10хв. реакційну суміш розчиняють в дихлорометані, об'єднують з 10мл ОФ-гелю і всі леткі компоненти видаляють у вакуумі. Суміш очищають за допомогою хроматографії з ОФ фазою (AcCN/вода від 5/95 до 95/5% протягом 20хв.). Після об'єднання фракцій продукту і сушки виморожуванням отримують 24мг (0,045ммоль, 43%) сполуки 13 у вигляді безбарвної твердої речовини.

Сполуки прикладів 14-17 отримують аналогічно.

Приклад 18

Метил-((±)-(1S\*,2R\*)-2-{2-[4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)-феніламіно]-5-трифторометилпіримідин-4-іламіно)-циклогексил)-карбамат (схема синтезу С)

30мг (0,063ммоль) С-3b розчиняють в 50мкл ДМФ і об'єднують з 22мкл (0,126ммоль, 2екв.) основи Х'юніга. До цього розчину при КТ додають 6мкл метилхлороформіату (1,2екв.). Приблизно через 10хв. реакційну суміш розчиняють в дихлорометані, об'єднують з 10мл ОФ-гелю і всі леткі компоненти видаляють у вакуумі. Суміш очищають за допомогою хроматографії з ОФ фазою (AcCN/вода від 5/95 до 95/5% протягом 20хв.). Після об'єднання фракцій продукту і сушки виморожуванням отримують 13мг (0,025ммоль, 39%) сполуки 13 у вигляді безбарвної твердої речовини.

Сполуки прикладів 19 і 20 отримують аналогічно.

Приклад 21

[4-(4-Циклопентиламіно-5-трифторометилпіримідин-2-іламіно)-феніл]-4-метилпіперазин-1-іл)-метанон (схема синтезу С)

88мг (0,22ммоль) С-2a розчиняють в 290мкл ДМА, додають 26мкл (0,26ммоль, 1,2екв.) циклопентиламіну і 75мкл (0,44ммоль, 2екв.) основи Х'юніга і реакційну суміш нагрівають при 120°C. Приблизно через 90хв. реакційну суміш виливають приблизно в 10мл дистильованої води, і осад, що

утворився, фільтрують. Суспензію екстрагують 3× за допомогою 20мл етилацетату, об'єднані органічні фази сушать за допомогою насиченого водного розчину NaCl і сульфату магнію, об'єднують з 100мл розчину HCl в діоксані і всі леткі компоненти видалають у вакуумі. Отримують 106мг (0,219ммоль, 99%) сполуки 21 у вигляді гідрохлориду.

Сполуки прикладів 22-26 отримують аналогічно.

#### Приклад 27

Диметиламід  $(\pm)$ -(1S\*,2R\*)-2-[2-[4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніламіно]-5-трифторометилпіримідин-4-іламіно]-циклопентанкарбонової кислоти ) (схема синтезу С)

35мг (0,067ммоль) С-3d розчиняють в 250мл ДМФ, додають 30мл (0,175ммоль, 2,6екв.) основи Х'юніга і потім 35мг (0,11ммоль, 1,6екв.) TBUTU. Реакційну суміш перемішують протягом 10хв. при КТ і потім об'єднують з 118мл диметиламіну (2М розчин в ТГФ, 0,235ммоль, 3,5екв.). Суміш струшують протягом 4год. при 35°C, потім реакційну суміш розчиняють в ацетонітрилі і об'єднують з 6мл ОФ-гелю і всі леткі компоненти видалають у вакуумі. Очищення проводять за допомогою колонкової хроматографії з ОФ фазою (ацетонітрил/вода від 12/88 до 40/60 протягом 12хв.). Фракції продукту сушать виморожуванням і отримують 19мг (0,035ммоль, 52%) сполуки 27.

Сполуки прикладів 28-30 отримують аналогічно.

#### Приклад 31

$(\pm)$ -4-[4-((1R\*,2S\*)-2-Ізопропілкарбамоїлциклопентиламіно)-5-трифторометилпіримідин-2-іламіно]-N-[2-(1-метилпіролідин-2-іл)-етил]-бензамід (схема синтезу D)

80мг (0,18ммоль) D-4с розчиняють в 2,4мл ДМФ, додають 179мл (1,03ммоль, 1,5екв.) основи Х'юніга і розчин об'єднують з 83мг (0,25ммоль, 1,4екв.) TBUTU. Розчин перемішують протягом 40хв. при КТ, потім додають 38,5мл (0,27ммоль, 1,5екв.) 2-(2-аміноетил)-1-метилпіролідину і суміш перемішують протягом 2 діб. Потім до реакційної суміші додають силікагель і леткі компоненти видалають у вакуумі. Очищення проводять за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою (ДХМ/MeOH/NH<sub>3</sub>(водний розчин) 5/1/0,1). Отримують 70мг (0,125ммоль, 70%) сполуки 31.

Сполуки прикладів 32-58 отримують аналогічно.

#### Приклад 59

Ізопропіламід  $(\pm)$ -(1S\*,2R\*)-2-[2-[4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніламіно]-5-трифторометилпіримідин-4-іламіно]-циклопентанкарбонової кислоти (схема синтезу С)

88мг (0,18ммоль) С-3d розчиняють в 2мл ДМФ, додають 153мл (0,90ммоль, 5екв.) основи Х'юніга і розчин об'єднують з 81мг (0,25ммоль, 1,4екв.) TBUTU. Розчин перемішують протягом 20хв. при КТ, потім додають 12мл (0,27ммоль, 1,5екв.) ізопропіламіну і суміш перемішують протягом 16год. Потім її фільтрують через основний оксид алюмінію і промивають за допомогою 20мл метанолу. До фільтрату додають ОФ-гель і леткі

компоненти видалають у вакуумі. Неочищений продукт, іммобілізований на ОФ-гелі, очищають в режимі оберненої фази (від 95% води (+0,2% HCOOH) і 5% ацетонітрилу (+0,2% HCOOH) до 55% води і 45% ацетонітрилу протягом 20хв.). Відповідні фракції продукту об'єднують з 1екв. концентрованої хлористоводневої кислоти і звільняють від розчинника за допомогою сушки виморожуванням. 14мг (0,025ммоль, 14%) Гідрохлориду сполуки 59 залишається у вигляді безбарвної плівки.

Сполуки прикладів 60-69 отримують аналогічно.

Сполуки прикладів 68 і 69 є хіральними і їх отримують з С-2а, з використанням енантіомерів цис-2-аміноциклопентанкарбонової кислоти з подальшим отриманням ізопропіламідів. Альтернативно, 68 і 69 також можна отримати з 59 за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ.

#### Приклад 70

Ізопропіламід  $(\pm)$ -(1S\*,2R\*)-2-[2-[3-хлоро-4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)-феніламіно]-5-трифторометилпіримідин-4-іламіно]-циклопентанкарбонової кислоти (схема синтезу В)

30мг (85,5ммоль) В-2а розчиняють в 100мл NMP і об'єднують з 35мг (0,14ммоль, 1,6екв.) (4-аміно-2-хлорофеніл)-(4-метилпіперазин-1-іл)-метанону. До цієї реакційної суміші додають 107мл 4 М HCl в діоксані (0,43ммоль, 5екв.) та її перемішують протягом 12год. при 5°C. Реакційну суміш розчиняють в суміші ДХМ/MeOH/NH<sub>3</sub> 9/1/0,1 і об'єднують з 6мл ОФ-гелю, леткі компоненти видалають у вакуумі і очищають за допомогою хроматографії з ОФ фазою (від 5% ацетонітрилу до 95% ацетонітрилу протягом 10хв.). Відповідні фракції продукту звільняють від розчинника за допомогою сушки виморожуванням. Залишається 35мг (0,06ммоль, 72%) сполуки 70.

Сполуки прикладів 71-75 отримують аналогічно.

#### Приклади 76-105 (загальна методика)

1екв. Сполуки В-4 (сполука Е-8b для прикладів 98-101 і сполука Е-8а для прикладів 102-105) розчиняють в ДМФ (приблизно 1-10мл на 1ммоль), додають 4-6екв. основи Х'юніга і потім 1,3-1,5екв. TBUTU. Реакційну суміш перемішують протягом 10-30хв. при КТ і потім додають 1-1,5екв. аміну або аніліну. Після закінчення реакції реакційну суміш об'єднують з силікагелем, всі леткі компоненти видалають у вакуумі і продукт очищають за допомогою колонкової хроматографії (нормальна або ОФ-фаза) і виділяють.

#### Приклад 106

$(\pm)$ -(3-[4-((1R\*,2S\*)-2-Карбамоїлциклопентиламіно)-5-трифторометилпіримідин-2-іламіно]-N-фенілбензамід (схема синтезу А)

700мг (3,06ммоль) А-3 розчиняють в 6мл ДМА. Додають 800мл (4,6ммоль, 1,5екв.) основи Х'юніга і по краплях додають 440мг цис-2-аміно-1-циклопентанкарбоксаміду, розчиненого в 24мл ДМА. Реакційну суміш перемішують при КТ. Через 1год. її розводять за допомогою 400мл дихлорометану і екстрагують 2× за допомогою 200мл розведеного удвічі насиченого розчину хлориду амонію, потім сушать над сульфатом магнію, і розчинник видалають у вакуумі. 1,1г Неочищеного

( $\pm$ )-(1S\*,2R\*)-2-(2-метилсульфаніл-5-трифторометилпіримідин-4-іламіно)-циклопентанкарбоксаміду залишається у вигляді білої твердої речовини. Його вводять в реакцію без додаткового очищення.

Для цього тверду речовину розчиняють в 60мл ТГФ, порціями додають 1,31г (5,5ммоль, 77% 2екв.) МХПБК і суміш перемішують протягом 1год. при КТ. Органічну фазу промивають 3х за допомогою 20мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію і таким чином видаляють 3-хлоробензойну кислоту. Після сушки органічної фази над сульфатом магнію отримують 1,15г неочищеного ( $\pm$ )-(1S\*,2R\*)-2-(2-метансульфініл-5-трифторометилпіримідин-4-іламіно)-циклопентанкарбоксаміду, який використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

150мг (0,45ммоль) ( $\pm$ )-(1S\*,2R\*)-2-(2-Метансульфініл-5-трифторометилпіримідин-4-іламіно)-циклопентанкарбоксаміду розчиняють в 500мкл NMP і додають 148мг (0,68ммоль, 1,5екв.) м-амінобензаніліду. До цього розчину додають 34мкл хлористоводневої кислоти (4М розчин в діоксані, 0,3екв.) і його перемішують протягом 16год. при 50°C. Реакційну суміш перемішують з 30мл води, значення рН доводять до 3 за допомогою 10мл 0,1н. HCl і екстрагують 3х за допомогою 15мл етилацетату. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію, всі леткі компоненти видаляють у вакуумі і неочищений продукт перемішують з сумішшю циклогексан/етилацетат 60/40, осад фільтрують з відсмоктуванням і промивають 2-пропанолом. Отримують 15мг (0,03ммоль, 7%) сполуки 106 у вигляді безбарвної твердої речовини.

Сполуки прикладів 107-109 отримують аналогічно. В цьому випадку очищення проводять за допомогою колонкової хроматографії (етилацетат/циклогексан, силікагель).

