



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94097** (13) **C2**  
(51) МПК (2011.01)**C07D 401/04** (2006.01)**C07D 401/14** (2006.01)**C07D 403/04** (2006.01)**C07D 403/14** (2006.01)**C07D 405/04** (2006.01)**C07D 405/14** (2006.01)**C07D 409/04** (2006.01)**A61K 31/435** (2011.01)**A61K 31/495** (2011.01)**A61P 35/00**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ПІРИДИЛ- І ПІРИМІДИНІЛЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ ПІРОЛУ, ТІОФЕНУ І ФУРАНУ ЯК ІНГІБІТОРИ КІНАЗ**

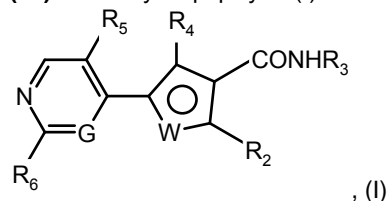
1

2

**(21)** а200812510**(22)** 19.03.2007**(24)** 11.04.2011**(86)** РСТ/ЕР2007/052587, 19.03.2007**(31)** 06111766.9**(32)** 27.03.2006**(33)** ЕР**(46)** 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.**(72)** ВАНОТТІ ЕРМЕС, ІТ, КАЛЬДАРЕЛЛІ МАРІНА, ІТ, ЧІРЛА АЛЕССАНДРА, ІТ, ФОРТЕ БАРБАРА, ІТ, ЕРМОЛІ АНТОНЕЛЛА, ІТ, МЕНІЧІНЧЕРІ МАРІЯ, ІТ, ПІЛЛАН АНТОНІО, ІТ, СКОЛАРО АЛЕССАНДРА, ІТ**(73)** НЕРВІАНО МЕДІКАЛ САЙЄНСІЗ С.Р.Л., ІТ**(56)** WO 9802430 (A1) 22.01.1998

ЕР 0853083 (A1) 15.07.1998

WO 2005095386 (A1) 13.10.2005

**(57)** 1. Сполука формули (I):

де

G являє собою CH або атом азоту;

W являє собою атом кисню, NR<sub>1</sub> або S(O)<sub>n</sub>; n дорівнює 0, 1 або 2;R<sub>1</sub> і R<sub>3</sub> незалежно являють собою атом водню або необов'язково заміщену групу, вибрану з алкільної, циклоалкільної, алкенільної, алкінільної, гетероциклільної, гетероцикліалкільної, арильної, арилалкільної, гетероциклілоксіалкільної і алкоксикарбонільної груп;R<sub>2</sub> являє собою атом водню або галогену або необов'язково заміщену групу, вибрану з арильної, циклоалкільної і гетероциклільної груп;R<sub>4</sub> являє собою атом водню або галогену або необов'язково заміщену алкільну або алкенільну групу;R<sub>5</sub> являє собою атом водню або галогену;R<sub>6</sub> являє собою атом водню або NHR<sub>7</sub>;R<sub>7</sub> являє собою атом водню, необов'язково заміщену групу, вибрану з алкільної, арильної, циклоалкільної і гетероциклільної груп, або -CO- R<sub>1</sub>, де R<sub>1</sub> має значення, вказані вище;

або її фармацевтично прийнятна сіль, за умови, що виключені наступні сполуки:

амід 2,5-ди(піридин-4-іл)тіофен-3-карбонової кислоти,

метиламід 2,5-ди(піридин-4-іл)тіофен-3-карбонової кислоти,

амід 2,5-ди(піридин-4-іл)-4-метилпірол-3-карбонової кислоти,

[4-метокси-3-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]амід 5-піридин-4-ілфуран-3-карбонової кислоти,

(1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)амід 5-піридин-4-ілфуран-3-карбонової кислоти і

N-[2-аміно-1-(2,4-дихлорбензил)етил]-5-[2-(метиламіно)піримідин-4-іл]тіофен-3-карбоксамід.

2. Сполука формули (I) за п. 1, яка **відрізняється** тим, що W являє собою NR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> і R<sub>3</sub> незалежно являють собою атом водню або необов'язково заміщену алкільну групу і R<sub>6</sub> являє собою NHR<sub>7</sub>, де R<sub>7</sub> являє собою атом водню або необов'язково заміщену арильну групу.3. Сполука формули (I) за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що W являє собою NR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> являє собою атом водню або необов'язково заміщену алкільну групу; R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> являють собою атоми водню, R<sub>2</sub>(13) **C2**(11) **94097**(19) **UA**

являє собою необов'язково заміщену арильну або гетероциклічну групу і R<sub>6</sub> являє собою NH<sub>2</sub>.

4. Сполука формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів, де W являє собою NH або R<sub>3</sub> являє собою атом водню.

5. Сполука формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, яка вибрана з групи, що складається з:

аміду 2-феніл-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A1),  
 аміду 2-(2-фторфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A2),  
 аміду 2-(3-фторфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A3),  
 аміду 2-(4-фторфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A4),  
 аміду 5-піридин-4-іл-2-о-толіл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A7),  
 аміду 5-піридин-4-іл-2-м-толіл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A8),  
 аміду 5-піридин-4-іл-2-п-толіл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A9),  
 аміду 2-(3-метоксифеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A11),  
 аміду 2-(4-метоксифеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A12),  
 аміду 2-(2-нітрофеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A13),  
 аміду 2-(3-нітрофеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A14),  
 аміду 2-(2,3-диметилфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A20),  
 аміду 5-піридин-4-іл-2-тіофен-3-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (C1),  
 аміду 2-фуран-3-іл-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (C2),  
 аміду 5-(3-фторпіридин-4-іл)-2-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (E1),  
 аміду 5-(3-фторпіридин-4-іл)-2-о-толіл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (E2),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F1),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-о-толіл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F2),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-фторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F4),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(4-фтор-2-метилфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F13),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(5-фтор-2-метилфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F14),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,3-диметилфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F15),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F16),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,4-дифторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F17),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,5-дифторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F18),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-хлорфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F19),

аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F23),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F26),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-фтор-4-метилфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F28),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-фтор-3-метилфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F30),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-хлор-5-фторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F31),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F33),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,3-дихлорфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F34),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-фтор-3-метоксифеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F35),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(4-хлор-2-фторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F36),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-бромфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F38),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-хлор-3-метоксифеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F39),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(3-метокси-2-метилфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F40),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-хлор-3-фторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F41),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(3-бром-2-хлорфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F42),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-бром-3-хлорфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F43),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,3-дибромфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F44),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(3-бром-2-фторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F45),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(3-бром-2-метилфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F46),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-бром-3-метилфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F47),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(4-метокси-3-метилфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F48),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(3,4-диметоксифеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F49),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-фтор-4-метоксифеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F50),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-хлор-4-метоксифеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F51),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-бром-4-фторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F52),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(4-метокси-2-метилфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F53),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-тіофен-3-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (G1),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-тіофен-2-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (G2),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(5-метилтіофен-2-іл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (G3),

аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(5-хлортіофен-2-іл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (G4),  
 аміду 5-(2-аміно-5-хлорпіримідин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (N1),  
 аміду 5-(2-аміно-5-бромпіримідин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (N2),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-4-йод-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (N3),  
 аміду 5-(2-аміно-5-хлорпіримідин-4-іл)-2-(2-фторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (N7),  
 аміду 5-(2-аміно-5-бромпіримідин-4-іл)-2-(2-фторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (N8),  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-фенілтіофен-3-карбонової кислоти (S1),  
 аміду 5-(2-аміно-5-фторпіримідин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (V1) і  
 аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-4-хлор-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (Z1).

6. Сполука формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, яка вибрана з групи, що складається з:

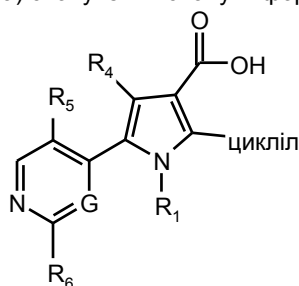
амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,3-диметилфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F15),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F26) і

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(4-хлор-2-фторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F36).

7. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, який включає:

а) сполучення сполуки формули 1E



, (1E)

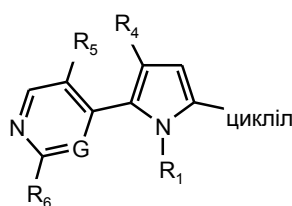
де R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> і G мають значення, вказані в п. 1, і циклil являє собою необов'язково заміщену групу, вибрану з арильної, циклоалкільної і гетероциклільної груп,

або з активованою формою аміаку, необов'язково в присутності агента конденсації, або з аміном формули R<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>, де R<sub>3</sub> має значення, вказані в п. 1, з одержанням таким чином сполуки формули (I) за п. 1, де W являє собою NR<sub>1</sub>, де R<sub>1</sub> має значення, вказані в п. 1, і R<sub>2</sub> являє собою необов'язково заміщену групу, вибрану з арильної, циклоалкільної і гетероциклільної груп;

б) необов'язкове перетворення сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I) і, якщо необхідно, перетворення сполуки формули (I) в її фармацевтично прийнятну сіль або перетворення солі у вільну сполуку (I).

8. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, який включає:

а) амідування сполуки формули 5D



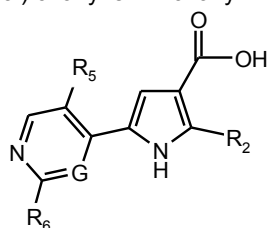
, (5D)

де R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, G і циклil мають значення, вказані в п. 1, і R<sub>4</sub> має значення, вказані в п. 1, але не є атомом водню, і

б) необов'язкове перетворення сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I) і, якщо необхідно, перетворення сполуки формули (I) в її фармацевтично прийнятну сіль або перетворення солі у вільну сполуку (I).

9. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, який включає:

а') сполучення сполуки формули 2D



, (2D)

де R<sub>2</sub> являє собою атом водню або галогену і R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> і G мають значення, вказані в п. 1, або з активованою формою аміаку, необов'язково в присутності агента конденсації, або з аміном формули R<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>, де R<sub>3</sub> має значення, вказані в п. 1, з одержанням таким чином сполуки формули (I), де W являє собою N, R<sub>1</sub> являє собою атом водню і R<sub>2</sub> являє собою атом водню або атом галогену;

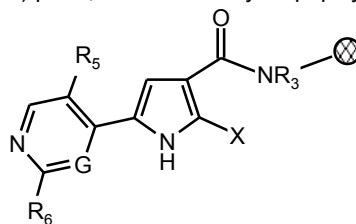
а') необов'язкове перетворення сполуки формули (I), що утворилася, де R<sub>2</sub> являє собою атом галогену, в іншу сполуку формули (I), де R<sub>2</sub> являє собою атом водню або необов'язково заміщену групу, вибрану з арильної, циклоалкільної і гетероциклільної груп, і/або

а') перетворення сполуки формули (I), що утворилася, де R<sub>1</sub> являє собою атом водню, в іншу сполуку формули (I), де R<sub>1</sub> являє собою необов'язково заміщену групу, вибрану з алкілу, циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, гетероциклілу, арилу, гетероциклілоксиалкілу і алкоксикарбонілу;

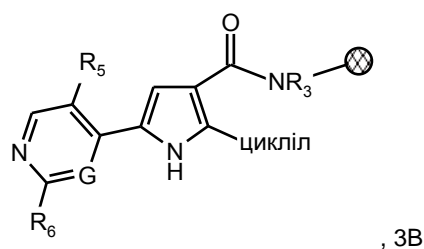
і, якщо необхідно, перетворення сполуки формули (I) в її фармацевтично прийнятну сіль або перетворення солі у вільну сполуку (I).

10. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, який включає:


а') розщеплення сполуки формули 3A або 3B



, 3A

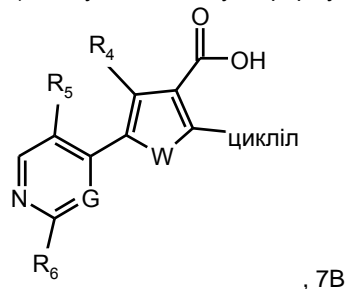


де  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ , цикліл, X, G мають значення, вказані

в п. 1, і символ  являє собою твердий носій, з яким зв'язана хімічна молекула, і, якщо необхідно, перетворення сполуки формули (I), що утворилася, де W являє собою атом азоту і  $R_2$  являє собою атом галогену або необов'язково заміщену групу, вибрану з арильної, циклоалкільної і гетероциклільної груп, в її фармацевтично прийнятну сіль або перетворення солі у вільну сполуку (I).

11. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, який включає:

а) сполучення сполуки формули 7B

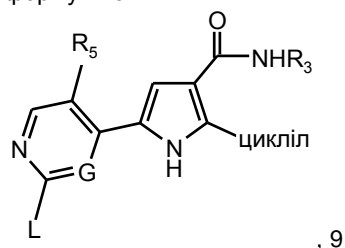


де W являє собою атом кисню або сірки,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і G мають значення, вказані в п. 1, і цикліл являє собою необов'язково заміщену групу, вибрану з арильної, циклоалкільної і гетероциклільної груп, або з активованою формою аміаку, необов'язково в присутності агента конденсації, або з аміном формули  $R_3-NH_2$ , де  $R_3$  має значення, вказані в п. 1, з утворенням таким чином сполуки формули (I), що описується вище, де W являє собою атом кисню або сірки і  $R_2$  являє собою необов'язково заміщену групу, вибрану з арильної, циклоалкільної і гетероциклільної груп;

б) необов'язкове перетворення сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I) і, якщо необхідно, перетворення сполуки формули (I) в її фармацевтично прийнятну сіль або перетворення солі у вільну сполуку (I).

12. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, який включає:

а) каталізовану Pd реакцію сполучення сполуки формули 9



де L являє собою відхідну групу, таку як галоген, метансульфоніл або метансульфініл, і  $R_3$ ,  $R_5$ , цик-

ліл і G мають значення, вказані вище, або з активованою формою аміаку, подібною бис(триметилсиліл)аміду літію, необов'язково в присутності агента конденсації, або з гідразиним з подальшим відновленням в амін, або з аміном формули  $R_7-NH_2$ , де  $R_7$  має значення, вказані вище, з одержанням таким чином вказаної вище сполуки формули (I), де W являє собою  $NR_1$ ,  $R_1$  являє собою атом водню і  $R_6$  являє собою  $NH-R_7$ ; і, якщо необхідно, перетворення сполуки формули (I) в її фармацевтично прийнятну сіль або перетворення солі у вільну сполуку (I).

13. Спосіб лікування клітинних проліферативних порушень, викликаних зміненою активністю протеїнкінази і/або пов'язаних з такою активністю, який включає введення ссавцеві, потребуючому цього, ефективної кількості сполуки формули (I) за п. 1.

14. Спосіб за п. 13 для лікування клітинних проліферативних порушень, викликаних зміненою Cdc7-кіназою і/або пов'язаних з такою кіназою.

15. Спосіб за п. 13 або 14, де клітинним проліферативним порушенням є рак, вибраний з карциноми, гемопоетичних пухлин лімфоїдної лінії; гемопоетичних пухлин мієлоїдної лінії; пухлин мезенхімального походження; пухлин центральної і периферичної нервової системи; меланоми, семіноми, тератоканциноми, остеосаркоми, пігментної ксеродерми, кератоксантоми, фолікулярного раку щитовидної залози і саркоми Капоші.

16. Спосіб за п. 13 або 14, де клітинне проліферативне порушення вибране з доброякісної гіперплазії простати, сімейного аденоматозу, поліпозу, нейрофіброматозу, псоріазу, проліферації клітин судин гладких м'язів, пов'язаної з атеросклерозом, фіброзом легень, артритом, гломерулонефритом і післяхірургічним стенозом і рестенозом.

17. Спосіб за п. 13, який додатково включає лікування ссавця, потребуючого цього, за схемою лікування променевою терапією або хіміотерапією в сполученні щонайменше з одним цитостатичним або цитотоксичним агентом.

18. Спосіб за п. 13, де ссавцем є людина.

19. Спосіб інгібування активності Cdc7-кінази, який включає введення у контакт вказаної кінази з ефективною кількістю сполуки за п. 1.

20. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі за п. 1 і щонайменше один фармацевтично прийнятний експіцієнт, носій і/або розріджувач.

21. Фармацевтична композиція за п. 20, яка додатково містить один або декілька хіміотерапевтичних агентів.

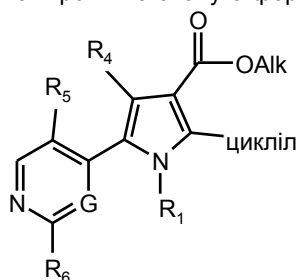
22. Продукт або набір, який містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль за п. 1 або її фармацевтичну композицію за п. 20 і один або декілька хіміотерапевтичних агентів, як комбінований препарат для одночасного, роздільного або послідовного застосування в протираковій терапії.

23. Застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі за п. 1 як лікарського засобу.

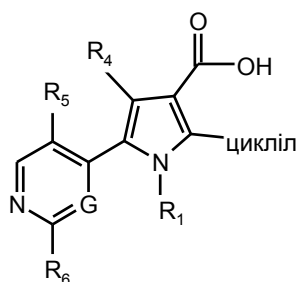
24. Застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі за п. 1 при виготов-

ленні лікарського засобу з протипухлинною активністю.

25. Проміжна сполука формули 1D або 1E



1D



, 1E

де G, Alk, циклil, R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> мають значення, вказані в п. 1, за умови, що виключені наступні сполуки:

етиловий ефір 1-(метоксиметил)-4-метил-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти;  
метиловий ефір 2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти,  
метиловий ефір 4-метил-2-феніл-5-(4-піридиніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти;

4-метил-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонова кислота, сполука з морфоліном (1:1),  
4-метил-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонова кислота,  
метиловий ефір 4-(метоксиметил)-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти,  
етиловий ефір 4-бутил-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти,  
етиловий ефір 4-(1-метилетил)-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти,  
етиловий ефір 4-пропіл-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти,  
2-метоксіетиловий ефір 4-метил-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти,  
бутиловий ефір 4-метил-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти,  
пропіловий ефір 4-метил-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти,  
1,1-диметилетиловий ефір 4-метил-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти,  
1-метилетиловий ефір 4-метил-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти,  
2-пропеніловий ефір 4-метил-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти,  
фенілметиловий ефір 4-метил-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти,  
метиловий ефір 4-метил-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти,  
етиловий ефір 4-метил-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти і  
етиловий ефір 4-етил-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти.

Даний винахід належить до гетеропентациклів, способу їх одержання, фармацевтичних композицій, які їх містять, і їх застосування як терапевтичних агентів, особливо при лікуванні раку і порушень клітинної проліферації.

Порушення функції протеїнкіназ (PK) є відмітною ознакою численних захворювань. Велика частина онкогенів і протоонкогенів бере участь в коді для PK ракових захворювань людини. Підвищена активність PK також бере участь в багатьох незлоякісних захворюваннях. Як основне посилення відносно порушення функції або порушення регуляції PK дивиться, наприклад, Current Opinion in Chemical Biology 1999, 3, 459-465.

Серед декількох протеїнкіназ, відомих в даній галузі як такі, що беруть участь в зростанні ракових клітин, є Cdc7, еволюційно збережена серинтреонінкіназа, яка грає основну роль в зв'язуванні регуляції клітинного циклу з дуплікацією геному, будучи суттєвим фактором для запуску ініціації реплікації ДНК (дивиться Montagnoli A. et al., EMBO Journal, 2002, Vol. 21, No.12, 3171; Montagnoli A. et al., Cancer Research 2004, Vol. 64, 1 жовтня, 7110).

Декілька гетероциклічних сполук є відомими в даній галузі як інгібітори протеїнкіназ.

Серед них, є, наприклад, піролопіразоли, описані в WO 2002/12242; тетрагідроіндазоли, описані

в WO 2000/69846; піролопіридини, описані в WO 2001/98299; амінофалазинони, описані в WO 2003/014090, і аміноіндазоли, описані в WO 2003/028720. Похідні піролу описані в WO 2001/001986, WO 98/35944, похідні тіазолу описані в WO 2002/030358 і в WO 2005/095386 заявлено, що тіофени є інгібіторами кіназ. В WO 2006/012642 описані похідні піролу, які модулюють активність одного або декількох стероїдних ядерних рецепторів, і в WO 2003/068749 описані похідні фурану, які модулюють ванілоїдні рецептори.

Піридилфурани і піридилтіофени описані в EP 853083 як інгібітори біосинтезу TNFα і експресії CAM; піридилпіроли описані в WO 98/02430 як антагоністи інтерлейкіну і фактора некрозу пухлин; в ній описані також кислотні і складноефірні похідні піролу. Похідні піперазинілфенілкарбоксаміду, які містять кільце фурану, описані в WO 95/04729 як антагоністи рецептора 5-HT1D. В WO 2005/100342 описані і заявлені піримідин/піридинзаміщені піроли, які мають антипроліферативні і інгібуючі Erk2-кіназу активності. В WO 2000/006085 описані і заявлені гетероциклкарбоксаміди як модулятори рецептора CCR5.

Автори даного винаходу тепер виявили деякі сполуки, придатні в терапії як агенти проти носія захворювань, викликаних активністю протеїнкінази

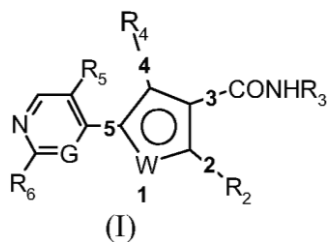
з порушеною регуляцією і/або пов'язаних з нею, і, більш конкретно, активністю Cdc7 або Cdc7/Cdks.

Іншою метою даного винаходу є надання сполук, які мають активність, інгібуючу протеїнкіназу, більш конкретно, активність, інгібуючу Cdc7 або Cdc7/Cdks. Зокрема, даний винахід належить до гетеропентациклів, які мають активність, інгібуючу протеїнкіназу, особливо активність, інгібуючу Cdc7 або Cdc7/Cdks. Більш конкретно, сполуки даного винаходу є застосовними при лікуванні різних ракових захворювань, які включають, але не обмежуються перерахованим, карциному, таку як карцинома сечового міхура, молочної залози, товстої кишки, нирок, печінки, легень, в тому числі дрібноклітинного раку легень, стравоходу, жовчного міхура, яєчників, підшлункової залози, шлунка, шийки матки, щитовидної залози, простати і шкіри, включаючи плоскоклітинний рак; гемопоетичні пухлини лімфоїдної лінії, в тому числі лейкоз, гострий лімфолейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, В-клітинну лімфому, Т-клітинну лімфому, ходжкінську лімфому, неходжкінську лімфому, лімфому "волохатих" клітин і лімфому Біркітта; гемопоетичні пухлини мієлоїдної лінії, які включають гострий і хронічний мієлоїдні лейкози, синдром мієлодисплазії і промієлоцитарний лейкоз; пухлини мезенхімального походження, які включають фібросаркому і рабдіоміосаркому; пухлини центральної і периферичної нервової системи, які включають астроцитому, нейробластому, гліому і невриноми; інші пухлини, які включають меланому, семіному, тератоканціному, остеосаркому, пігментну ксеродерму, кератоксантому, фолікулярний рак щитовидної залози і саркому Капоши.

В результаті ключової ролі PK і, зокрема, Cdc7 і Cdks, подібних Cdk2, в регуляції клітинної проліферації, вказані гетеропентацикли є також застосовними при лікуванні різних клітинних проліферативних порушень, таких як, наприклад, доброякісна гіперплазія простати, сімейний аденоматоз, поліпоз, нейрофіброматоз, псоріаз, проліферація клітин судин гладких м'язів, пов'язана з атеросклерозом, фіброзом легень, артритом, гломерулонефритом і післяхірургічним стенозом і рестенозом.