#### Приклад 110

Циклопропіламід ( $\pm$ )-(1S,2R)-2-{5-бromo-2-[4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)-феніламіно]-піримідин-4-іламіно}-циклопентанкарбонової кислоти (схема синтезу E)

39мг (0,077ммоль) E-7b розчиняють в 500мкл ДМФ, додають 66мкл (0,39ммоль, 5екв.) основи Х'юніга і 35мг (0,11ммоль, 1,4екв.) TBTU. Розчин перемішують протягом 20хв. при КТ і потім додають 8мкл (0,116ммоль, 1,5екв.) циклопропіламіну і суміш витримують протягом ночі при КТ. Її фільтрують через основний оксид алюмінію, промивають за допомогою приблизно 20мл метанолу і фільтрат об'єднують з 8мл ОФ-гелю. Після видалення летких компонентів у вакуумі суміш очищають в режимі оберненої фази (від 95% води (+0,2% HCOOH) і 5% ацетонітрилу (+0,2% HCOOH) до 5% води і 95% ацетонітрилу протягом 20хв.). Відповідні фракції продукту звільняють від розчинника за допомогою сушки виморожуванням. Сполуку 110 отримують у вигляді безбарвної плівки, 12мг (0,021ммоль, 27%).

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 542/544 (M+H)<sup>+</sup> (1хBr)

Сполуки прикладів 111-120 отримують аналогічно.

#### Приклад 121

N-Метил-N-А-метилпіперидин-4-іл)-4-{4-[( $\pm$ )-(1R\*,2S\*)-2-(піролідин-1-карбоніл)-циклопентиламіно]-5-трифторометилпіримідин-2-іламіно}-бензамід (схема синтезу C)

80мг (0,15ммоль) C-3e розчиняють в 1,4мл ДМФ, додають 132мкл (0,77ммоль, 5екв.) основи Х'юніга і 69мг (0,22ммоль, 1,4екв.) TBTU. Реакційну суміш перемішують протягом 30хв. при КТ, потім додають 119мкл (0,144ммоль, 9,4екв.) піролідину і суміш перемішують протягом 16год. при КТ. Її фільтрують через основний оксид алюмінію, промивають за допомогою приблизно 20мл метанолу і фільтрат об'єднують з силікагелем. Після видалення летких компонентів у вакуумі, суміш очищають за допомогою колонкової хроматографії. (ДХМ/MeOH/NH<sub>3</sub> 9/1/0,1). Після збору фракцій продукту їх змішують з 100мкл HCl (4М розчин в діоксані) і розчинник видаляють у вакуумі, отримують гідрохлорид сполуки 121 у вигляді безбарвної плівки, 29мг (0,048ммоль, 31%).

МС-ІЕР<sup>+</sup>: 574 (M+H)<sup>+</sup>

Сполуки прикладів 122-128 отримують аналогічно.

#### Приклад 129

4-[4-((1R,3S)-3-Карбамоїлциклопентиламіно)-5-трифторометилпіримідин-2-іламіно]-N-метил-N-(1-метилпіперидин-4-іл)-бензамід (схема синтезу C)

75мг (0,14ммоль) C-3f розчиняють в 1мл ДМФ, додають 123мкл (0,7ммоль, 5екв.) основи Х'юніга і реакційну суміш перемішують протягом 30хв. Потім додають 14мкл (0,22ммоль, 1,5екв.) водного розчину аміаку (28%) і суміш перемішують протягом 5год. при КТ. Розчин об'єднують з ОФ-гелем, всі леткі компоненти видаляють у вакуумі і суміш очищають за допомогою колонкової хроматографії (від 10% ацетонітрилу (+0,2% HCOOH) і 90% води (+0,2% HCOOH) до 24% ацетонітрилу і 76% води протягом 12хв.). Фракції продукту об'єднують з 100мкл розчину HCl в діоксані і всі леткі компоненти видаляють за допомогою сушки виморожуванням. Отримують 35мг (0,063ммоль, 44%) сполуки 129 у вигляді гідрохлориду.

Сполука прикладу 130 отримують аналогічно.

#### Приклад 131

Ізопропіламід ( $\pm$ )-(1S\*,2R\*)-2-[2-(4-ацетиламінофеніламіно)-5-трифторометилпіримідин-4-іламіно]-циклопентанкарбонової кислоти (схема синтезу D)

22мг D-6c розчиняють в 1мл ТГФ, об'єднують з 14мкл (0,075ммоль, додають 1,5екв.) основи Х'юніга і потім 3мкл ацетилхлориду, розчиненого в 500мкл ТГФ. Приблизно через 90хв. розчин реакційної суміші розводять за допомогою 10мл метанолу і додають 8мл ОФ-гелю. Хроматографічне очищення проводять з використанням оберненої фази (від 78% води (+0,2% HCOOH) і 22% ацетонітрилу (+0,2% HCOOH) до 51% води і 49% ацетонітрилу протягом 15хв.). Відповідні фракції продукту об'єднують і розчинник видаляють за допомогою сушки виморожуванням. Отримують 14мг (0,028ммоль, 54%) сполуки 131.

Сполуки прикладів 132-133 отримують аналогічно.

#### Приклад 134



( $\pm$ )-(1S\*,2R\*)-2-{5-Ціано-2-[4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)-феніламіно]-піримідин-4-іламіно}-циклопентанкарбоксамід (схема синтезу E)

40мг (0,11ммоль) E-9b розчиняють в 1,5мл ДМФ, додають 110мкл (0,63ммоль, 5,8екв.) основи Х'юніга і реакційну суміш перемішують протягом 40хв. Потім додають 18мкл (0,16ммоль, 1,5екв.) N-метилпіперазину і суміш перемішують протягом 48год. при КТ. Розчин об'єднують з силікагелем, всі леткі компоненти видаляють у вакуумі і суміш очищають за допомогою колонкової хроматографії (ДХМ/MeOH 9/1). Отримують 33мг (0,07моля, 67%) сполуки 134.

Сполуки прикладів 135-136 отримують аналогічно.

#### Приклад 137

( $\pm$ )-(1S\*,2R\*)-2-{5-Циклопропілетиніл-2-[4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)-феніламіно]-піримідин-4-іламіно}-циклопентанкарбоксамід (схема синтезу E)

50мг (0,09ммоль) Сполуки 105 розчиняють в 220мкл ДМФ і потім додають 15мг дихлоробіс(трифенілфосфін) паладію (0,021ммоль, 23 мол.%) і 10мг (0,03ммоль, 0,58екв.) йодиду міді(І). Розчин об'єднують з 320мкл основи Х'юніга і потім з 18мг (0,27ммоль, 3екв.) етинілциклопропану. Реакційну суміш фільтрують через силікагель з сумішшю ДХМ/MeOH/NH<sub>3</sub> 4/1/0,1 і потім додають 6мл ОФ-гелю. Після видалення летких компонентів очищення за допомогою колонкової хроматографії проводять з використанням ОФ-фази (від 95% води (+0,2% HCOOH) і 5% ацетонітрилу (+0,2% HCOOH) до 50% води і 50% ацетонітрилу протягом 20хв.). Відповідні фракції продукту об'єднують і розчинник видаляють за допомогою сушки виморожуванням. Отримують 32мг (0,065ммоль, 71%) сполуки 137.

Сполуки прикладів 138-139 отримують аналогічно, а в прикладі 138 реакцію проводять в атмосфері пропіну в колбі, заповненій азотом, при 40°C.

#### Приклад 140

( $\pm$ )-4-[4-((1R\*,2S\*)-2-Карбамоїлциклопентиламіно)-5-циклопропілпіримідин-2-іламіно]-N-(1-метилпіперидин-4-іл)-бензамід (схема синтезу E)

100мг (0,15ммоль) Сполуки 104 суспендують в 1,4мл діоксану і додають 13мг (0,15ммоль, 1екв.) циклопропілборної кислоти. Розчин дегазують у вакуумі і в атмосфері аргону додають 3,5мг (0,004ммоль, 3мол.%) адукта дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)-ферроцен]паладій(II)-дихлорометану з (PdCl<sub>2</sub>dppf ДХМ) і 2мл розчину карбонату натрію (2М у воді). Цю двофазну суміш нагрівають при 130°C протягом 5хв. (мікрохвильова піч СЕМ, 100 Вт). Органічну фазу відокремлюють, розводять метанолом і об'єднують з 6мл ОФ-гелю. Після видалення летких компонентів очищення проводять за допомогою колонкової хрома-

тографії з використанням оберненої фази (від 97% води (+0,2% HCOOH) до 3% ацетонітрилу (+0,2% HCOOH) до 70% води і 30% ацетонітрилу протягом 12хв.). Відповідні фракції продукту об'єднують і розчинник видаляють за допомогою сушки виморожуванням. Отримують 2мг (0,003ммоль, 2%) сполуки 140.

#### Приклад 141

Ізопропіламід ( $\pm$ )-(1S\*,2R\*)-2-[2-(4-[1,4]діазепан-1-іл-3-фторофеніламіно)-5-трифторометилпіримідин-4-іламіно]-циклопентанкарбонвої кислоти (схема синтезу B)

23мг (0,066ммоль) B-2a розчиняють в 100мкл NMP, додають 17мг (0,079ммоль, 1,2екв.) 3-фторо-4-(4-метил-[1,4]діазепан-1-іл)-феніламіну і на закінчення 46мкл HCl (0,18ммоль, 2,8екв., 4М розчин в діоксані). Реакційну суміш нагрівають при 90°C протягом 12год., об'єднують з 6мл ОФ-гелю і леткі компоненти видаляють у вакуумі. Хроматографічне очищення проводять з використанням оберненої фази (від 95% води (+0,2% HCOOH) і 5% ацетонітрилу (+0,2% HCOOH) до 55% води і 45% ацетонітрилу протягом 25хв.). Відповідні фракції продукту об'єднують і розчинник видаляють за допомогою сушки виморожуванням. Отримують 3мг (0,005ммоль, 8%) сполуки 141.

Сполуки прикладів 142-144 отримують аналогічно.