Сполуки даного винаходу можуть бути також активними як інгібітори інших протеїнкіназ, таких як, наприклад, протеїнкіназа С в різних ізоформах, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STK-2, DDR-2, Aurora-1, Aurora-2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, VEGF-R, PI3K, weel-кіназа, Src, Ab1, Akt, ILK, MK-2, IKK-2, Nek, CK2, GSK3, SULU, PKA, PKC, PDK, RET, KIT, LCK, TRKA, і тому є ефективними при лікуванні захворювань, пов'язаних з іншими протеїнкіназами.

Відповідно до цього, в першому варіанті здійснення даний винахід належить до сполуки формули (I):



де G являє собою CH або атом азоту;

W являє собою атом кисню, NR<sub>1</sub> або S(O)<sub>n</sub>; n дорівнює 0, 1 або 2;

R<sub>1</sub> і R<sub>3</sub> незалежно являють собою атом водню або необов'язково заміщену групу, вибрану з алкільної, циклоалкільної, алкенільної, алкінільної, гетероциклільної, гетероцикліалкільної, арильної, арилалкільної, гетероциклілоксіалкільної і алкоксикарбонільної груп;

R<sub>2</sub> являє собою атом водню або галогену або необов'язково заміщену групу, вибрану з арильної, циклоалкільної і гетероциклільної груп;

R<sub>4</sub> являє собою атом водню або галогену або необов'язково заміщену алкільну або алкенільну групу;

R<sub>5</sub> являє собою атом водню або галогену;

R<sub>6</sub> являє собою атом водню або NHR<sub>7</sub>;

R<sub>7</sub> являє собою атом водню, необов'язково заміщену групу, вибрану з алкільної, арильної, циклоалкільної і гетероциклільної груп, або -CO-R<sub>1</sub>, де R<sub>1</sub> має значення, вказані вище;

або її фармацевтично прийнятної солі, за умови, що виключені наступні сполуки:

амід 2,5-ди(піридин-4-іл)тіофен-3-карбонової кислоти,

метиламід 2,5-ди(піридин-4-іл)тіофен-3-карбонової кислоти,

амід 2,5-ди(піридин-4-іл)-4-метилпірол-3-карбонової кислоти,

[4-метокси-3-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]амід 5-піридин-4-ілфуран-3-карбонової кислоти,

(1-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-7-іл)амід 5-піридин-4-ілфуран-3-карбонової кислоти і

N-[2-аміно-1-(2,4-дихлорбензил)етил]-5-[2-(метиламіно)піримідин-4-іл]тіофен-3-карбоксамід.

Сполуки формули (I), які є об'єктом даного винаходу, можна одержати за допомогою синтетичного способу, який включає добре відомі реакції, що проводяться згідно із загальноприйнятими методиками, а також за допомогою дуже універсального твердофазного і/або комбінаторного способу, причому всі такі способи входять в об'єм даного винаходу.

Даний винахід належить також до фармацевтичної композиції, яка містить вказану вище сполуку формули (I) і щонайменше один фармацевтичний прийнятний ексципієнт, носій або розріджувач.

Переважно, сполука формули (I) відрізняється тим, що W являє собою NR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> і R<sub>3</sub> незалежно являють собою атом водню або необов'язково заміщену алкільну групу і R<sub>6</sub> являє собою NHR<sub>7</sub>, де R<sub>7</sub> являє собою атом водню або необов'язково заміщену арильну групу.

Більш переважно, сполука формули (I) відрізняється тим, що W являє собою NR<sub>1</sub>; R<sub>1</sub> являє собою атом водню або необов'язково заміщену

алкільну групу; R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> являють собою атом водню, R<sub>2</sub> являє собою необов'язково заміщену арильну або гетероциклільну групу і R<sub>6</sub> являє собою NH<sub>2</sub>.

Ще більш переважними є сполуки формули (I), де W являє собою NH або R<sub>3</sub> являє собою атом водню. Конкретними, але необмеженими вказаними сполуками, переважними сполуками формули (I) даного винаходу, будь-якого разу, коли це є придатним, у формі фармацевтично прийнятних солей, є наступні сполуки:

амід 2-феніл-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (A1),  
 амід 2-(2-фторфеніл)-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (A2),  
 амід 2-(3-фторфеніл)-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (A3),  
 амід 2-(4-фторфеніл)-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (A4),  
 амід 5-піридин-4-іл-2-о-толіл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (A7),  
 амід 5-піридин-4-іл-2-м-толіл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (A8),  
 амід 5-піридин-4-іл-2-п-толіл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (A9),  
 амід 2-(3-метоксифеніл)-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (A11),  
 амід 2-(4-метоксифеніл)-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (A12),  
 амід 2-(2-нітрофеніл)-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (A13),  
 амід 2-(3-нітрофеніл)-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (A14),  
 амід 2-(2,3-диметилфеніл)-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (A20),  
 амід 5-піридин-4-іл-2-тіофен-3-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (C1),  
 амід 2-фуран-3-іл-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (C2),  
 амід 5-(3-фторпіридин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (E1),  
 амід 5-(3-фторпіридин-4-іл)-2-о-толіл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (E2),  
 амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F1),  
 амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-о-толіл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F2),  
 амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-фторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F4),  
 амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(4-фтор-2-метилфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F13),  
 амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(5-фтор-2-метилфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F14),  
 амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,3-диметилфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F15),  
 амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F16),  
 амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,4-дифторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F17),  
 амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,5-дифторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F18),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-хлорфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F19),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F23),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F26),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-фтор-4-метилфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F28),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-фтор-3-метилфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F30),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-хлор-5-фторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F31),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F33),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,3-дихлорфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F34),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-фтор-3-метоксифеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F35),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(4-хлор-2-фторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F36),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-бромфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F38),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-хлор-3-метоксифеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F39),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(3-метокси-2-метилфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F40),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-хлор-3-фторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F41),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(3-бром-2-хлорфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F42),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-бром-3-хлорфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F43),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,3-дибромфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F44),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(3-бром-2-фторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F45),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(3-бром-2-метилфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F46),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-бром-3-метилфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F47),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(4-метокси-3-метилфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F48),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(3,4-диметоксифеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F49),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-фтор-4-метоксифеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F50),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-хлор-4-метоксифеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F51),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-бром-4-фторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F52),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(4-метокси-2-метилфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F53),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-тіофен-3-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (G1),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-тіофен-2-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (G2),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(5-метилтіофен-2-іл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (G3),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(5-хлортіофен-2-іл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (G4),

амід 5-(2-аміно-5-хлорпіримідин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (N1),

амід 5-(2-аміно-5-бромпіримідин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (N2),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-4-йод-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (N3),

амід 5-(2-аміно-5-хлорпіримідин-4-іл)-2-(2-фторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (N7),

амід 5-(2-аміно-5-бромпіримідин-4-іл)-2-(2-фторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (N8),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-фенілтіофен-3-карбонової кислоти (S1),

амід 5-(2-аміно-5-фторпіримідин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (V1) і

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-4-хлор-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (Z1).

Більш переважними сполуками згідно з даним винаходом є:

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,3-диметилфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F15),

амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F26) і

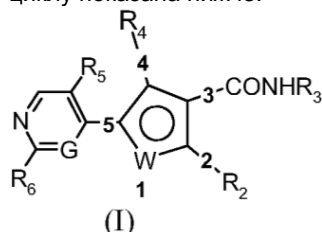
амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(4-хлор-2-фторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F36) або їх фармацевтично прийнятні солі.

Запропонований також спосіб лікування клітинних проліферативних порушень, викликаних зміненою активністю кінази Cdc7 і/або пов'язаних з нею, введенням ссавцеві, потребуючому цього, ефективної кількості вказаної вище сполуки формули I.

У переважному варіанті здійснення описаного вище способу клітинним проліферативним порушенням є рак.

Визначені типи раку, які можна лікувати, включають карциному, плоскоклітинний рак, гемопоеичні пухлини мієлоїдної або лімфоїдної лінії, пухлини мезенхімального походження, пухлини центральної і периферичної нервової системи, меланому, семіному, тератоканциному, остеосаркому, пігментну ксеродерму, кератоксантому, фолікулярний рак щитовидної залози і саркому Капоши.

Зв'язки гетеропентациклу є ароматичними; нумерація (атомів кільця) вказаного гетеропентациклу показана нижче:



У даному описі, якщо не обумовлено інакше, нижченаведені терміни мають наступні значення.

Арильна, циклоалкільна і гетероциклільна групи іноді будуть спільно для зручності вказані як "циклілі".

Термін "алкіл" або "Alk" належить до розгалужених або нерозгалужених одновалентних насичених аліфатичних вуглеводневих груп, які мають від 1 до 6 атомів вуглецю. Прикладом такого терміну є такі групи, як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил і тому подібне. "Заміщений алкіл" належить до алкільної групи, що має від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, яка складається з алкокси, заміщеного алкокси, ацилу, ациламіно, ацилокси, аміно, заміщеного аміно, аміноацилу, арилу, заміщеного арилу, арилокси, заміщеного арилокси, ціано, атомів галогену, гідроксилу, нітро, карбоксилу, складних ефірів карбоксилу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, гетероциклілу і заміщеного гетероциклілу.

"Циклоалкіл" належить до циклічних алкільних груп з 3-10 атомами вуглецю, що мають одне або декілька кілець і включають як приклад адамантил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклооктил і тому подібне.

"Заміщений циклоалкіл" належить до циклоалкілу, що має від 1 до 5 замісників, вибраних з групи, яка складається з оксо (=O), тіоксо (=S), алкокси, заміщеного алкокси, ацилу, ациламіно, ацилокси, аміно, заміщеного аміно, аміноацилу, арилу, заміщеного арилу, арилокси, заміщеного арилокси, ціано, атома галогену, гідроксилу, нітро, карбоксилу, складного ефіру карбоксилу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, гетероциклілу і заміщеного гетероциклілу.

"Алкеніл" належить до алкенільних груп, що мають від 2 до 6 атомів вуглецю. Прикладами таких груп є вініл, аліл, бут-3-ен-1-іл і тому подібне.

"Заміщений алкеніл" належить до алкенільних груп, що мають від 1 до 3 замісників, переважно 1-2 замісники, вибраних з групи, яка складається з алкокси, заміщеного алкокси, ацилу, ациламіно, ацилокси, аміно, заміщеного аміно, аміноацилу, арилу, заміщеного арилу, арилокси, заміщеного арилокси, ціано, атома галогену, гідроксилу, нітро, карбоксилу, складних ефірів карбоксилу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, гетероциклілу і заміщеного гетероциклілу, за умови, що будь-який гідроксильний замісник не приєднаний до атома вуглецю вінільної (ненасиченої) групи.

"Алкініл" належить до алкінільних груп, що мають від 2 до 6 атомів вуглецю. "Заміщений алкініл" належить до алкінільних груп, що мають від 1 до 3 замісників, переважно 1-2 замісники, вибраних з групи, яка складається з алкокси, заміщеного алкокси, ацилу, ациламіно, ацилокси, аміно, заміщеного аміно, аміноацилу, арилу, заміщеного арилу, арилокси, заміщеного арилокси, ціано, атома галогену, гідроксилу, нітро, карбоксилу, складних ефірів карбоксилу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, гетероциклілу і заміщеного гетероциклілу, за умови, що будь-який гідроксильний замісник не приєднаний до атома вуглецю ацетиленової (ненасиченої) групи.

"Алкокси" належить до групи "алкіл-О-", яка включає як приклад метокси, етокси, н-пропокси,



ізопропокси, н-бутоксиди, трет-бутоксиди, втор-бутоксиди, н-пентоксиди і тому подібне.

"Заміщений алкоксид" належить до групи "заміщений алкіл-О-".

"Ацил" належить до груп Н-С(О)-, алкіл-С(О)-, заміщений алкіл-С(О)-, циклоалкіл-С(О)-, заміщений циклоалкіл-С(О)-, арил-С(О)-, заміщений арил-С(О)-, гетероцикліл-С(О)- і заміщений гетероцикліл-С(О)-, де алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероцикліл і заміщений гетероцикліл мають значення, вказані в даному описі.