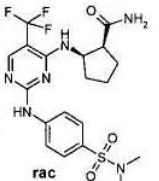
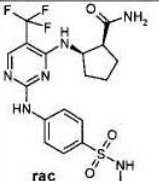
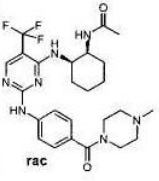
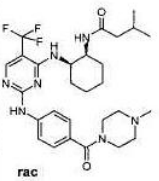
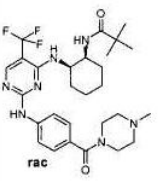
#### Приклад 145

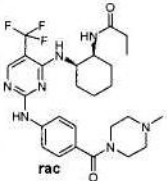
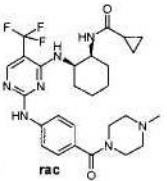
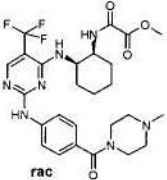
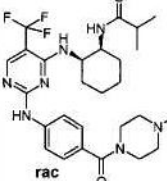
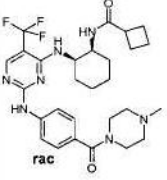

(+)-(1R\*,2R\*)-2-(2-[4-(4-Метилпіперазин-1-карбоніл)-феніламіно]-5-трифторометилпіримідин-4-іламіно)-циклопентанкарбоксамід (схема синтезу C)



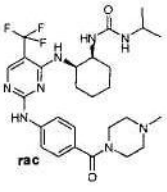
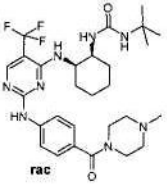
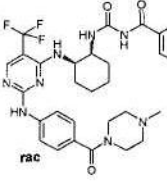
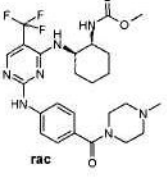
100мг (0,25ммоль) C-2a розчиняють в 1мл 1-бутанолу і цей розчин об'єднують з 35мг (0,275ммоль, 1,1екв.) рацемічного транс-2-аміноциклопентанкарбоксаміду і 60мкл (0,35ммоль, 1,4екв.) основи Х'юніга. При 110°C (мікрохвильова піч СЕМ, 100Вт) суміш перемішують протягом 30хв. до повної конверсії. До реакційної суміші додають приблизно 20мл метанолу, її об'єднують з ОФ-гелем (приблизно 8мл) і всі леткі компоненти видаляють у вакуумі. Суміш очищають на ОФ колонці (від 95% води (+0,2% HCOOH) і 5% ацетонітрилу (+0,2% HCOOH) до 55% води і 45% ацетонітрилу протягом 20хв.). Відповідні фракції продукту об'єднують з концентрованою хлористоводневою кислотою і звільняють від розчинника за допомогою сушки виморожуванням. Отримують 77мг (0,146ммоль, 58%) сполуки 145 у вигляді безбарвної твердої речовини.

Сполуки прикладів 146-147 отримують аналогічно, а сполуку прикладу 148 отримують аналогічно сполуці прикладу 129 (нуклеофільне заміщення  $\beta$ -амінокислотою з використанням C-2a як початкової речовини і на закінчення утворенням амідного зв'язку за допомогою аміаку).

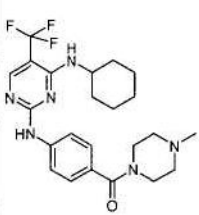
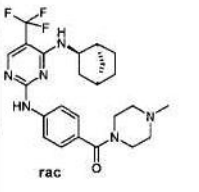
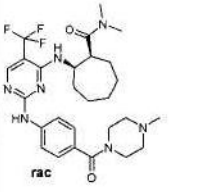

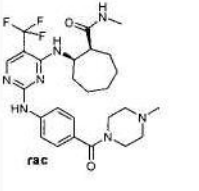
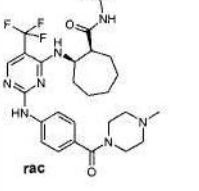
## Приклади 1 – 148

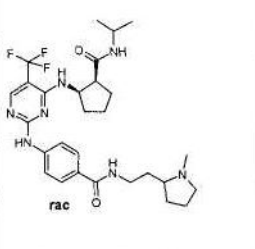
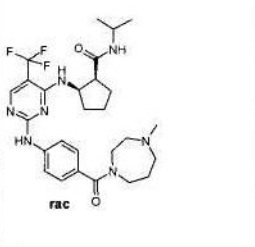
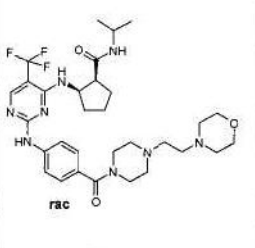
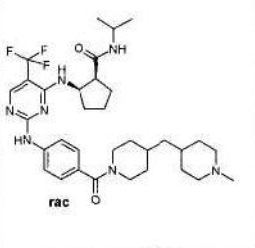
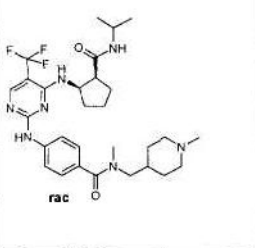
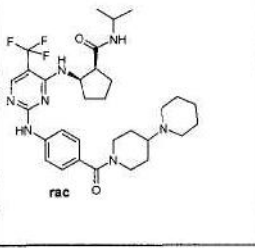
При- клад №	структура	R <sub>f</sub> / елюент		Т. пл. [°C]	ВЕРХ ВУ [хв.]	МС (ІЕР <sup>+</sup> ) [M+H] <sup>+</sup>	УФ <sub>max</sub> [нм]
1		0,32	EA:cHex 1:1		2,20	535	306
2		0,20	EA:cHex 1:1			473	
3		0,20	EA:cHex 1:1			521	
4		0,46	ДХМ:MeOH:NH <sub>3</sub> 9:1:0,1		1,41	520	276
5		0,30	ДХМ:MeOH:NH <sub>3</sub> 9:1:0,1		1,51	562	279
6		0,39	ДХМ:MeOH:NH <sub>3</sub> 9:1:0,1		1,54	562	280


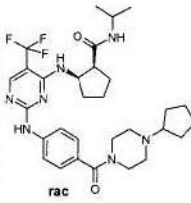
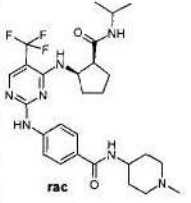
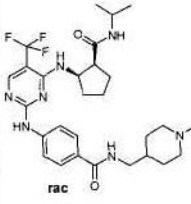
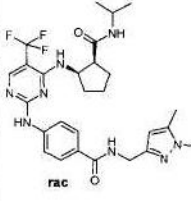
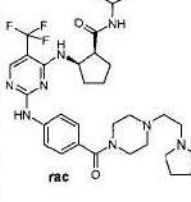
7		0,39	9:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,53	534	279
8		0,29	9:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,59	549	279
9		0,34	9:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,60	564	280 / 296
10		0,34	9:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,62	548	279
11		0,32	9:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,40	560	280
12		0,32	9:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,55	550	279

13	 <i>rac</i>	0,16	9:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,44	535	277
14	 <i>rac</i>	0,39	9:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,52	549	278
15	 <i>rac</i>	0,36	9:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	153-156 1,31	563	276
16	 <i>rac</i>	0,35	9:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,49	577	277
17	 <i>rac</i>	0,43	9:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	137-139 1,67	625	280 / 298
18	 <i>rac</i>	0,44	9:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,30	536	277

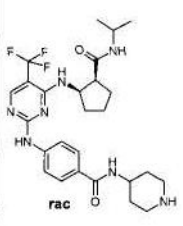
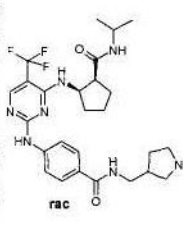
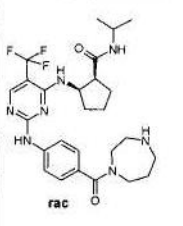
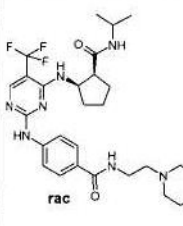
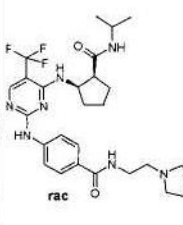
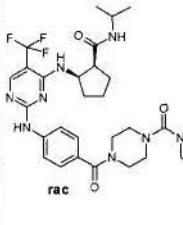


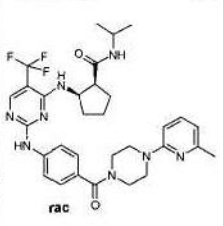
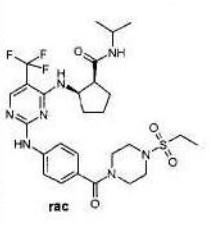
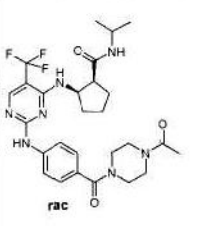
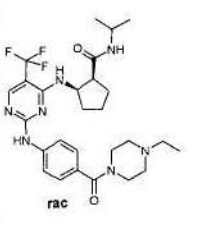
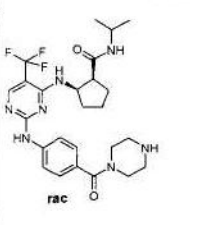
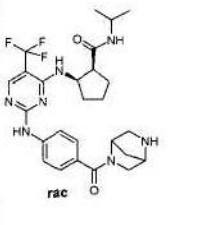
25		0,55	5:1:0,1 $\text{DIXM:MeOH:NH}_3$		1,47	463	277
26		0,50	5:1:0,1 $\text{DIXM:MeOH:NH}_3$		1,61	475	279
27		0,39	9:1:0,1 $\text{DIXM:MeOH:NH}_3$		1,63	548	279
28		0,25	9:1:0,1 $\text{DIXM:MeOH:NH}_3$	138-141	1,49	520	278
29		0,26	9:1:0,1 $\text{DIXM:MeOH:NH}_3$		1,55	534	278
30		0,30	9:1:0,1 $\text{DIXM:MeOH:NH}_3$		1,54	562	279

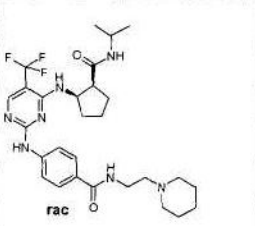
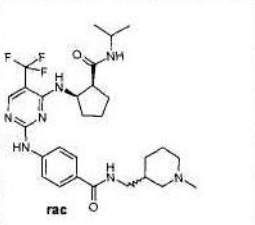
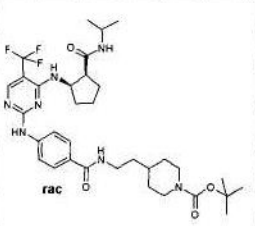
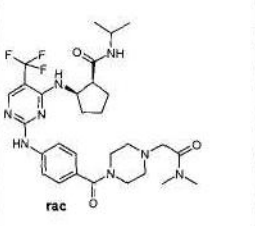
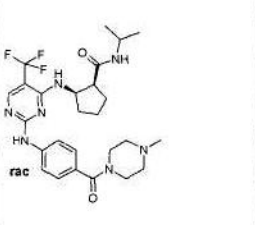
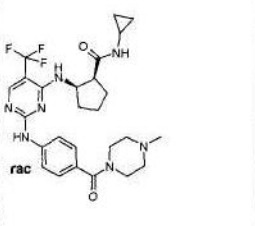
31	 <i>rac</i>	0,06	5:1:0,1 D <sub>2</sub> X <sub>2</sub> M:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,47	562	297
32	 <i>rac</i>	0,25	5:1:0,1 D <sub>2</sub> X <sub>2</sub> M:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,30	548	276
33	 <i>rac</i>	0,35	5:1:0,1 D <sub>2</sub> X <sub>2</sub> M:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,35	633	277
34	 <i>rac</i>	0,04	5:1:0,1 D <sub>2</sub> X <sub>2</sub> M:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,42	631	281
35	 <i>rac</i>	0,09	5:1:0,1 D <sub>2</sub> X <sub>2</sub> M:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,45	576	276
36	 <i>rac</i>	0,47	5:1:0,1 D <sub>2</sub> X <sub>2</sub> M:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,49	602	278

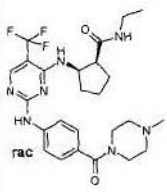
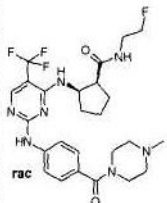
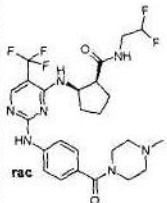
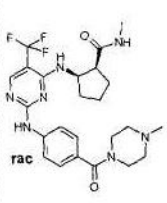
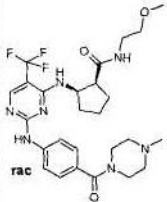
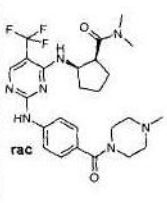
37	 <i>rac</i>	0,63	5:1:0,1 DXM <sub>1</sub> :MeOH:NH <sub>3</sub>	1,34	562	278
38	 <i>rac</i>	0,58	5:1:0,1 DXM <sub>1</sub> :MeOH:NH <sub>3</sub>	1,55	588	280
39	 <i>rac</i>	0,41	5:1:0,1 DXM <sub>1</sub> :MeOH:NH <sub>3</sub>	1,42	548	288
40	 <i>rac</i>	0,24	5:1:0,1 DXM <sub>1</sub> :MeOH:NH <sub>3</sub>	1,43	562	287
41	 <i>rac</i>	0,63	5:1:0,1 DXM <sub>1</sub> :MeOH:NH <sub>3</sub>	1,98	559	305
42	 <i>rac</i>	0,39	5:1:0,1 DXM <sub>1</sub> :MeOH:NH <sub>3</sub>	1,36	617	277

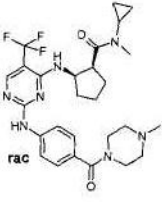
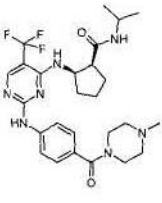
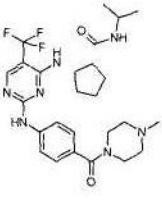
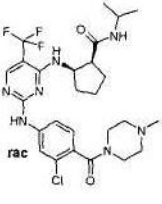
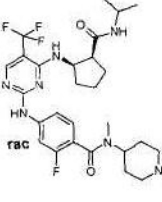
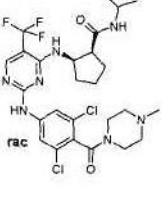


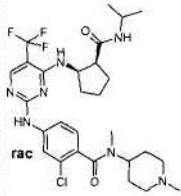
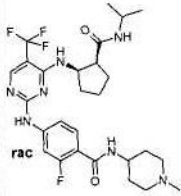
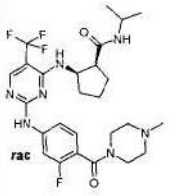
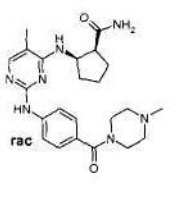
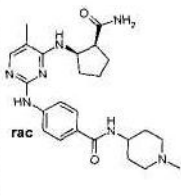
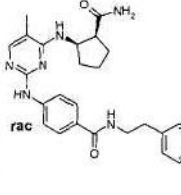
43	 rac	0,10	5:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,42	534	288
44	 rac	0,26	5:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,47	548	298
45	 rac	0,45	5:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,31	534	276
46	 rac	0,64	5:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	131-134	1,49	564	304
47	 rac	0,53	5:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	123-126	1,49	548	303
48	 rac	0,80	5:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,88	633	279

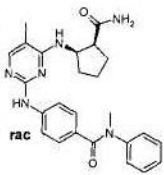
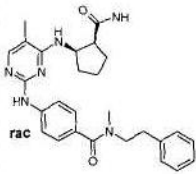
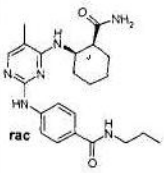
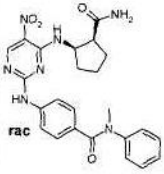
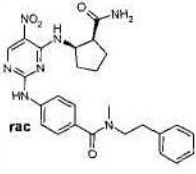
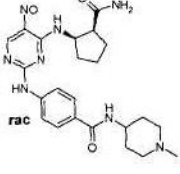
49	 <i>rac</i>	0,70	5:1:0,1 $\Delta$ XM:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,68	611	304
50	 <i>rac</i>	0,34	5:1:0,1 $\Delta$ XM:MeOH:NH <sub>3</sub>		2,02	612	280
51	 <i>rac</i>	0,78	5:1:0,1 $\Delta$ XM:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,81	562	279
52	 <i>rac</i>	0,68	5:1:0,1 $\Delta$ XM:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,30	548	279
53	 <i>rac</i>	0,10	5:1:0,1 $\Delta$ XM:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,52	520	279
54	 <i>rac</i>	0,16	5:1:0,1 $\Delta$ XM:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,30	532	280

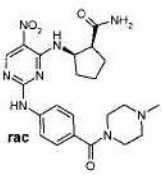
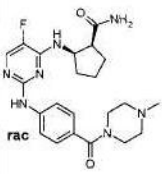
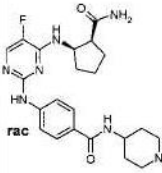
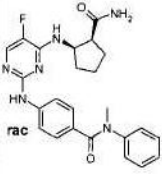
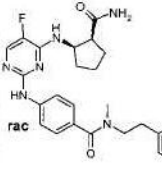
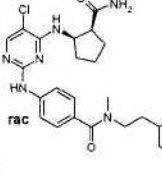
55		0,67	$\text{D}:\text{X}:\text{M}:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 5:1:0,1	126-129	1,53	562	34
56					1,47	562	298
57					2,43	662	306
58		0,69	$\text{D}:\text{X}:\text{M}:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 5:1:0,1		1,40	605	279
59		0,46	$\text{D}:\text{X}:\text{M}:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 5:1:0,1		1,57	534	279
60		0,58	$\text{D}:\text{X}:\text{M}:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 5:1:0,1		1,51	532	280

61		0,55	5:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,48	520	279
62		0,54	5:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,50	538	279
63		0,59	5:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,58	556	280
64		0,63	5:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,39	506	278
65		0,62	5:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,48	550	279
66		0,62	5:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,37	520	299


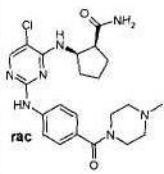
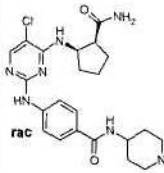
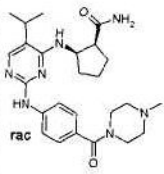
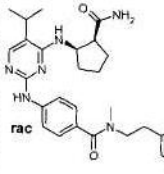
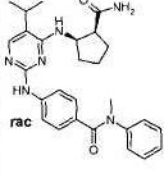
67		0,64	5:1:0,1 ДХМ:МеОН:NH <sub>3</sub>		1,30	546	276
68		0,46	5:1:0,1 ДХМ:МеОН:NH <sub>3</sub>	189-192	1,40	534	279
69		0,46	5:1:0,1 ДХМ:МеОН:NH <sub>3</sub>		1,40	534	279
70		0,35	9:1:0,1 ДХМ:МеОН:NH <sub>3</sub>		1,47	568/570 (1 Cl)	274
71		0,15	9:1:0,1 ДХМ:МеОН:NH <sub>3</sub>		1,54	580	272/29 7
72		0,43	9:1:0,1 ДХМ:МеОН:NH <sub>3</sub>		1,60	602/604 (2 Cl)	275/29 9

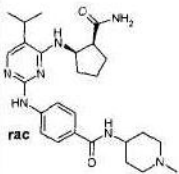
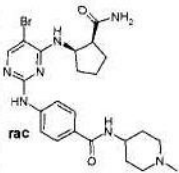
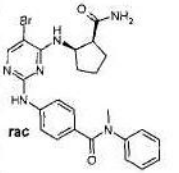
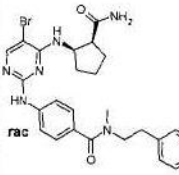
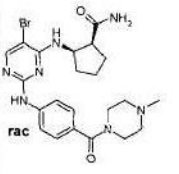
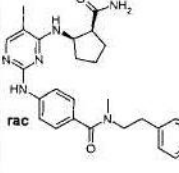
73		0,14	9:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,52	582/584 (1 Cl)	276/29 8
74		0,19	9:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,53	566	305
75		0,38	9:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,46	552	299
76		0,33	5:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>		438	
77		0,12	5:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>		452	
78		0,34	5:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,53	459	284


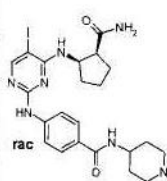
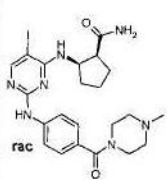
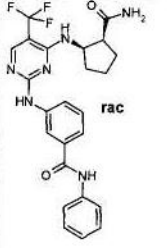
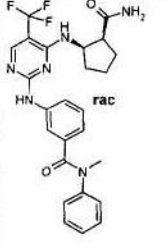
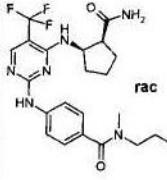
79		0,69	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,40	445	258/28 4
80		0,75	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	213-214	1,53	473	266
81		0,39	8:2 EA:MeOH	228 – 231	1,61	421	283
82		0,65	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	239-242	1,95	476	262/38 4
83		0,74	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	132-134	2,06	504	258/38 3
84		0,16	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,41	483	268/38 4


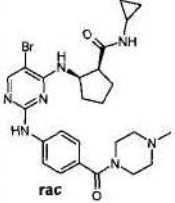
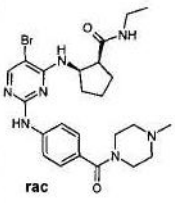
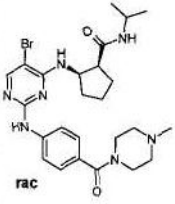

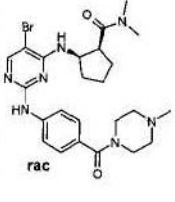
85	 <i>rac</i>	0,47	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	222-224	1,39	469	262/38 3
86	 <i>rac</i>	0,35	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>			442	
87	 <i>rac</i>	0,18	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>			456	
88	 <i>rac</i>	0,75	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,52	449	261
89	 <i>rac</i>	0,74	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,62	477	265
90	 <i>rac</i>	0,72	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,79	493	275



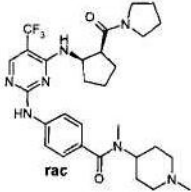

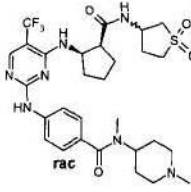

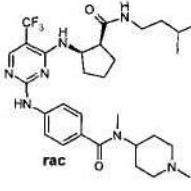
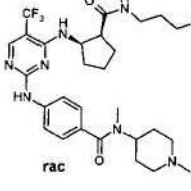
91		0,78	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,67	465	286
92		0,70	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>		458	
93		0,18	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,18	472	285
94		0,51	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,15	466	273
95		0,84	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,64	501	267
96		0,72	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	226-229 1,51	473	262/28 3