"Ациламіно" належить до групи -С(О)NR'R', де кожний R' незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, алкілу, заміщеного алкілу, заміщеного арилу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, гетероциклілу, заміщеного гетероциклілу, і де обидва R' можуть бути з'єднані з утворенням разом з атомом азоту гетероциклільного або заміщеного гетероциклільного кільця, і де алкіл, заміщеним алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероцикліл і заміщений гетероцикліл мають значення, вказані в даному описі.

"Ацилокси" належить до груп алкіл-С(О)О-, заміщений алкіл-С(О)О-, арил-С(О)О-, заміщений арил-С(О)О-, циклоалкіл-С(О)О-, заміщений циклоалкіл-С(О)О-, гетероцикліл-С(О)О- і заміщений гетероцикліл-С(О)О-, де алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероцикліл і заміщений гетероцикліл мають значення, вказані в даному описі.

"Заміщений аміно" належить до групи -NR'R', де R' мають значення, вказані вище, за умови, що обидва R' не є воднем. Коли R' являє собою водень і інший R' являє собою алкіл, заміщену аміногрупу іноді називають в даному описі алкіламіно. Коли обидва з R' являють собою алкіл, заміщену аміногрупу іноді називають в даному описі діалкіламіно. Вказівка на монозаміщений аміно означає, що будь-який з R', але не обидва, являє собою водень. Вказівка на дизаміщений аміно означає, що жоден з R' не є воднем.

"Аміноацил" належить до груп -NR'C(О)-алкіл, -NR'C(О)-заміщений алкіл, -NR'C(О)-циклоалкіл, -NR'C(О)-заміщений циклоалкіл, -NR'C(О)-арил, -NR'C(О)-заміщений арил, -NR'C(О)-гетероцикліл і -NR'C(О)-заміщений гетероцикліл, де R' має значення, вказані вище.

"Карбоксил" належить до -COOH або його солей.

"Складний ефір карбоксилу" належить до груп -С(О)О-алкіл, -С(О)О-заміщений алкіл, -С(О)О-арил і -С(О)О-заміщений арил, де алкіл, заміщений алкіл, арил і заміщений арил мають значення, вказані в даному описі.

"Галоген" або "Х" належить до атома фтору, хлору, бромі і йоду, переважно фтору, хлору або бромі.

"Арил" або "Ar" належить до одновалентної ароматичної карбоциклічної групи з 6-14 атомами вуглецю, яка має одне кільце (наприклад, феніл) або декілька конденсованих кілець (наприклад, нафтил або антріл), де конденсовані кільця можуть або не можуть бути ароматичними (напри-

клад, 2-бензоксазолінон, 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он-7-іл і тому подібне), за умови, що місце приєднання знаходиться біля атома вуглецю ароматичного кільця. Переважні арили включають феніл і нафтил.

"Заміщений арил" належить до арильних груп, які заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, ацилу, ациламіно, ацилокси, алкілу, заміщеного алкілу, алкокси, заміщеного алкокси, аміно, заміщеного аміно, аміноацилу, арилу, заміщеного арилу, арилокси, заміщеного арилокси, карбоксилу, складних ефірів карбоксилу, ціано, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, атома галогену, нітро, гетероциклілу, заміщеного гетероциклілу, гетероциклілокси, заміщеного гетероциклілокси, аміносультонілу (NH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-) і заміщеного аміносультонілу.

"Арилокси" належить до групи арил-О-, яка включає як приклад фенокси, нафтокси і тому подібне.

"Заміщений арилокси" належить до груп заміщений арил-О-.

"Гетероцикліл" або "гетероциклічний" належить до насиченої або ненасиченої групи, яка має одне кільце або декілька конденсованих кілець, від 1 до 10 атомів вуглецю і від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атомів азоту, сірки або кисню, в кільці, де в системі конденсованих кілець одне або декілька кілець можуть бути циклоалкілом, арилом або гетероарилом, за умови, що місцем приєднання є гетероциклічне кільце.

"Заміщений гетероцикліл" належить до гетероциклільних груп, які заміщені 1-3 такими ж замісниками, як вказані для заміщеного циклоалкілу.

Приклади гетероциклілів включають, але не обмежуються перерахованим, піридиніл, піроліл, індоліл, тієніл, фурил, бензотієніл, бензофураніл, імідазоліл, бензоімідазоліл, піразоліл, тіазоліл, бензотіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, ізоіндоліл, пуриніл, хіноліл, ізохіноліл, дигідрохінолініл, 2,3-дигідро-1Н-індоліл, хіноксалініл, бензодіоксоліл, інданіл, інденіл, триазоліл, азетидиніл, індолізиніл, дигідроіндоліл, індазоліл, хінолізиніл, фталазиніл, нафтилпіридиніл, хіназолініл, цинолініл, птеридиніл, карбазоліл, карболініл, фенантридиніл, акридиніл, фенантролініл, феназиніл, феноксазиніл, фенотіазиніл, імідазолідиніл, імідазолініл, піперидиніл, піперазиніл, індолініл, фталімідил, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, 4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофеніл, тіазолідиніл, морфолініл, тіоморфолініл (називаний також тіаморфолінілом), піперидиніл, піролідініл, піролініл, піразолініл, піразолідиніл і тетрагідрофураніл.

Потрібно зазначити, що при згадуванні гетероциклілу і заміщеного гетероциклілу будь-які атоми азоту або сірки, які можуть бути присутніми, можуть бути необов'язково окиснені.

Зі всього вищезгаданого фахівцеві в даній галузі очевидно, що будь-яка з вказаних груп або замісників, наприклад, галогеналкіл, алкокси, алкоксикарбоніл, арилокси, гетероарилокси, аміноалкіл, алкіламіно, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл і тому подібне, повинні тлумачитися з назв груп, з яких вони походять.

У цьому відношенні як приклад будь-яка група, яка ідентифікована як арилалкіл або гетероцикло-алкіл, повинна розглядатися як алкільна група, яка додатково заміщена арилом або гетероциклом, де арил, гетероцикл і алкіл мають значення, вказані вище.

Сполуки формули (I) даного винаходу можуть мати асиметричні атоми вуглецю і тому можуть існувати у вигляді індивідуальних оптичних ізомерів, у вигляді рацемічних сумішей або у вигляді будь-якої іншої суміші, яка включає в домінуючій кількості один з двох оптичних ізомерів, які всі потрібно розглядати як такі, що знаходяться в межах об'єму даного винаходу.

У випадках, коли сполуки можуть існувати в таутомерних формах, наприклад, у вигляді кетое-нольних таутомерів, кожна таутомерна форма розглядається як включена в даний винахід, незалежно від того, чи знаходиться вона в рівновазі або переважно в одній формі.

Таким же чином, застосування як протипухлинного агента всіх можливих ізомерів і їх сумішей і як метаболітів, і як фармацевтично прийнятних біопередників (інакше називаних фармацевтично прийнятними проліками) сполук формули (I) також знаходиться в межах об'єму даного винаходу.

Застосовуваний в даному описі термін "фармацевтично прийнятні солі" належить до солей нетоксичних кислот або лужноземельних металів сполук формули (I). Такі солі можна одержати *in situ* під час останнього виділення і очищення сполук формули (I) або окремо реакцією основних або кислотних функціональних груп з придатною органічною або неорганічною кислотою або основою, відповідно. Репрезентативні солі включають, але не обмежуються перерахованим, наступні солі: ацетат, адипат, альгінат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, камфорат, камфорасульфат, диглоконат, циклопентанпропіонат, додецилсульфат, етансульфонат, глюккогептаноат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, фумарат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, нікотинат, 2-нафталінсульфонат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, п-толуолсульфонат і ундеканат. Крім того, основні азотовмісні групи можна кватернізувати такими агентами як алкілгалогеніди, такі як метил-, етил-, пропіл- і бутилхлориди, -броміди і -йодиди, діалкілсульфати, подібні диметил-, діетил-, дибутил- і діамілсульфатам, галогеніди з довгим ланцюгом, такі як децил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, -броміди і -йодиди, аралкілгалогеніди, подібні бензил- і фенетилбромідам, і інші сполуки. Тим самим одержують розчинні або дисперговані у воді або маслі продукти.

Приклади кислот, які можна застосовувати для одержання фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей, включають такі неорганічні кислоти, як хлористоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, бромистоводнева кислота, перхлорна кислота і фосфорна кислота, і такі ор-

ганічні кислоти, як щавлева кислота, малеїнова кислота, метансульфонова кислота, янтарна кислота і лимонна кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, молочна кислота, малінова кислота, яблучна кислота, винна кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдалева кислота, ізетіонова кислота і саліцилова кислота.

Основно-адитивні солі можна одержати *in situ* під час останнього виділення і очищення сполук формули (I) або окремо реакцією фрагментів карбонових кислот з придатною основою, такою як гідроксид, карбонат або бікарбонат катіона фармацевтично прийнятного металу або з аміаком, або з органічним первинним, вторинним або третинним аміном. Фармацевтично прийнятні солі включають, але не обмежуються перерахованим, катіони на основі лужних і лужноземельних металів, такі як солі натрію, літію, калію, кальцію, магнію, алюмінію і тому подібне, а також катіони амонію, четвертинного амонію і аміну, що включають, але не обмежуються перерахованим, катіони амонію, тетраметиламонію, тетраетиламонію, метиламіну, диметиламіну, триметиламіну, триетиламіну, етиламіну і тому подібне. Інші репрезентативні органічні аміни, придатні для одержання основно-адитивних солей, включають діетиламін, етилендіамін, етаноламін, діетаноламін, піперазин і тому подібне.

Терміни "фармацевтично прийнятні проліки" і «фармацевтично прийнятні біопередники», застосовувані в даному описі, належать до таких проліків сполук даного винаходу, які в межах об'єму надійної медичної оцінки є придатними для застосування в контакт з тканинами людини або нижчих тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції і тому подібного, пропорційного з прийнятним відношенням користь/ризик і є ефективними для призначеного для них застосування, а також, коли можливо, цвітер-іонних форм сполук даного винаходу. Термін "проліки" належить до сполук, які швидко трансформуються *in vivo* з утворенням активного "батьківського" лікарського засобу згідно з формулою (I), наприклад, гідролізом в крові. Обговорення описане в публікації Higuchi T. and Stella V., *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, і Edward B. Roche, ea., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обидві з яких включені в цей опис за допомогою посилання.

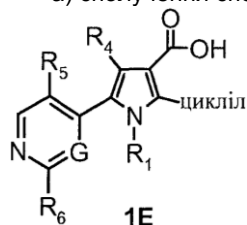
Як зазначено раніше, наступною задачею даного винаходу є спосіб одержання вказаних вище сполук формули (I) і їх фармацевтично прийнятних солей.

Сполуки даного винаходу можна одержати з легкодоступних вихідних сполук із застосуванням наступних загальних способів і методик. Якщо не обумовлено особливо, вихідними сполуками є відомі сполуки або їх можна одержати з відомих сполук згідно з добре відомими методиками. Повинно бути зрозуміло, що, коли вказуються типові або переважні умови способу (тобто температури, час, молярні відношення реагентів, розчинники, тиск реакції), можна також застосовувати інші умо-

ви способу, якщо не обумовлено інакше. Оптиміальні умови реакції можуть змінюватися залежно від конкретних застосовуваних реагентів або розчинників, але такі умови можуть бути визначені фахівцем в даній галузі стандартними процедурами оптимізації. Крім того, як повинно бути очевидно фахівцеві в даній галузі, можуть бути необхідні загальноприйняті захисні групи для запобігання участі деяких функціональних груп в небажаних реакціях. Придатні захисні групи для різних функціональних груп, а також придатні умови для захисту конкретних функціональних груп і зняття у них захисту є добре відомими в даній галузі. Наприклад, багато які захисні групи описані в публікації Greene T. W. and Wuts P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991 і посиланнях, цитованих в ній.