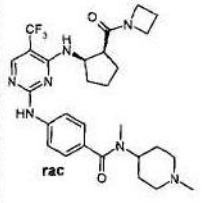
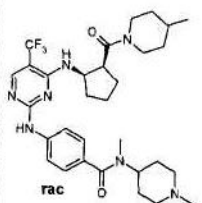
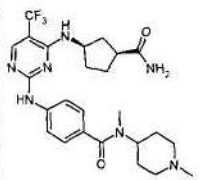
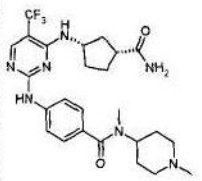
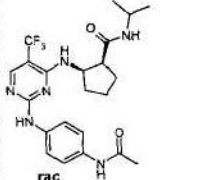

97		0,17	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,20	480	285	
98		0,23	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	172-174	1,24	516/518	286
99		0,60	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	144-146	1,72	509/511	286
100		0,53	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,81	537/539	276	
101		0,45	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>		502/504		
102		0,61	5:1:0,1 DXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	1,77	585	277	

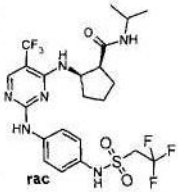
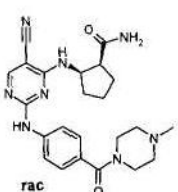
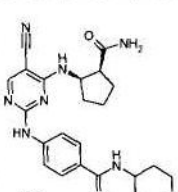
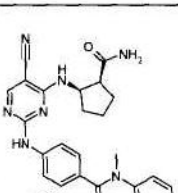
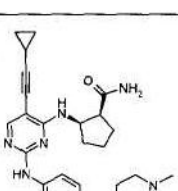
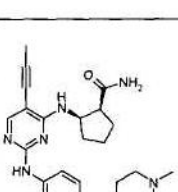
103		0,68	5:1:0,1 DlXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	145-148	1,68	557	288
104		0,25	5:1:0,1 DlXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	171-174	1,27	564	290
105		0,58	5:1:0,1 DlXM:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,15	550	278
106		0,53	EA:CHex		1,96	485	268
107		0,35	EA		1,95	499	266
108		0,16	EA		1,86	465	275

109	 <i>rac</i>	0,30	EA	1,94	499	299
110	 <i>rac</i>	0,62	$\text{DXXM}:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 5:1:0,1	1,33	542/544	279
111	 <i>rac</i>	0,64	$\text{DXXM}:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 5:1:0,1	1,30	530	278
112	 <i>rac</i>	0,68	$\text{DXXM}:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 5:1:0,1	1,39	544/546	280
113	 <i>rac</i>	0,67	$\text{DXXM}:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 5:1:0,1	1,26	548/550	278
114	 <i>rac</i>	0,64	$\text{DXXM}:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 5:1:0,1	1,29	530/532	279

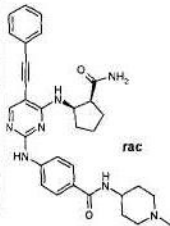
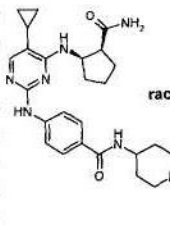
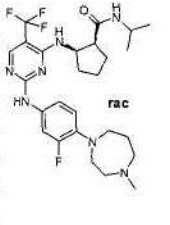
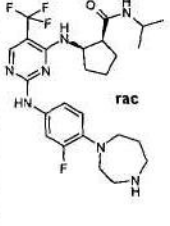
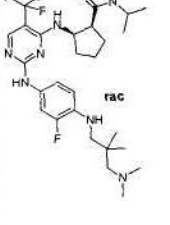
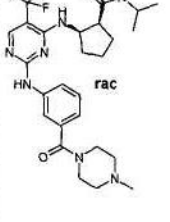


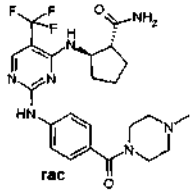
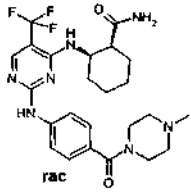
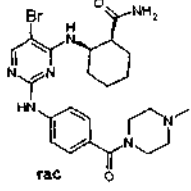
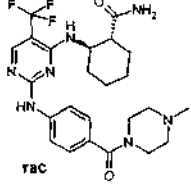
121		0,47	5:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>			574	
122		0,56	5:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>			588	
123		0,17	5:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>			638	278
124		0,19	5:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	179-184x		602	278
125		0,25	5:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>	129-134		590	246/27 8
126		0,03	5:1:0,1 IXM:MeOH:NH <sub>3</sub>			605	246/27 8

127		0,24	5:1:0,1 ДХМ:МеОН:NH <sub>3</sub>			560	274
128		0,74	5:1:0,1 ДХМ:МеОН:NH <sub>3</sub>			602	
129		0,10	5:1:0,1 ДХМ:МеОН:NH <sub>3</sub>			520	270
130		0,10	5:1:0,1 ДХМ:МеОН:NH <sub>3</sub>	211 (3 розкладом)		520	270
131		0,70	5:1:0,1 ДХМ:МеОН:NH <sub>3</sub>			465	278
132			5:1:0,1 ДХМ:МеОН:NH <sub>3</sub>	0,83		533	242/28 2

133	 <i>rac</i>	0,62	5:1:0,1 ДХМ:MeOH:NH <sub>3</sub>			569	274
134	 <i>rac</i>	0,33	5:1:0,1 ДХМ:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,28	449	319
135	 <i>rac</i>	0,08	5:1:0,1 ДХМ:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,37	463	322
136	 <i>rac</i>	0,68	5:1:0,1 ДХМ:MeOH:NH <sub>3</sub>		1,91	456	323
137	 <i>rac</i>	0,37	9:1:0,1 ДХМ:MeOH:NH <sub>3</sub>	151-154	1,35	488	297
138	 <i>rac</i>	0,32	9:1:0,1 ДХМ:MeOH:NH <sub>3</sub>	167-169	1,15	462	291



139		0,19	$\text{DIXM:MeOH:NH}_3$ 5:1:0,1	156-158		538	
140					1,20	478	286
141		0,16	$\text{DIXM:MeOH:NH}_3$ 9:1:0,1		1,38	538	280
142		0,65	$\text{DIXM:MeOH:NH}_3$ 9:1:0,1		1,52	524	280
143		0,66	$\text{DIXM:MeOH:NH}_3$ 9:1:0,1		1,51	554	275
144		0,58	$\text{DIXM:MeOH:NH}_3$ 9:1:0,1		1,57	534	268

145		0,47	5:1:0,1	ДХМ:МеОН:NH <sub>3</sub>	1,24	492	276
146		0,61	5:1:0,1	ДХМ:МеОН:NH <sub>3</sub>	1,43	506	277
147		0,58	5:1:0,1	ДХМ:МеОН:NH <sub>3</sub>	1,21	516/518	278
148		0,55	5:1:0,1	ДХМ:МеОН:NH <sub>3</sub>	1,22	506	275

У наведених нижче прикладах описана біологічна активність сполук, пропорованих в дійсному винаході, але дійсний винахід не обмежується цими прикладами.

Як показує фарбування ДНК з подальшим дослідженням за допомогою FACS (клітинний сортер із збудженням флуоресценції) або за допомогою аналізу Cellomics Array Scan, інгібування сполуками, пропорованими в дійсному винаході, опосередкує перш за все помилками при сегрегації хромосом. Унаслідок накопичення помилкових сегрегацій протікає масивне поліпліддя, яке кінець кінцем може привести до інгібування проліферації або навіть апоптозу. Унаслідок своїх біологічних характеристик сполуки загальної формули (I) пропоровані в дійсному винаході, їх ізомери і фізіологічно прийнятні солі придатні для лікування захворювань, що характеризуються надмірною або аномальною проліферацією клітин.

Приклад дослідження кінзи Auroга В

Розроблена методика радіоактивного аналізу інгібування ферментів з використанням експресуємого бакуловірусом рекомбінантного білка людини Auroга В дикого типу, що містить на N-кінці епі-

топ гістидину(6) (His-), який отримують з інфікованих клітин комах (SF21) і очищають.

Експресія і очищення

Для цього  $300 \times 10^6$  SF21 клітин інкубують в середовищі SF-900II для клітин комах (Invitrogen), наприклад, з підходящою кількістю розчину бакуловірусу, протягом 1 год. при 27°C (мішалка для ємкостей Fernbach, 50 оборотів/хв.). Потім додають 250мл середовища SF-900II і перемішують протягом 3 днів (100 оборотів/хв., 27°C). За 3 год. до збору додають оадаєву кислоту ( $C_{44}H_{68}O_{13}$ , Calbiochem #495604) (кінцева концентрація 0,1мкМ) для стабілізації центрів фосфорилування рекомбінантної Auroга В. Клітини центрифугують (1000 оборотів/хв., 5хв., 4°C), рідину над осадом відкидають і пігулку заморожують в рідкому азоті. Пігулку відтають (37°C, 5хв.) і повторно суспендують в літичному буфері. Для 200мл початкової культури використовують 40мл літичного буферу (25мМ Tris/Cl (Tris=[трис(гідроксиметиламінометан)]), 10мМ  $MgCl_2$ , 300мМ NaCl, 20мМ імідазолу, pH8,0, 0,07% 2-меркаптоетанолу і повний інгібітор протеази, що випускається фірмою Roche Diagnostics). Після двох швидких циклів заморожування/відтавання

(рідкий азот - 37°C) лізат витримують на льоду протягом 30хв., потім інкубують (2год., 4°C) з промитами за допомогою NI-NTA гранулами (NI-NTA Superflow Beads, 4мл на 200мл початкової культури) і поміщають в колонку Econo-Pac (Biorad #732-1010). П'ять разів промивають промивальним буфером (25mM Tris/Cl, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 1000mM NaCl, 20mM імідазолу, pH8,0, 0,07% 2-меркаптоетанолу і повний інгібітор протеази, що випускається фірмою Roche Diagnostics) в кожному випадку з використанням об'єму буферу, рівному 10 об'ємам колонки і потім елюють за допомогою 8мл (на 200мл початкової культури) елююючого буферу (25mM Tris/Cl pH8,0, 300mM NaCl, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 0,03% Brij-35, 10% гліцерину, 0,07% 2-меркаптоетанолу, 400mM імідазолу). Об'єднані фракції елюату знесолюють за допомогою колонки Sephadex G25 і переносять в буфер для заморожування (50mM Tris/Cl pH8,0, 150mM NaCl, 0,1mM EDTK (етиленадіамінотетраоцтова кислота), 0,03% Brij-35, 10% гліцерину, 1mM ДТТ (дитіотреїтол)).