Зокрема, даний винахід належить до способу, який включає:

а) сполучення сполуки формули 1E



де R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> і G мають значення, вказані вище, і цикліль являє собою необов'язково заміщену групу, вибрану з арильної, циклоалкільної і гетероциклільної груп, які мають значення, вказані вище,

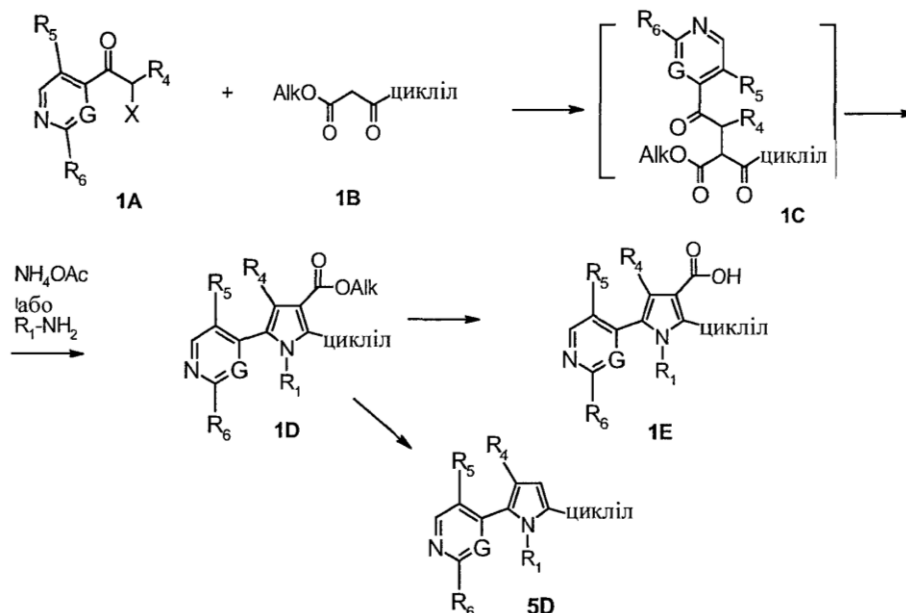
або з активованою формою аміаку, необов'язково в присутності агента конденсації, або з аміном формули R<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>, де R<sub>3</sub> має значення, вказані вище, з одержанням таким чином вказаної вище сполуки формули (I), де W являє собою NR<sub>1</sub>, де R<sub>1</sub> має значення, вказані вище, і R<sub>2</sub> являє собою необов'язково заміщену групу, вибрану з арильної, циклоалкільної і гетероциклільної груп;

б) необов'язкове перетворення сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I), і, якщо необхідно, перетворення сполуки формули (I) в її фармацевтично прийнятну сіль або перетворення солі у вільну сполуку (I). Сполучення для перетворення 1E в необхідну сполуку формули (I) можна проводити добре відомими протоколами одержання первинного аміду [наприклад, амонієвої солі 1-гідроксибензотриазолу (HOBT·NH<sub>3</sub>) в присутності або гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI), або тетрафторборату О-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронію (TBTU) або CDI і карбонату амонію]; перетворення у вторинні аміди можна проводити сполученням з аміном формули R<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>, де R<sub>3</sub> має значення, вказані вище, в різних добре відомих умовах утворення амідів.

Таким же чином, перетворення сполуки формули (I) в сіль або перетворення її солі у вільну сполуку (I), виконуване згідно з добре відомими в даній галузі методиками, все ж знаходиться в межах об'єму даного винаходу.

Одержання сполук формули 1E показане на нижченаведеній схемі 1.

Схема 1



де R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, G і цикліль мають значення, вказані вище, X являє собою атом галогену, такий як атом бром або хлору, і Alk являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкільну групу.

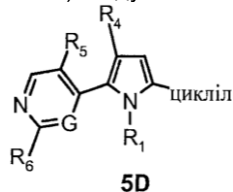
Сполуку 1D можна одержати сполученням галогенкетону 1A зі складним бета-кетоефіром 1B в присутності придатної основи, такої як гідрид на-

трію, в розчиннику, подібному тетрагідрофурану (ТГФ) або диметилформаміду (ДМФА), при температурах, які складають від -20°C до 50°C, і потім витриманням проміжної сполуки 1C в умовах реакції Hantzsch в присутності ацетату амонію (коли R<sub>1</sub> являє собою H) або аміну формули R<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub> в придатному розчиннику, такому як етанол або оц-

това кислота або суміш цих двох розчинників, при температурах від кімнатної до 150°C протягом періоду часу від приблизно 10 хвилин до 16 годин, необов'язково всередині мікрохвильової порожнини. Складний ефір 1D можна потім омити в стандартних основних умовах з одержанням кислоти формули 1E.

У деяких випадках, коли  $R_4$  є відмінним від атома водню, гідроліз складного ефіру 1D може привести до декарбоксильованого аналога. Згідно з цим, запропонований інший спосіб одержання сполуки формули I, який включає

а) амідування сполуки формули 5D:



де  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ , G і цикллі мають значення, вказані вище, і  $R_4$  не є атомом водню, і

б) необов'язково перетворення сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I) і, якщо необхідно, перетворення сполуки формули (I) в її фармацевтично прийнятну сіль або перетворення солі у вільну сполуку (I). У цьому випадку амідування виконують, як описано, наприклад, в Synthesis 1978, 374, обробкою сполуки 5D хлорсульфонізоціанатом у придатному розчиннику, такому як ацетонітрил, дихлорметан або діетиловий ефір, і обробкою одержаного хлорсульфоніаміду лугом для одержання відповідної сульфамінової кислоти. Сульфамінову кислоту потім гідролізують в необхідну сполуку формули (I) в кислотному середовищі, такому як, наприклад, концентрована хлористоводнева кислота.

Сполуки формул 1A і 1B, а також будь-який інший реагент способу є відомими і, якщо не є комерційно доступними per se, їх можна легко одержати згідно з відомими способами. Сполуки формули 1A можна одержати галогенуванням, наприклад, бромованням або хлоруванням, при-

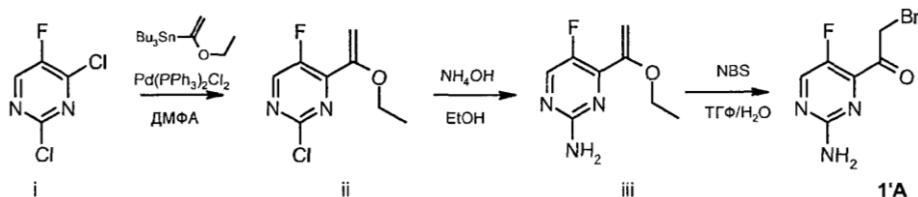
датним похідним гетероарилетанону або його активованого еквівалента. Реакцію проводять загальноприйнятими методами, наприклад, в присутності бромів, і у придатному розчиннику, такому як водна бромистоводнева кислота або суміш оцтової кислоти і бромистоводневої кислоти, протягом часу, що змінюється від приблизно 1 години до приблизно 24 годин. У альтернативному випадку придатним чином активоване гетероарилпохідне, наприклад, алкіловий простий ефір енолу або силіловий простий ефір енолу, можна піддавати реакції з джерелом галогену, наприклад, N-бромсукцинімідом (NBS), у придатному розчиннику, такому як суміші тетрагідрофуран/вода.

Зокрема, серед придатних галогенпохідних формули 1A автори даного винаходу розглядають 2-бром-1-піридин-4-ілетанон (комерційний), 2-бром-1-(3-фторпіридин-4-іл)етанон (описаний в WO 2005013986), 2-бром-1-піридин-4-ілпропан-1-он (комерційний), 2-бром-1-піримідин-4-ілетанон (описаний в WO 2005014572), 1-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-брометанон (комерційний), 2-бром-1-(2-хлорпіридин-4-іл)етанон (описаний в WO 2004058762), 2-бром-1-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)етанон (описаний в WO 2003011838), 1-(2-аміно-5-фторпіримідин-4-іл)-2-брометанон 1'A (схема 2.1) і 2-бром-1-(2-феніламінопіримідин-4-іл)етанон 1''A (схема 2.2).

Серед придатних похідних гетероарилетанону, що піддаються галогенуванню, автори даного винаходу розглядають, наприклад, 1-(3-фторпіридин-4-іл)етанон (комерційний), 1-(2-хлорпіридин-4-іл)етанон (комерційний), 1-(піримідин-4-іл)етанон (комерційний), 1-[2-(метилтіо)піримідин-4-іл]етанон (комерційний) і 4-(1-етоксивініл)-5-фторпіримідин-2-іламін iii (дивіться схему 2.1).

Проміжну сполуку, 1-(2-аміно-5-фторпіримідин-4-іл)-2-брометанон 1'A (1A, де  $R_4$  являє собою H,  $R_5$  являє собою F, G являє собою N,  $R_6$  являє собою  $NH_2$ , X являє собою Br), можна одержати згідно з наступною схемою реакцій (схема 2.1):

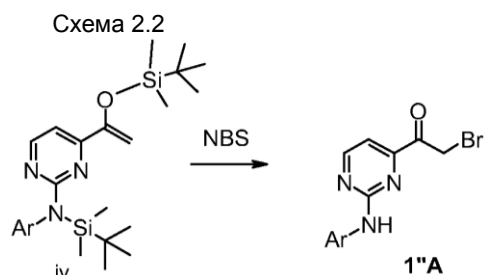
Схема 2.1



Комерційно доступний 2,4-дихлор-5-фторпіримідин і піддають реакції з (1-етоксивініл)трибутилстананом в стандартних умовах в присутності паладієвого каталізатора (наприклад, дихлордифенілфосфінопаладію) в ДМФА, одержуючи відповідний простий 4-вініловий ефір ii. Аміногрупу можна ввести в положення 2 безпосередньою обробкою водним концентрованим аміаком в етанолі і нагріванням при обробці мікрохвильовим випромінюванням (iii), в той час як бромовання вінілового простого ефіру з

одержанням  $\alpha$ -бромкетону (1'A) проводять із застосуванням NBS у водних розчинниках.

Серед силілових простих ефірів енолу, що піддаються галогенуванню, автори даного винаходу розглядають, наприклад, (трет-бутилдиметилсиланілокси)вінілпіримідин-2-ілфеніламін iv (описаний в WO 2005014572), з якого бромкетон 1''A (1A, де  $R_4$  і  $R_5$  являються собою H, G являється собою N,  $R_6$  являється собою  $NH_2$ , X являється собою Br) можна одержати згідно зі стадією реакції, показаною на схемі 2.2.



де Ar являє собою арильну групу, яка має значення, вказані вище.

Галогенування сполуки формули (iv) можна швидко провести N-бромсукцинімідом у водному тетрагідрофурані при кімнатній температурі протягом приблизно 20 годин. Сполуки формули 1B, які не є комерційно доступними, можна одержати різними способами згідно з посиланнями в літературі. Наприклад, гомологізацію кислот з одержанням складних бета-кетоефірів можна провести, виходячи з ацилхлоридів або карбонових кислот, активацією 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном (кислота Мелдрума), як описано в J. Med. Chem. 2001, 44, 90, з ацилхлоридів і етилгідромалонату, як описано в J. Het. Chem. 1990, 27, 1609, або з арилетанонів з діетилкарбонатом, як описано в Can. J. Chem. 1992, 1323.

У альтернативному випадку сполуку формули (I), вказану вище, можна одержати:

а') сполученням сполуки формули 2D

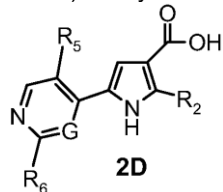
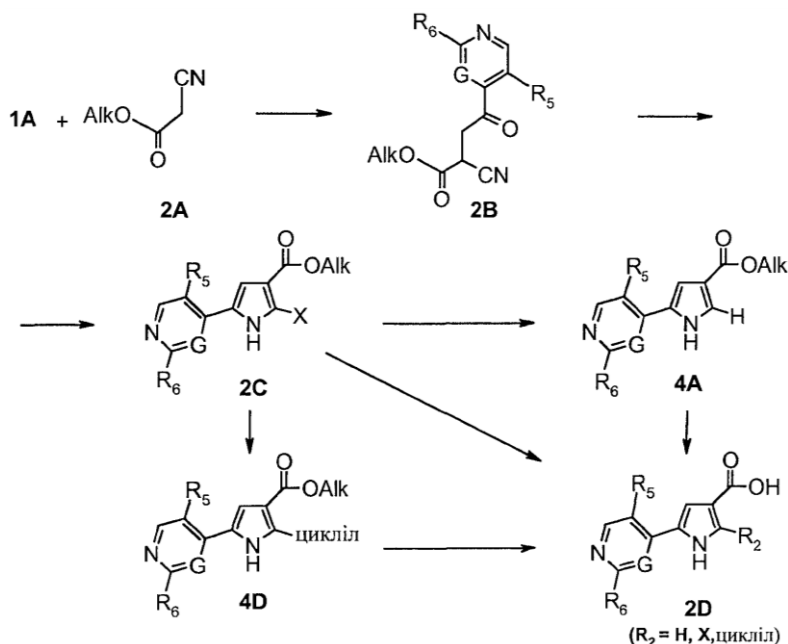


Схема 3



де R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, X, G, циклil і Alk мають значення, вказані вище.

де R<sub>2</sub> являє собою атом водню або галогену, і R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> і G мають значення, вказані вище, або з активованою формою аміаку, необов'язково в присутності агента конденсації, або з аміном формули R<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>, де R<sub>3</sub> має значення, вказані вище, з утворенням таким чином вказаної вище сполуки формули (I), де W являє собою N, R<sub>1</sub> являє собою атом водню і R<sub>2</sub> являє собою атом водню або атом галогену;

а'1) необов'язково перетворенням сполуки формули (I), що утворилася, де R<sub>2</sub> являє собою атом галогену, в іншу сполуку формули (I), де R<sub>2</sub> являє собою атом водню або необов'язково заміщену групу, вибрану з арильної, циклоалкільної і гетероциклільної груп, які мають значення, вказані вище; і/або

а'2) перетворенням сполуки формули (I), що утворилася, де R<sub>1</sub> являє собою атом водню, в іншу сполуку формули (I), де R<sub>1</sub> являє собою необов'язково заміщену групу, вибрану з алкілу, циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, гетероциклілу, арилу, гетероциклілоксалкілу і алкоксикарбонілу;

і, якщо необхідно, перетворенням сполуки формули (I) в її фармацевтично прийнятну сіль або перетворенням солі у вільну сполуку (I).

Вихідну сполуку формули 2D одержують за допомогою реакції, подібної реакції Піннера, як показано на нижченаведеній схемі 3, аналогічно або згідно зі способами, описаними в літературі (наприклад, Il Farmaco 1999, 54, 542 або Tetrahedron Letters 1994, 35, 5989).

Сполуку 2B можна одержати обробкою галогенкетону 1A, який має значення, вказані вище, зі

складним ціаноефіром 2A в присутності придатної основи, такої як етоксид натрію в етанолі, при температурі в межах від кімнатної до температури флегми, протягом періодів часу від приблизно 1 години до 16 годин. Галогенпірол 2C можна одержати обробкою 2B галогенводневими кислотами, такими як хлористоводнева кислота в діоксані або бромистоводнева кислота в оцтовій кислоті, в розчиннику, подібному дихлорметану або простому діетиловому ефіру або їх сумішам, при температурах, що складають від -20°C до температури флегми, найчастіше при кімнатній температурі. 2-незаміщені піроли можна одержати дегалогенуванням галогенпіролу 2C, яке можна виконати, наприклад, гідрогенолізом з одержанням 4A.

У альтернативному випадку утворення функціональної групи в положенні 2 можна виконати перетворенням складного галогенефіру 2C з одержанням складного ефіру 4D. Складний ефір 2C, 4A і 4D можна потім омити в стандартних основних умовах у відповідні кислоти 2D.

У альтернативному випадку вказану вище сполуку формули (I) можна одержати:

а) розщепленням сполуки формули 3A або 3B

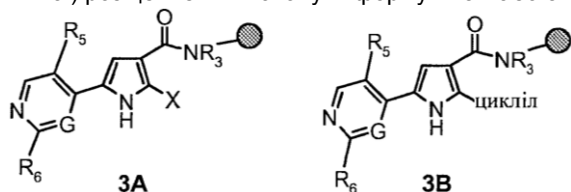
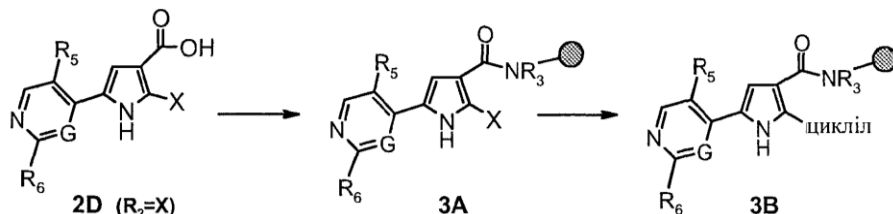


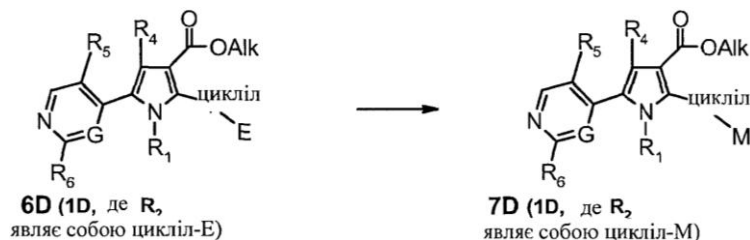
Схема 4




де  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $X$ ,  $G$  і цикліль мають значення, вказані вище.

Конкретну сполуку формули 1D, названу сполукою 6D, де цикліль має замісник, можна необо-

Схема 5



де  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $G$ , цикліль і  $Alk$  мають значення, вказані вище,  $E$  являє собою галоген, трифлатну, мезилатну або тозилатну групу і  $M$  являє собою арил, гетероарил, гетероцикліль, алкеніль, алкілний або необов'язково заміщені амінофрагменти.

де  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ , цикліль,  $X$ ,  $G$  мають значення, вказані вище, і символ  являє собою твердий носій, з яким зв'язана хімічна молекула,

і, якщо необхідно, перетворенням сполуки формули (I), що утворилася, де  $W$  являє собою атом азоту і  $R_2$  являє собою атом галогену або необов'язково заміщену групу, вибрану з арильної, циклоалкільної і гетероциклільної груп, в її фармацевтично прийнятну сіль або перетворенням солі у вільну сполуку (I).

Розщеплення переважно виконують сумішшю TFA/DCM.

Вказане вище одержання дозволяє уникнути утворення небажаних побічних продуктів. Одержання сполук 3A і 3B зображено на схемі 4. Кислоту 2D завантажують на твердий носій, такий як смола (наприклад, амідна смола MBHA Рінка, попередньо розщеплена струшуванням при кімнатній температурі в 20% розчині піперидину в ДМФА), перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі в ДМФА в присутності EDCI і НОВТ, одержуючи амід 3A, який вдало піддають реакції утворення вуглець-вуглецевого зв'язку, наприклад, реакції Сузукі, одержуючи сполуку 3B.

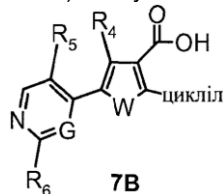
в'язково перетворити в іншу сполуку формули 1D, названу сполукою 7D, як представлено на схемі 5.

Конкретну циклічну частину, а саме відповідним чином заміщене арильне або гетероциклільне кільце, що має замісник  $E$ , який має значення, вказані вище, можна піддавати реакції утворення вуглець-вуглецевого або вуглець-азотного зв'язку рядом добре відомих з літератури способів, наприклад, протоколів Сузукі, Стілла, Соногашира

або Бухвальда, за допомогою яких одержують необхідну сполуку 7D, в якій М має значення, вказані вище.

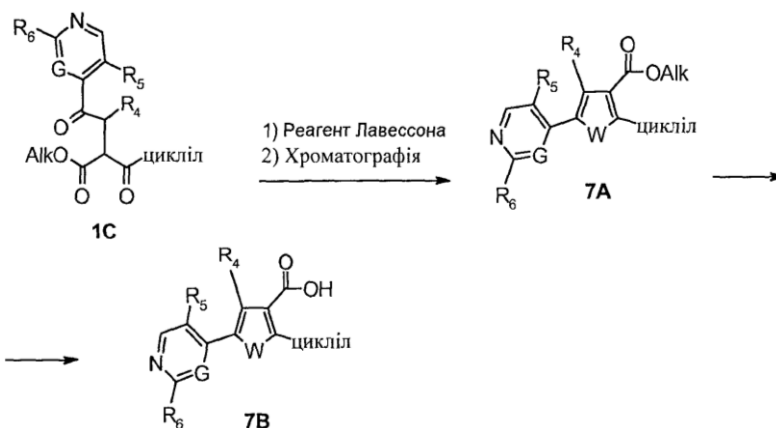
Крім того, даний винахід належить до способу, який включає:

а) сполучення сполуки формули 7B



де W являє собою атом кисню або сірки, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> і G мають значення, вказані вище, і циклil являє собою необов'язково заміщену групу, вибрану з арильної, циклоалкільної і гетероциклічної груп, які мають значення, вказані вище, або з активованою формою аміаку, необов'язково в присутності агента конденсації, або з аміном формули R<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>, де R<sub>3</sub> має значення, вказані вище, з утворенням таким чином описаної вище сполуки формули (I), де W являє собою атом кисню або сірки і

Схема 6



де R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, G, W, циклil і Alk мають значення, вказані вище.

Як зазначено вище, необов'язково сполуки формули (I) можна безпосередньо модифікувати в будь-якому з їх гетероароматичних компонентів, щоб одержати інше похідне формули (I). Наприклад, кільце піримідину піролу 8A можна безпосередньо галогенувати для одержання амідів 8B і 8C. Таке перетворення виконують відповідно обробкою NCS приблизно при 100°C або NCB при кімнатній температурі у придатному розчиннику, подібному, наприклад, ТГФ або ДМФА. У альтернативному випадку NIS в таких же умовах перетворює амід 8A у відповідний амід 8D, галогенований в положенні 4 піролу. Такий же амід 8A, якщо його попередньо захищають в кільці амінопіримідину перетворенням в Вос-похідне, можна також перетворити в хлорамід 8E обробкою NCS при

R<sub>2</sub> являє собою необов'язково заміщену групу, вибрану з арильної, циклоалкільної і гетероциклічної груп;

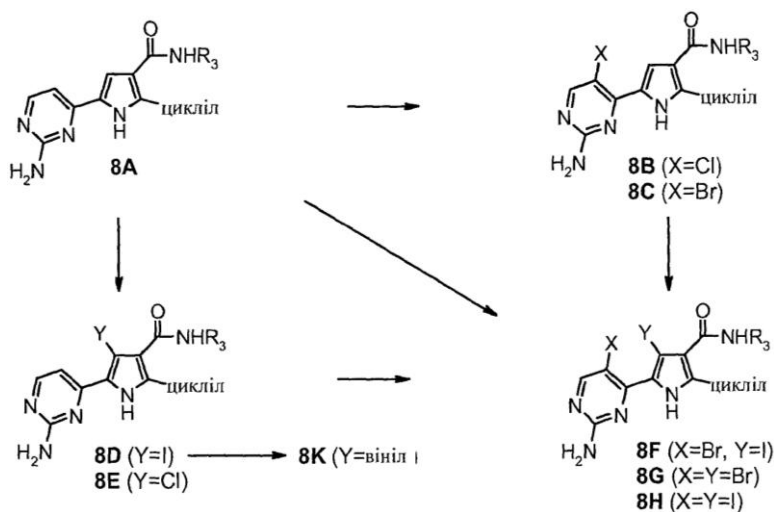
б) необов'язкове перетворення сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I), і, якщо необхідно, перетворення сполуки формули (I) в її фармацевтично прийнятну сіль або перетворення солі у вільну сполуку (I). У необов'язковій стадії б), коли W являє собою атом сірки, кільце тіофену можна окислити у відповідні 1-оксо- або 1,1-діоксотіофени добре відомими з літератури методиками.