#### Дослідження кінзи

Досліджувані речовини поміщають в планшет з поліпропілену (96-лунковий, Greiner #655 201) і використовують концентрації в діапазоні 10-0,0001мкМ. Кінцева концентрація ДМСО при аналізі дорівнює 5%. 30мкл суміші білків (50mM Tris/Cl pH7,5, 25mM MgCl<sub>2</sub>, 25mM NaCl, 167мкМ АТФ (аденозинтрифосфат), 200мг His-Auroга В в буфері для заморожування) піпеткою додають до 10мкл досліджуваної речовини, що міститься в 25% ДМСО, і цю суміш інкубують протягом 15хв. при КТ. Потім додають 10мкл суміші білків (100mM Tris/Cl pH7,5, 50mM MgCl<sub>2</sub>, 50mM NaCl, 5мкМ NaF, 5мкМ ДТТ, 1мкКи гамма-Р33-АТФ [Amersham], 50мкМ пептиду-субстрату [біотин-EPLERRLSLVPDS або його мультимери, або біотин-EPLERRLSLVPKM або його мультимери, або біотин-LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLJ]). Реакційну суміш інкубують протягом 75хв. (температура навколишнього середовища) і реакцію зупиняють шляхом додавання 180мкл 6,4% трихлорооцтової кислоти та інкубують протягом 20хв. на льоду. Багатоситовий фільтруючий планшет (Millipore, MAIPNOB10) приводять в рівновагу спочатку з 100мкл 70% етанолу і потім з 180мкл трихлорооцтової кислоти і рідини видалляють за допомогою підходящого відсмоктуючого пристрою. Потім вносять реакційні суміші, реакція в яких зупинена. Після 5 стадій промивання у всіх випадках за допомогою 180мкл 1% трихлорооцтової кислоти нижню половину планшета сушать (10-20хв. при 55°C) і додають 25мкл сцинтиляційної суміші (Microscint, Packard # 6013611). Кількість включеного гамма-фосфату визначають за допомогою рідинного сцинтиляційного лічильника Wallac 1450 Microbeta. Зразки, що не містять досліджуваної речовини або пептиду-субстрату, використовують як контрольні. Значення IC<sub>50</sub> визначають за допомогою програмного забезпечення Graph Pad Prism.

Антипроліферативну активність сполук, пропонує в дійсному винаході, визначають за допомогою дослідження проліферації на вирощених пухлинних клітинах людини і/або за допомогою

дослідження клітинного циклу, наприклад, з використанням пухлинних клітин NCI-H460. За даними обох методик дослідження сполуки володіють активністю від хорошої до дуже хорошої, тобто, наприклад, при дослідженні проліферації NCI-H460 значення EC<sub>50</sub> рівні менше 5мкмоль/л, зазвичай - менше 1мкмоль/л.

Дослідження інгібування проліферації на вирощених пухлинних клітинах людини

Для дослідження проліферації на вирощених пухлинних клітинах людини клітини пухлини легенив лінії NCI-H460 (отримані з American Type Culture Collection (ATCC)) вирощують в середовищі RPMI 1640 (Gibco) і 10% фетальній телячій сироватці (Gibco) і збирають у фазі логарифмічного росту. Потім клітини NCI-H460 поміщають в 96-лункові плоскодонні планшети (Falcon) при щільності 1000клітин/лунка в середовищі RPMI 1640 та інкубують протягом ночі в інкубаторі (при 37°C і 5% CO<sub>2</sub>). Активні речовини додають до клітин при різних концентраціях (розчинені в ДМСО; ДМСО кінцева концентрація: 0,1%). Після 72год. інкубації в кожну лунку додають 20мкл реагенту AlamarBlue (AccuMed International) і клітини інкубують протягом ще 5-7год. Після інкубації зміну кольору реагенту AlamarBlue визначають за допомогою флуоресцентного спектрофотометра Wallac Microbeta. Значення EC<sub>50</sub> розраховують за стандартними алгоритмами Льюенбурга-Маркварда (GraphPadPrizm). Дослідження клітинного циклу проводять, наприклад, за допомогою FACS (клітинний сортер із збудженням флуоресценції) або за допомогою аналізу Cellomics Array Scan (аналіз клітинного циклу).

#### Дослідження за допомогою FACS

Пропідіййодид (ПЙ) стехіометрично зв'язується з двоспиральною ДНК і тому застосовний для визначення часток клітин у фазах G<sub>1</sub>, S і G<sub>2</sub>/M клітинного циклу за даними про вміст клітинної ДНК. Клітини у фазах G<sub>0</sub> і G<sub>1</sub> містять диплоїдну ДНК (2N), а клітини у фазі G<sub>2</sub> або у фазі мітозу містять 4N ДНК.

Для фарбування за допомогою ПЙ, наприклад, 0,4млн 1,75×10<sup>6</sup> клітин NCI-H460 висівають в культуральний матрац для клітин площею 75см і через 24год. або додають 0,1% ДМСО як контроль, або додають речовину в різних концентраціях (у 0,1% ДМСО). Клітини інкубують протягом 42год. з речовиною або з ДМСО. Потім клітини відокремлюють за допомогою трипсину і центрифугують. Пігулку клітин промивають забуференим фосфатом фізіологічним розчином (ЗФФ) і потім клітини фіксують за допомогою 80% етанолу при -20°C протягом не менше 2год. Після наступної стадії промивання за допомогою ЗФФ клітини для надання проникності протягом 5хв. обробляють за допомогою Triton X-100 (Sigma; 0,25% в ЗФФ) на льоду і потім інкубують з розчином пропідіййодиду (Sigma; 10мкг/мл) і РНКази (Serva; 1мкг/мл) в темряві в співвідношенні 9:1 протягом не менше 20хв.

Визначення кількості ДНК проводять за допомогою аналізатора Becton Dickinson FACS з використанням аргонного лазера (500 мВт, довжина хвилі випускання 488nm); отримують дані та їх об-

робляють за допомогою програми DNA Cell Quest (BD).

Дослідження за допомогою Cellomics Array Scan

Клітини NCI-H460 висівають у 96-лункові плоскодонні планшети (Falcon) в середовищі RPMI 1640 (Gibco) і 10% фетальній телячій сироватці (Gibco) при щільності 2000 клітин/лунка та інкубують протягом ночі в інкубаторі (при 37°C і 5% CO<sub>2</sub>). Активні речовини додають до клітин при різних концентраціях (розчинені в ДМСО; ДМСО кінцева концентрація: 0,1%). Після інкубації протягом 42 год. середовище фільтрують з відсмоктуванням, клітини фіксують протягом 10 хв. 4% розчином формальдегіду і Triton X-100 (1:200 в 3ФФ) при температурі навколишнього середовища і одночасно їм надають проникність і потім двічі промивають 0,3% розчином БСА (бичачий сироватковий альбумін) (Calbiochem). Потім ДНК забарвлюють шляхом додавання 50 мкл/лунку 4',6-діамідино-2-феніліндола (ДАФІ; Molecular Probes) при кінцевій концентрації, рівній 300 нМ, в темряві протягом 1 год. при температурі навколишнього середовища. Потім препарати двічі ретельно промивають за допомогою 3ФФ, планшети заклеюють чорною липкою стрічкою і досліджують за допомогою Cellomics Array Scan з використанням програми CellCycle BioApplication і візуалізують і проводять оцінку за допомогою Spotfire.

Сполуки, пропоновані в дійсному винаході, є інгібіторами кінази Auroга. За даними про їх біологічні характеристики сполуки загальної формули (I) пропоновані в дійсному винаході, їх ізомери та їх фізіологічно прийнятні солі застосовні для лікування захворювань, що характеризуються надмірною або аномальною проліферацією клітин.

Такі захворювання включають, наприклад: вірусні інфекції (наприклад, ВІЛ (вірус імунодефіциту людини) і саркома Капоши); запальні і аутоімунні захворювання (наприклад, коліт, артрит, хвороба Альцгеймера, гломерулонефрит і ураження під час загоєння ран); бактеріальні, грибкові і/або паразитарні інфекції; лейкоз, лімфоми і солідні пухлини (наприклад, карциноми і саркоми), захворювання шкіри (наприклад, псоріаз); захворювання, засновані на гіперплазії, які характеризуються збільшенням кількості клітин (наприклад, фібробластів, гепатоцитів, кісткових клітин і клітин кісткового мозку, хрящових або гладеньком'язових клітин або епітеліальних клітин (наприклад, гіперплазія ендометрію)); захворювання кісток і серцево-судинні захворювання (наприклад, рестеноз і гіпертрофія).

Наприклад, сполуками, пропонованими в дійсному винаході, можна лікувати наступні типи раку, але не обмежуватися тільки ними: пухлини головного мозку, такі як, наприклад, неврилемуа слухового нерву, астроцитоми, такі як пилоїдні астроцитоми, фібрилярна астроцитома, протоплазматична астроцитома, геміоцитарна астроцитома, астроцитома атипії і гліобластома, лімфоми головного мозку, метастази в головний мозок, гіпофізарна пухлина, така як пролактинома, продукуюча пухлина і пухлина, що продукує АКТГ (адренкортикотропний гормон), ГРЛ (гормон рос-

ту людини), краніофарингіома, медуллобластоми, менингіоми і олігодендрогліоми; пухлини нервів (неоплазма), такі як, наприклад, пухлини вегетативної нервової системи, такі як симпатична нейробластома, гангліоневрома, парагангліома (феохромоцитома, хромаффінома) і гломусно-каротидна пухлина, пухлини периферійної нервової системи, такі як неврома ампутації, нейрофіброма, невринома (неврилемуа, шваннома) і злоякісна шваннома, а також пухлини центральної нервової системи, такі як пухлини головного і кісткового мозку; рак кишківника, такий як, наприклад, карцинома прямої кишки, товстої кишки, анусу, тонкого кишківника і дванадцятипалої кишки; пухлини повік, такі як базаліома або базально-клітинна карцинома; рак підшлункової залози або карцинома підшлункової залози; рак сечового міхура або карцинома сечового міхура; рак легенів (bronхіальна карцинома), такий як, наприклад, дрібноклітинні бронхіальні карциноми (вівсяно-клітинні карциноми) і недрібноклітинні бронхіальні карциноми, такі як карциноми плоского епітелію, аденокарциноми і великоклітинні бронхіальні карциноми; рак молочної залози, такий як, наприклад, карцинома молочної залози, така як інфільтруюча карцинома з епітелію проток, колоїдна карцинома, лобулярна інвазивна карцинома, тубулярна карцинома, аденокістозна карцинома і папілярна карцинома; неходжкінські лімфоми (НХЛ), такі як, наприклад, лімфома Беркітта, неходжкінські лімфоми (НХЛ) низької злоякісності і грибоподібний мікоз; рак матки або карцинома ендометрію, або рак тіла матки; синдром РНЛ (рак невідомої первинної локалізації); рак яєчників або карцинома яєчників, такий як слізотвірний, ендометріальний або серозний рак; рак жовчного міхура; рак жовчних проток, такий як, наприклад, пухлина Клатської; тестикулярний рак, такий як, наприклад, семіоми і несеміоми; лімфома (лімфосаркома), така як, наприклад, злоякісна лімфома, хвороба Ходжкіна, неходжкінські лімфоми (НХЛ), такі як хронічний лімфатичний лейкоз, лейкозний ретикулоендотеліоз, імуноцитома, плазмоцитома (множинна міелома), імунобластома, лімфома Беркітта, грибоподібний мікоз зони Т, великоклітинна анапластична лімфобластома і лімфобластома; рак гортані, такий як, наприклад, пухлини голосових зв'язок, супрагортальні, ковтальні і субковтальні пухлини гортані; рак кістки, такий як, наприклад, остеохондрома, хондрома, хондробластома, хондроміксодна фіброма, остеома, остеїд-остеома, остеобластома, еозинофільна гранулема, гігантоклітинна пухлина, хондросаркома, остеосаркома, саркома Юїнга, ретикулосаркома, плазмоцитома, гігантоклітинна пухлина, фіброзна дисплазія, ювенільні кисти кістки і аневризматичні кисти кістки; пухлини голови і шиї, такі як, наприклад, пухлини губ, язика, дна порожнини рота, порожнини рота, ясен, твердого неба, слинних залоз, горла, порожнини носа, навіколоносових синусів, гортані і середнього вуха; рак печінки, такий як, наприклад, карцинома клітин печінки або гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК); лейкоз, такі як, наприклад, гострий лейкоз, такі як гострий лімфатичний/лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), гострий мієлолейкоз (ГМЛ); хронічний лейкоз, такі

як хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ), хронічний мієлолейкоз (ХМЛ); рак шлунку або карцинома шлунку, такий як, наприклад, папілярна, тубулярна і слизовірна аденокарцинома, перстневидно-клітинна карцинома, аденосквамозна карцинома, дрібноклітинна карцинома і недиференційована карцинома; меланоми, такі як, наприклад, поверхнева, нодулярна, плямисто-злоякісна і акральна-плямиста меланома; рак нирки, такий як, наприклад, карцинома клітин нирки або гіпернефрома або пухлина Гравітца; рак стравоходу або карцинома стравоходу; рак пеніса; рак передміхурової залози; рак гортані або карцинома гортані, така як, наприклад, карциноми носоглотки, карциноми ротоглотки і карциноми гортаноглотки; ретинобластома, така як, наприклад, рак піхви або карцинома піхви; карциноми плоского епітелію, аденокарциноми, карциноми *in situ*, злоякісні меланоми і саркоми; карциноми щитовидної залози, такі як, наприклад, папілярна, фолікулярна і медулярна карцинома щитовидної залози, а також анапластичні карциноми; спиналіома, епідермоїдна карцинома і карцинома плоского епітелію шкіри; тирони, рак уретри і рак вульви.

Нові сполуки можна застосовувати для попередження, короточасного або тривалого лікування вказаних вище захворювань, також необов'язково в комбінації з променевою терапією або іншими новітніми сполуками, такими як, наприклад, цитостатичні або цитотоксичні речовини, інгібітори проліферації клітин, антиангіогенні речовини, стероїди або антитіла.

Сполуки загальної формули (1) можна застосовувати окремо або в комбінації з іншими активними речовинами, пропонованими в дійсному винаході, також необов'язково в комбінації з іншими фармакологічно активними речовинами.

Засоби хіміотерапії, які можна застосовувати в комбінації зі сполуками, пропонованими в дійсному винаході, включають, але не обмежуються тільки ними, гормони, аналоги гормонів і антигормони (наприклад, тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, фулвестрант, мегестролацетат, флутамід, нілутамід, бікалутамід, аміноглутетимід, ципротеронацетат, фінастерид, бусерелінацетат, флуорокортизон, флуоксиместрон, медроксипрогестеронкретид), інгібітори ароматази (наприклад, анастрозол, летрозол, ліарозол, ворозол, екземестан, атаместан) агоністи і антагоністи РФЛГ (релізинг-фактор лютеїнізуючого гормону) (наприклад, гoserелінацетат, лупролід), інгібітори чинників росту (чинників росту, таких як, наприклад, "тромбоцитарний чинник росту" і "гепоцитарний чинник росту", інгібіторами є, наприклад, антитіла проти "чинника росту", антитіла проти "рецептора чинника росту" та інгібітори тирозинкінази, такі як, наприклад, gefitinib, imatinib, lapatinib і trastuzumab); антиметаболіти (наприклад, антифолати, такі як метотрексат, ралтитрексед, аналоги піримідину, такі як 5-фторурацил, капецитабін і гемцитабін, аналоги пурину і аденозину, такі як меркаптопурин, тіогуанін, кладрибін і пентостатин, цитарабін, флударабін); протипухлинні антибіотики (наприклад, антрацикліни, такі як доксорубіцин, даунорубіцин, епірубіцин і ідарубіцин, мітоміцин-С,

блеоміцин, дактиноміцин, пликаміцин, стрептозоцин); похідні платини (наприклад, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин); алкілюючі засоби (наприклад, естрамустин, меклозетамін, мелфалан, хлороамбуцил, бусульфан, дакарбазин, циклофосфамід, іфосфамід, темозоломід, нітросечовини, такі як, наприклад, кармустин і ломустиг, тіотепа); антимітотичні засоби (наприклад, алкалоїди барвінку, такі як, наприклад, вінбластин, віндезин, вінорелбін і вінкрестин; і таксани, такі як паклітаксел, доцтаксел); інгібітори топоізомерази (наприклад, епіподофіллотоксини, такі як, наприклад, етопозид і етофос, теніпозид, амсакрин, топотекан, іринотекан, мітоксантрон) і різні засоби хіміотерапії, такі як амифостин, анагрелід, клодронат, філграстин, інтерферон-альфа, лефковорин, ритусимаб, прокарбазин, левамизол, месна, мітотан, памідронат і порфімер.

Підходящі препарати включають, наприклад, пігулки, капсули, супозиторії, розчини, - переважно - розчини для ін'єкції (підшкірної, внутрішньовенної, внутрішньом'язової) і вливання - еліксири, емульсії і порошки, що диспергуються. Вміст фармацевтично активної сполуки (сполук) повинен знаходитися в діапазоні від 0,1 до 90мас.%, переважно - від 0,5 до 50мас.% від маси композиції в цілому, тобто має бути кількістю, достатньою для забезпечення вказаного нижче діапазону доз. Вказані дози при необхідності можна вводити кілька разів на добу.

Підходящі пігулки можна виготовити, наприклад, шляхом змішування активної речовини (речовин) з відомими інертними наповнювачами, наприклад, інертними розчинниками, такими як карбонат кальцію, фосфат кальцію або лактоза, речовинами, що забезпечують розвалюваність, такими як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота, зв'язуючими, такими як крохмаль або желатин, зм'ягчуючими речовинами, такими як стearат магнію або тальк і/або агентами для уповільнення вивільнення, такими як карбоксиметилцелюлоза, ацетат-фталат целюлози або полівінілацетат. Пігулки також можуть містити декілька шарів.

Пігулки з покриттям можна виготовити шляхом нанесення на ядра, отримані аналогічно пігулкам, покриття з речовини, що зазвичай використовується для нанесення на пігулки, наприклад, коллоїду або шелаку, гуміарабіку, тальку, діоксиду титану або цукру. Для забезпечення сповільненого вивільнення і попередження несумісності ядро також може складатися з декількох шарів. Аналогічним чином, покриття пігулки може складатися з ряду шарів, що забезпечують сповільнене вивільнення, можливо, з включенням інертних наповнювачів, вказаних вище для пігулок.

Сиропи і еліксири, що містять активні речовини або їх комбінації, пропоновані в дійсному винаході, можуть додатково містити підсолоджувач, такий як сахарин, цикламат, гліцерин або цукор, і підсилювач смаку, наприклад, ароматизатор, такий як ванілін або апельсиновий екстракт. Вони також можуть містити суспендуючі допоміжні речовини, або загусники, такі як натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, зм'ягчуючі агенти, такі як, на-

приклад, продукти конденсації жирних спиртів з етиленоксидом, або консерванти, такі як п-гідроксibenзоати.

Розчини для ін'єкції і вливання готують звичайним способом, наприклад, шляхом додавання ізотонічних агентів, консервантів, таких як п-гідроксibenзоати, або стабілізаторів, таких як солі лужних металів етилендіамінотетраоцтової кислоти, необов'язково з використанням емульгаторів і/або диспергуючих агентів, хоча, якщо як розчинник використовують воду, то як сольовуючі або розчинюючі засоби необов'язково можна використовувати органічні розчинники і поміщати у флакони або ампули для ін'єкції або бутлі для вливання.

Капсули, що містять одну або більшу кількість активних речовин або комбінації активних речовин, наприклад, можна виготовити шляхом змішування активних речовин з інертними носіями, такими як лактоза або сорбіт, та їх розташування в капсули з желатину.

Відповідні супозиторії, наприклад, можна виготовити шляхом змішування з носіями, призначеним для цієї мети, такими як нейтральні жири або поліетилеогліколь або його похідні.

Інертні наповнювачі, які можна використовувати, включають, наприклад, воду, фармацевтично прийнятні органічні розчинники, такі як парафіни (наприклад, фракції нафти), рослинні олії (наприклад, арахісове або кунжутне масло), одно- або багатоатомні спирти (наприклад, етанол або гліцерин), носії, такі як, наприклад, порошкоподібні природні мінерали (наприклад, каоліни, глини, тальк, крейду), порошкоподібні синтетичні мінерали (наприклад, високодисперсна кремнієва кислота і силікати), цукри (наприклад, тростинний цукор, лактоза і глюкоза), емульгатори (наприклад, лігнін, відпрацьовані сульфідні луги, метилцелюлоза, крохмаль і полівінілпіролідон) і змащуючі речовини (наприклад, стеарат магнію, тальк, стеаринова кислота і лаурилсульфат натрію).

Препарати можна вводити звичайним шляхом, переважно - пероральним або черезшкірним, найпереважніше - пероральним шляхом. Зрозуміло, в разі перорального введення разом з вказаними вище носіями пігулки можуть містити добавки, такі як цитрат натрію, карбонат кальцію і дикальційфосфат спільно з різними добавками, такими як крохмаль, переважно - картопляний крохмаль, желатин тощо. Крім того, при таблетуванні одночасно можна використовувати змащуючі речовини, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк. В разі водних суспензій на додаток до вказаних вище інертних наповнювачів активні речовини можна об'єднувати з різними підсилювачами смаку і барвниками.

Для парентерального введення можна використовувати розчини активних речовин з відповідними рідкими носіями.

Доза для внутрішньовенного введення складає 1-1000мг/год., переважно - від 5 до 500мг/год.

Проте інколи залежно від маси тіла, шляху введення, індивідуальної реакції на лікарський засіб, характеру композиції і часу введення або проміжку між введеннями може знадобитися відхилення від вказаних кількостей. В деяких випад-

ках може бути достатнім введення дози, меншої, ніж вказана вище мінімальна, тоді як в інших випадках може необхідне перевищення верхньої граничної кількості. При введенні великих кількостей можна рекомендувати їх розділення на декілька менших доз, що вводяться протягом доби.

Наведені нижче приклади препаратів ілюструють дійсний винахід, не обмежуючи його об'єм:

Приклади фармацевтичних препаратів

А) Пігулки	на 1 пігулку
активна речовина	100мг
лактоза	140мг
кукурудзяний крохмаль	240мг
полівінілпіролідон	15мг
стеарат магнію	5мг
	500мг.