Складні ефіри загальної формули 7A, які належить до рядів тіофену і фурану, можна придатним чином одержати у вигляді суміші зі складних кетоефірів 1C циклізацією, наприклад, із застосуванням 2,4-біс-(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфиду (реагент Лавессона).

Після хроматографічного розділення два складних ефіри можна по окремої піддавати стандартному основному гідролізу, щоб одержати необхідні кислоти 7B (схема 6).

100°C в ДМФА і зняттям захисту в стандартних кислотних умовах. Як показано на схемі 7, можна також проводити як подвійне послідовне, так і подвійне одночасне галогенування. Бромамід 8C при обробці NIS дає амід 8F, і такий же результат одержують обробкою йодамідом 8D NBS. Амід 8A одночасно дигалогенують двома еквівалентами галогенуючого агента, одержуючи амід 8G і 8H при обробці NBS і NIS, відповідно. Амід 8D можна перетворювати у 4-вінілпохідне 8K прямим вінілуванням за допомогою протоколу реакції перехресного сполучення Стілла, як описано, наприклад, в Tetr. Lett. 1995, 36, 7043. Реакцію проводять обробкою 8D вінілтрибутилстананом в присутності паладієвого каталізатора, такого як паладійтетраакис або дихлордифенілфосфінопаладій, в розчинниках, подібних діоксану, ДМФА, або їх сумішах при температурах, що складають від 25 до 200°C.

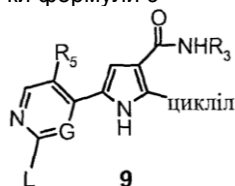
Схема 7



де  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $X$ ,  $G$  і цикліл мають значення, вказані вище.

Інший спосіб одержання сполуки формули (I) включає:

а) каталізовану Pd реакцію сполучення сполуки формули 9



де  $L$  являє собою відхідну групу, таку як галоген, метансульфоніл або метансульфініл, і  $R_3$ ,  $R_5$ , цикліл і  $G$  мають значення, вказані вище, або з активованою формою аміаку, подібною біс(триметилсиліл)аміду літію, необов'язково в присутності агента конденсації, або з гідразинном з подальшим відновленням в амін, або з аміном формули  $R_7-NH_2$ , де  $R_7$  має значення, вказані вище, з одержанням таким чином вказаної вище сполуки формули (I), де  $W$  являє собою  $NR_1$ ,  $R_1$  являє собою атом водню і  $R_6$  являє собою  $NH-R_7$ ;

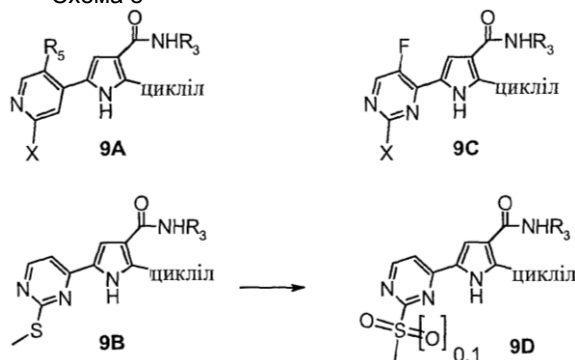
і, якщо необхідно, перетворення сполуки формули (I) в її фармацевтично прийнятну сіль або перетворення солі у вільну сполуку (I).

Вихідні сполуки 9 даного способу показані на схемі 8.

Галогенпіридин 9, де  $L$  являє собою галоген (9A), можна одержати, наприклад, з 2-бром-1-(2-хлорпіридин-4-іл)етанону, одержаного галогенуванням 1-(2-хлорпіридин-4-іл)етанону, що одержується з 2-хлор-4-ціанопіридину, як описано в J. Het. Chem., 1983, 20, 533. 1-[2-(метилтіо)піримідин-4-іл]похідне 9, в якому  $L$  являє собою  $CH_3-S-$  (9B), що одержується з 2-бром-1-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)етанону (описаний в WO 03/011838), можна активувати перетворенням у відповідний сульфоксид або сульфен 9, де  $L$  являє собою  $CH_3-S(O)-$  або  $CH_3-S(O)_2-$  (9D), окисленням, наприклад, оксоном. Похідне галогенпіридину 9, в якому  $L$  являє собою галоген і  $R_5$  являє собою фтор (9C), можна замість цього одержати з 2-бром-1-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-

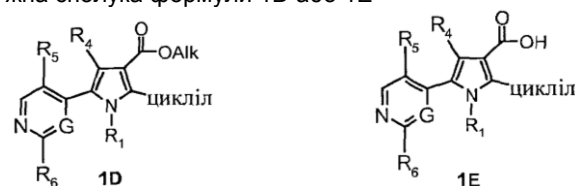
іл)етанону, одержаного галогенуванням 1-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)етанону, в свою чергу, одержаного, як описано в WO 04/058762.

Схема 8



де  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $X$  і цикліл мають значення, вказані вище.

Наступним об'єктом даного винаходу є проміжна сполука формули 1D або 1E



де  $G$ ,  $Alk$ , цикліл,  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  і  $R_6$  мають значення, вказані вище, за умови, що виключені наступні сполуки:

етиловий ефір 1-(метоксиметил)-4-метил-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти;  
метиловий ефір 2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти;  
метиловий ефір 4-метил-2-феніл-5-(4-піридиніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти;  
4-метил-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонова кислота, сполука з морфоліном (1:1),  
4-метил-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонова кислота,  
метиловий ефір 4-(метоксиметил)-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти,  
етиловий ефір 4-бутил-2,5-ди-4-піридиніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти,



етиловий ефір 4-(1-метилетил)-2,5-ди-4-пиридиніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти,  
 етиловий ефір 4-пропіл-2,5-ди-4-пиридиніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти,  
 2-метоксіетиловий ефір 4-метил-2,5-ди-4-пиридиніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти,  
 бутиловий ефір 4-метил-2,5-ди-4-пиридиніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти,  
 пропіловий ефір 4-метил-2,5-ди-4-пиридиніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти,  
 1,1-диметилетиловий ефір 4-метил-2,5-ди-4-пиридиніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти,  
 1-метилетиловий ефір 4-метил-2,5-ди-4-пиридиніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти,  
 2-пропеніловий ефір 4-метил-2,5-ди-4-пиридиніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти,  
 фенілметиловий ефір 4-метил-2,5-ди-4-пиридиніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти,  
 метиловий ефір 4-метил-2,5-ди-4-пиридиніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти,  
 етиловий ефір 4-метил-2,5-ди-4-пиридиніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти і  
 етиловий ефір 4-етил-2,5-ди-4-пиридиніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти.

#### Фармакологія

Сполуки формули (I) є активними як інгібітори протеїнкінази і тому є придатними, наприклад, для обмеження неконтрольованої проліферації пухлинних клітин. У терапії їх можна застосовувати при лікуванні різних пухлин, таких як пухлини, описані вище, а також при лікуванні інших клітинних проліферативних порушень, таких як псоріаз, проліферація клітин судин гладких м'язів, пов'язана з атеросклерозом і післяхірургічним стенозом і рестенозом, і при лікуванні хвороби Альцгеймера.

#### Аналіз інгібування активності Cdc7

Інгібування активності передбачуваних інгібіторів Cdc7 і ефективність вибраних сполук визначають за допомогою способу аналізу на основі застосування методики захоплення смолою Dowex.

Аналіз полягає в перенесенні міченого радіоактивним ізотопом фосфатного фрагмента кіназою до субстрату-акцептора.  $^{33}\text{P}$ -мічений продукт, що утворився, відділяють від міченої речовини, що непрореагувала, переносять в сцинтиляційний коктейль і вимірюють випромінювання світла в сцинтиляційному лічильнику.

Аналіз інгібування активності Cdc7/Dbf4 проводять згідно з наступним протоколом.

Субстрат MCM2 трансфосфорилують комплексом Cdc7/Dbf4 в присутності АТФ, міченого  $\gamma^{33}\text{P}$ -АТФ. Реакцію зупиняють додаванням смоли Dowex в присутності мурашиної кислоти. Частинки смоли Dowex захоплюють  $\gamma^{33}\text{P}$ -АТФ, що непрореагував, і тягнуть його до дна ямки, тоді як фосфорилований  $^{33}\text{P}$  субстрат MCM2 залишається в розчині. Супернатант збирають, переносять в планшети Optiplate і ступінь фосфорилювання субстрату оцінюють  $\beta$ -підрахунком.

Аналіз інгібування активності Cdc7/Dbf4 проводять в 96-ямковому планшеті згідно з наступним протоколом.

До кожної ямки планшета додають:

- 10мкл випробуваної сполуки (10 підвищуваних концентрацій в діапазоні від нМ до мкМ для побудови кривої доза-реакція), причому розчинник для випробуваних сполук містив 3% ДМСО (кінцева концентрація 1%);

- 10мкл субстрат MCM2 (кінцева концентрація 6мкМ), суміш АТФ, що не містить радіоактивного ізотопу (кінцева концентрація 2мкМ), і радіоактивного АТФ (молярне відношення його до АТФ, що не містить радіоактивного ізотопу, 1/5000);

- 10мкл ферменту (Cdc7/Dbf4, кінцева концентрація 2нМ), який запускає реакцію, причому буфер для реакції складався з 50мМ HEPES, pH7,9, що містить 15мМ  $\text{MgCl}_2$ , 2мМ DTT, 3мМ  $\text{NaVO}_3$ , 2мМ гліцерофосфат і 0,2мг/мл BSA.

Після інкубації протягом 60 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняли додаванням до кожної ямки 150мкл смоли Dowex в присутності 150мМ мурашиної кислоти. Після ще 60 хвилин інкубації відбирали 50мкл суспензії і переносили в 96-ямкові планшети Optiplate, що містять 150мкл MicroScint 40 (Packard); після 5-10 хвилин струшування планшетів зчитування даних радіоактивності проводили протягом 1 хвилини в планшет-ридері Packard TOP-Count.

Визначення  $\text{IC}_{50}$ : інгібітори випробовували при різних концентраціях, що складають від 0,0005 до 10мкМ. Експериментальні дані аналізували комп'ютерною програмою Assay Explorer із застосуванням чотиріпараметричного логістичного рівняння:

$$y = \text{низ} + (\text{верх} - \text{низ}) / (1 + 10^{((\log \text{IC}_{50} - x) * \text{кут нахилу})}),$$

де  $x$  являє собою логарифм концентрації інгібітора,  $y$  являє собою реакцію відповіді;  $y$  починається в низу і досягає верху при сигмоїдній формі.

Сполуки формули (I) даного винаходу виявляють величини  $\text{IC}_{50}$  відносно Cdc7/Dbf4 між 1 і 100нМ. Зокрема, сполуки, кодовані в даному описі нижче як A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A20, C1, C2, E1, F1, G1, H1, L1, M2, M3, M4, виявили величини  $\text{IC}_{50}$  відносно Cdc7/Dbf4 між 1 і 100нМ.

Крім цього, вибрані сполуки характеризували на специфічність для набору багатьох інших кіназ, серед яких є Cdk2A, IGF1-R, Aurora-2, AKT1, PLK1, SULU1, ERK2, CK2, GSK3 $\beta$ , PKA $\alpha$ , PKC $\beta$ , VEGFR3, PDGFR.

Аналіз інгібування активності ферментів Cdk2/циклін A

Реакція кінази: 1,5мкМ субстрат гістон H1, 2,5мкМ АТФ (0,2мкМ  $^{33}\text{P}$ -АТФ), 30нг коекспресованих бакуловірусом ферментів Cdk2/циклін A, 10мкМ інгібітор в кінцевому об'ємі 100мкл буфера (10мМ TRIS HCl, pH7,5, 10мМ  $\text{MgCl}_2$ , 7,5мМ DTT) додавали до кожної ямки 96-ямкового планшета з ямками з U-подібним дном. Після інкубації 10 хвилин при 37°C реакцію зупиняли 20мкл 120мМ ЕДТА.

Захоплення: 100мкл переносили з кожної ямки в планшет MultiScreen, даючи тим самим можливість субстрату зв'язуватися з фосфоцелюлозним фільтром. Планшети потім промивали 3 рази 150мкл/ямку PBS без  $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$  і фільтрували за допомогою системи фільтрування MultiScreen.