Змішують тонкоподрібнену активну речовину, лактозу і частину кукурудзяного крохмалю. Суміш просіюють, потім зволожують водним розчином полівінілпіролідону, замішують, піддають мокрій грануляції і сушать. Гранули, кукурудзяний крохмаль, що залишився, і стеарат магнію просіюють і перемішують. Суміш пресують з отриманням пігулок відповідної форми і розміру.

В) Пігулки	на 1 пігулку
активна речовина	80мг
лактоза	55мг
кукурудзяний крохмаль	190мг
мікросталічна целюлоза	35мг
полівінілпіролідон натрієва сіль	15мг
карбоксиметилкрохмалю	23мг
стеарат магнію	2мг
	400мг.

Змішують тонкоподрібнену активну речовину, частину кукурудзяного крохмалю, лактозу, мікросталічну целюлозу і полівінілпіролідон, суміш просіюють і обробляють кукурудзяним крохмалем, що залишився, і водою і отримують гранулят, який сушать і просіюють. Додають натрієву сіль карбоксиметилкрохмалю і стеарат магнію і перемішують і суміш пресують з отриманням пігулок відповідного розміру.

С) Розчин для ампул	
активна речовина	50мг
хлорид натрію	50мг
вода для ін'єкції	5мл.

Активну речовину розчиняють у воді при її власному значенні рН або необов'язково при рН від 5,5 до 6,5 і для отримання ізотонічного розчину додають хлорид натрію. З отриманого розчину фільтрують пірогени і фільтрат в асептичних умовах розфасовують в ампули, які потім стерилізують і герметично запакують. Ампули містять 5, 25 і 50мг активної речовини.

Література

Adams,R.R., Wheatley,S.P., Gouldsworthy,A.M., Kandels-Lewis,S.E., Carmona,M., Smythe,C, Gerloff,D.L., and Earnshaw,W.C. (2000). INCENP binds the Aurora-related kinase AIRK2 and is required to target it to chromosomes, the central spindle and cleavage furrow. *Curr. Biol.* 10, 1075-1078.

Andrews,P.D., Knatko,E., Moore,W.J., and Swedlow,J.R. (2003). Mitotic mechanics: the auroras come into view. *Curr. Opin. Cell Biol.* 15, 672-683.

Bayliss,R., Sardon,T., Vernos,J., and Conti,E. (2003). Structural basis of Aurora-A activation by TPX2 at the mitotic spindle. *Mol. Cell* 12, 851-862.

Bischoff,J.R., Anderson,L., Zhu,Y., Mossie,K., Ng,L., Souza,B., Schryver,B., Flanagan,P., Clairvoyant,F., Ginther,C., Chan,C.S., Novotny,M., Slamon,D.J., and Plowman,G.D. (1998). A homologue of *Drosophila* aurora kinase is oncogenic and amplified in human colorectal cancers. *EMBO J.* 17, 3052-3065.

Bishop,J.D. and Schumacher, J.M. (2002). Phosphorylation of the carboxyl terminus of inner centromere protein (INCENP) by the Aurora B Kinase stimulates Aurora B kinase activity. *J. Biol. Chem.* 277, 27577-27580.

Bolton,M.A., Lan,W., Powers,S.E., McClelland,M.L., Kuang,J., and Stukenberg,P.T. (2002). Aurora B kinase exists in a complex with survivin and INCENP and its kinase activity is stimulated by survivin binding and phosphorylation. *Mol. Biol. Cell* 13, 3064-3077.

Carmena,M. and Earnshaw,W.C. (2003). The cellular geography of aurora kinases. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4, 842-854.

Csomos,P., Bernath,G., and Fueleop,F. (2002). A novel получение 2-aminocyclopentanecarboxamides. *Monatsh. Chem.*, 133(8), 1077-1084 Ditchfield,C, Johnson,V.L., Tighe,A., Ellston,R., Haworth,C, Johnson,T., Mortlock,A., Keen,N., and Taylor,S.S. (2003). Aurora B couples chromosome alignment with anaphase by targeting BubR1, Mad2, and Cenp-E to kinetochores. *J. Cell Biol.* 161, 267-280.

Eyers,P.A. and Mailer,J.L. (2004). Regulation of *Xenopus* Aurora A activation by TPX2. *J. Biol. Chem.* 279, 9008-9015.

Forro,E., and Fueleop,F.(2003) Lipase-Catalyzed Enantioselective ring Opening of Unactivated Alicyclic-Fused  $\beta$ -Lactams in an Organic Solvent.*Org. Lett.* 5, 1209-1211. Glover,D.M., Hagan,I.M., and Tavares,A.A. (1998). Polo-like kinases: a team that plays throughout mitosis. *Genes Dev.* 12, 3777-3787.

Gorbsky,G.J. (2004). Mitosis: MCAK under the aura of Aurora B. *Curr. Biol.* 14, R346-R348.

Gruneberg,U., Neef,R., Honda,R., Nigg,E.A., and Barr,F.A. (2004). Relocation of Aurora B from centromeres to the central spindle at the metaphase to anaphase transition requires MK1p2. *J. Cell Biol.* 166, 167-172.

Hauf,S., Cole,R.W., LaTerra,S., Zimmer,C, Schnapp,G., Walter,R., Heckel,A., van Meel,J., Rieder,C.L., and Peters,J.M. (2003). The small molecule Hesperadin reveals a role for Aurora B in correcting kinetochore-microtubule attachment and in maintaining the spindle assembly checkpoint. *J. Cell Biol.* 161, 281-294.

Hirota,T., Kunitoku,N., Sasayama,T., Marumoto,T., Zhang,D., Nitta,M., Hatakeyama,K., and Saya,H. (2003). Aurora-A and an interacting activator, the LIM protein Ajuba, are required for mitotic commitment in human cells. *Cell* 114, 585-598. Honda,R., Korner,R., andNigg,E.A. (2003). Exploring the functional interactions between Aurora B, INCENP, and survivin in mitosis. *Mol. Biol. Cell* 14, 3325-3341.

Kaitna,S., Mendoza,M., Jantsch-Plunger,V., and Glotzer,M. (2000). Incenp and an aurora-like kinase form a complex essential for chromosome segregation and efficient completion of cytokinesis. *Curr. Biol.* 10, 1172-1181.

Katayama,H., Ota,T., Jisaki,F., Ueda,Y., Tanaka,T., Odashima,S., Suzuki,F., Terada,Y., and Tatsuka,M. (1999). Mitotic kinase expression and colorectal cancer progression. *J.Natl. Cancer Inst.* 91, 1160-1162.

Keen,N. and Taylor,S. (2004). Aurora-kinase inhibitors as anticancer agents. *Nat. Rev. 5 Cancer* 4, 927-936.

Kufer,T.A., Sillje,H.H., Koener,R., Gruss,O.J., Meraldi,P., and Nigg,E.A. (2002). Human TPX2 is required for targeting Aurora-A kinase to the spindle. *J. Cell Biol.* 158, 617-623.

Lane,H.A. and Nigg,E.A. (1996). Antibody microinjection reveals an essential role for human polo-like kinase 1 (Plkl) in the functional maturation of mitotic centrosomes. *J. O Cell Biol.* 135, 1701-1713.

Li,X., Sakashita,G., Matsuzaki,H., Sugimoto,K., Kimura,K., Hanaoka,F., Taniguchi,H., Furukawa,K., and Urano,T. (2004). Direct association with inner centromere protein (INCENP) activates the novel chromosomal passenger protein, Aurora-C. *J. Biol. Chem.* 279,47201-47211.

Mayer,T.U., Kapoor,T.M., Haggarty,S.J., King,R.W., Schreiber,S.L., and Mitchison,T.J. (1999). Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype based screen. *Science* 286, 971-974.

Meraldi,P., Honda,R., and Nigg,E.A. (2004). Aurora kinases link chromosome segregation and cell division to cancer susceptibility. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 14, 29-36.

Murata-Hori,M. and Wang,Y.L. (2002). The kinase activity of aurora B is required for kinetochore-microtubule interactions during mitosis. *Curr. Biol.* 12, 894-899.

Nigg,E.A. (2001). Mitotic kinases as regulators of cell division and its checkpoints. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2, 21-32.

Nishio,K., Ishida,T., Arioka,H., Kurokawa,H., Fukuoka,K., Nomoto,T., Fukumoto,H., Yokote,H., and Saijo,N. (1996). Antitumor effects of butyrolactone I, a selective cdc2 kinase inhibitor, on human lung cancer cell lines. *Anticancer Res.* 16, 3387-3395.

Nurse,P. (1990). Universal control mechanism regulating onset of M-phase. *Nature* 344, 503-508.

Ota,T., Suto,S., Katayama,H., Han,Z.B., Suzuki,F., Maeda,M., Tanino,M., Terada,Y., and Tatsuka,M. (2002). Increased mitotic phosphorylation of histone H3 attributable to AIM-1/Aurora-B overexpression contributes to chromosome number instability. *Cancer Res.* 62,5168-5177.

Qian,Y.W., Erikson,E., Taieb,F.E., and Maller,J.L. (2001). The polo-like kinase Plxl is required for activation of the phosphatase Cdc25C and cyclin B-Cdc2 in *Xenopus* oocytes. *Mol. Biol. Cell* 12, 1791-1799.

Sasai,K., Katayama,H., Stenoien,D.L., Fujii,S., Honda,R., Kimura,M., Okano,Y., Tatsuka,M., Suzuki,F., Nigg,E.A., Earnshaw,W.C, Brinkley,W.R.,

and Sen, S. (2004). Aurora-C kinase is a novel chromosomal passenger protein that can complement Aurora-B kinase function in mitotic cells. *Cell Motil. cytoskeleton* 59, 249-263.

Satinover, D.L., Leach, C.A., Stukenberg, P.T., and Brautigan, D.L. (2004). Activation of Aurora-A kinase by protein phosphatase inhibitor-2, a bifunctional signaling protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 101, 8625-8630.

Schiff, P.B. and Horwitz, S.B. (1980). Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 77, 1561-1565.

Vigneron, S., Prieto, S., Bernis, C., Labbe, J.C., Castro, A., and Lorca, T. (2004). Kinetochore localization of spindle checkpoint proteins: who controls whom? *Mol. Biol. Cell* 15, 4584-4596.

Zhou, H., Kuang, J., Zhong, L., Kuo, W.L., Gray, J.W., Sahin, A., Brinkley, B.R., and Sen, S. (1998). Tumour amplified kinase STK15/BTAK induces centrosome amplification, aneuploidy and transformation. *Nat. Genet.* 20, 189-193.

#### ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Берінгер Інгельхайм Інтернаціональ ГМБХ

<120> 2,4-Діамінопіримідини, як інгібітори Aurora

<130> Case 12-0239

<160> 3

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1

Glu Pro Leu Glu Arg Arg Leu Ser Leu Val Pro Asp Ser

1 5 10

<210> 2

<211> 13

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид



<400> 2

Glu Pro Leu Glu Arg Arg Leu Ser Leu Val Pro Lys Met  
1 5 10

<210> 3

<211> 28

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 3

Leu Arg Arg Trp Ser Leu Gly Leu Arg Arg Trp Ser Leu Gly Leu Arg  
1 5 10 15

Arg Trp Ser Leu Gly Leu Arg Arg Trp Ser Leu Gly  
20 25