Детекція: фільтрам давали можливість висохнути при 37°C, потім додавали 100мкл/ямку сцинтилятора і мічений  $^{33}\text{P}$  гістон H1 детектували підрахунком радіоактивності в приладі Top-Count.

Результати: одержували дані аналізу і виражали їх як % інгібування відносно загальної активності ферменту (що дорівнює 100%).

Всі сполуки, які виявляють інгібування, більше або рівне 50%, далі аналізували для вивчення і визначення активності ( $\text{IC}_{50}$ ), а також кінетичного профілю інгібітора за допомогою обчислення  $K_i$ .

Визначення  $\text{IC}_{50}$ : застосовуваний протокол був таким же, як описаний вище, де інгібітори випробовували при різних концентраціях, які складають від 0,0045 до 10мкМ. Експериментальні дані аналізували комп'ютерною програмою GraphPad Prizm із застосуванням чотирипараметричного логістичного рівняння:

$y = \text{низ} + (\text{верх} - \text{низ}) / (1 + 10^{-(\log(\text{IC}_{50} - x) \cdot \text{кут нахилу})})$ ,

де  $x$  являє собою логарифм концентрації інгібітора,  $y$  являє собою реакцію відповіді;  $y$  починається внизу і досягає верху при сигмоїдній формі.

Обчислення  $K_i$ : змінювали концентрацію будь-якого з АТФ і субстрату гістону H1: застосовували 4, 8, 12, 24, 48мкМ для АТФ (що містить пропорційно розведений  $^{33}\text{P}$ -АТФ) і 0,4, 0,8, 1,2, 2,4, 4,8мкМ для гістону за відсутності або в присутності інгібітора при двох різних належним чином вибраних концентраціях.

Експериментальні дані аналізували комп'ютерною програмою "SigmaPlot" для визначення  $K_i$  із застосуванням рівняння для довільної системи двох реагентів:

$$v = \frac{V_{\max} \frac{(A)(B)}{aK_A K_B}}{1 + \frac{(A)}{K_A} + \frac{(B)}{K_B} + \frac{(A)(B)}{aK_A K_B}}$$

де  $A$  являє собою АТФ і  $B$  являє собою гістон H1.

Сполуки даного винаходу можна вводити або у вигляді окремих агентів, або, в альтернативному випадку, в комбінації з відомими протираковими лікуваннями, такими як схема лікування променевою терапією або хіміотерапією в сполученні з цитостатичними або цитотоксичними агентами, агентами антибіотичного типу, алкілюючими агентами, антиметаболічними агентами, гормональними агентами, імунологічними агентами, агентами типу інтерферону, інгібіторами циклооксигенази (наприклад, інгібіторами COX-2), інгібіторами металопротеази матриксу, інгібіторами теломерази, інгібіторами тирозинкінази, агентами проти рецептора фактора росту, агентами проти HER, агентами проти EGFR, агентами проти ангіогенезу (наприклад, інгібіторами ангіогенезу), інгібіторами фанезилтрансферази, інгібіторами шляху трансдукції сигналу  $\text{ras-raf}$ , інгібіторами клітинного циклу, іншими інгібіторами  $\text{cdks}$ , тубулінзв'язувальними агентами, інгібіторами топоізомерази I, інгібіторами топоізомерази II і тому подібними.

При виготовленні у вигляді встановленої дози такі комбіновані продукти містять сполуки даного винаходу в межах діапазону доз, описаного нижче,

і інший фармацевтично активний агент в межах придатного діапазону доз.

Сполуки формули (I) можна застосовувати послідовно з відомими протираковими агентами, коли комбінований препарат є невідповідним.

Сполуки формули (I) даного винаходу, придатні для введення ссавцеві, наприклад, людям, можна вводити звичайними шляхами, і рівень дози залежить від віку, маси, станів пацієнта і шляху введення. Наприклад, придатна доза, адаптована для перорального введення сполуки формули (I), може бути в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 1000мг на дозу від 1 до 10 разів на добу. Сполуки даного винаходу можна вводити в різних дозованих формах, наприклад, орально у формі таблеток, капсул, таблеток, покритих цукром або плівкою, рідких розчинів або суспензій; ректально у формі супозиторіїв; парентерально, наприклад, внутрішньом'язово або за допомогою внутрішньовенної і/або підоболонкової, і/або інтраспінальної ін'єкції або інфузії.

Даний винахід включає також фармацевтичні композиції, які містять сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль в сполученні з фармацевтично прийнятним ексципієнтом, який може бути носієм або розріджувачем. Фармацевтичні композиції, які містять сполуки даного винаходу, звичайно одержують наступними загальноприйнятими методами і вводять у придатній фармацевтичній формі. Наприклад, тверді оральні форми можуть містити разом з активною сполукою розріджувачі, наприклад, лактозу, декстрозу, сахарозу, целюлозу, кукурудзяний крохмаль або картопляний крохмаль; лубриканти, наприклад, діоксид кремнію, тальк, стеаринову кислоту, стеарат магнію або стеарат кальцію, і/або поліетиленгліколі; зв'язуючі агенти, наприклад, крохмаль, аравійську камедь, желатин, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу або полівінілпіролідон; дезінтегруючі агенти, наприклад, крохмаль, альгінову кислоту, альгірати або натрієву сіль гліколяту крохмалю; спінювальні суміші; барвники; підсолоджувальні агенти; зволожувальні агенти, такі як лецитин, полісорбати, лаурилсульфати; і загалом нетоксичні і фармакологічно неактивні речовини, застосовувані в фармацевтичних препаратах. Вказані фармацевтичні препарати можна виготовити відомим способом, наприклад, за допомогою способів змішування, гранулювання, таблетування, покривання цукром або покривання плівкою.

Рідкими дисперсіями для орального введення можуть бути, наприклад, сиропи, емульсії і суспензії. Як приклад сиропи можуть містити як носій сахарозу або сахарозу з гліцерином і/або манітом і сорбітом.

Суспензії і емульсії можуть містити як приклади носіїв природну камедь, агар, альгінат натрію, пектин, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу або полівініловий спирт.

Суспензії або розчини для внутрішньом'язових ін'єкцій можуть містити разом з активною сполукою фармацевтично прийнятний носій, наприклад, стерильну воду, оливкову олію, етилолеат, гліколі, наприклад, пропіленгліколь, і, якщо потрібно, придатну кількість гідрохлориду лідокаїну.

Розчини для внутрішньовенних ін'єкцій або інфузій можуть містити як носій стерильну воду або переважно вони можуть бути у формі стерильних, водних, ізотонічних, сольових розчинів або вони можуть містити пропіленгліколь як носій.

Супозиторії можуть містити разом з активною сполукою фармацевтично прийнятний носій, наприклад, какао-масло, поліетиленгліколь, ефір жирної кислоти поліоксіетиленсорбітану як поверхнево-активну речовину або лецитин.

З метою кращої ілюстрації даного винаходу, але без наміру якого-небудь його обмеження, представлені нижченаведені приклади.

#### Приклади

Для посилання на будь-яку вказану сполуку формули (I) даного винаходу, необов'язково у формі фармацевтично прийнятної солі, дивіться експериментальну частину і формулу даного винаходу. Що стосується прикладів, які наводяться нижче, сполуки даного винаходу синтезували із застосуванням способів, описаних в даному описі, або інших способів, які добре відомі в даній галузі.

#### Загальні способи

Флеш-хроматографію проводили на силікагелі (Merck grade 9395, 60A). Коли вказуються хроматографічне розділення, такі розділення проводили на системі Biotage Horizon. Реакції за допомогою мікрохвильового випромінювання проводили із застосуванням Biotage/Personal Chemistry Smith Creator™.

ВЕРХ проводили на колонці Waters X Terra RP 18 (4,6×50мм, 3,5мкм) із застосуванням системи ВЕРХ Waters 2790, забезпеченої детектором 996 Waters PDA і одним квадрупольним мас-спектрометром Micromass mod. ZQ, забезпеченим джерелом іонізації електророзпиленням (ESI). Рухомою фазою А був буфер 5мМ ацетат амонію (рН5,5 з сумішшю оцтова кислота/ацетонітрил, 95:5) і рухомою фазою В була суміш H<sub>2</sub>O/ацетонітрил (5:95). Градієнта від 10 до 90% В досягали за 8 хвилин, 90% В підтримували протягом 2 хвилин. УФ-детектування проводили при 220нм і 254нм. Швидкість потоку була 1мл/хв. Об'єм ін'єкції 10мкл. Проводили повне сканування, діапазон маси від 100 до 800 атомних одиниць маси. Напруження на капілярі було 2,5кВ; температура джерела була 120°C; напруження конуса було 10В. Часи утримування (ч.у. ВЕРХ) вказувалися в хвилинах при 220нм або при 254нм. Маса вказувалася як відношення m/z.

Коли було необхідно, сполуки очищали препаративно ВЕРХ:

- на колонці Waters Symmetry C18 (19×50мм, 5мкм) із застосуванням препаративного хроматографа Waters HPLC 600, забезпеченого детектором 996 Waters PDA і одним квадрупольним мас-спектрометром Micromass mod. ZMD з джерелом іонізації електророзпиленням в режимі визначення позитивних іонів. Рухомою фазою А була вода з 0,01% TFA і рухомою фазою В був ацетонітрил. Градієнта від 10 до 90% В досягали за 8 хвилин, 90% В підтримували протягом 2 хвилин. Швидкість потоку була 20мл/хв.;

- на колонці Waters X Terra Prep RP18 (19×100мм, 5мкм) із застосуванням системи

Waters FractionLynx System (FL2), забезпеченої детектором Waters 2996 PDA в області від УФ до видимої області і одним квадрупольним мас-спектрометром Waters ZQ. Рухомою фазою А була суміш 0,05% NH<sub>4</sub>OH в H<sub>2</sub>O, рН 10/ацетонітрил, 95/5, і рухомою фазою В був ацетонітрил. Градієнта від 0 до 80% В досягали за 8 хвилин, 100% В підтримували протягом 2 хвилин. Швидкість потоку була 20мл/хв.

Маса-спектральні (МС) дані низького розрізнення одержували на приладі з іонною пасткою Finnigan MAT LCQ, забезпеченому джерелом утворення іонів електророзпиленням (ESI). Маса-спектри високого розрізнення (HRMS) одержували на приладі Waters Q-TOF Ultima, забезпеченому джерелом іонізації електророзпиленням (ESI), і із застосуванням резерпіну (мол. маса 609,28065) для корекції фіксованої маси. Якщо не зазначено інакше, <sup>1</sup>H-ЯМР-спектрометрію проводили на приладі Mercury VX 400, діючому при 400,45МГц і забезпеченому 5-мм подвійним резонансним датчиком [1H(15N-31P) ID\_PFG Varian]. Хімічні зсуви вказані як  $\gamma$  (м.ч.). У цих прикладах і в інших розділах аббревіатури мають наступні значення.

AcOH= оцтова кислота

AcONH<sub>4</sub>= ацетат амонію

водн.= водний

Boc= трет-бутоксикарбоніл

t-BuONa= трет-бутоксид натрію

CDI= N,N'-карбонілдіімідазол

CH<sub>3</sub>CN= ацетонітрил

ClSO<sub>2</sub>NCO= хлорсульфонілізоціанат

конц.= концентрований

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>= карбонат цезію

DCM= дихлорметан

DIEA= діізопропілетиламін

DMAP= диметиламінопіридин

DMFA= N,N'-диметилформамід

DMCO-d<sub>6</sub>= дейтерований диметилсульфоксид

EDCl= гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-

3-етилкарбодііміду

екв.= еквіваленти

ESI= іонізація електророзпиленням

EtI= етилідодид

EtNH<sub>2</sub>= етиламін

EtOAc= етилацетат

EtOH= етанол

Et<sub>2</sub>O= діетиловий ефір

г= грами

год.= година(и)

HBr= бромистоводнева кислота

HCl= хлористоводнева кислота

HCOOH= 88% мурашина кислота

HCOONH<sub>4</sub>= формиат амонію

HOBT= гідроксибензотриазол

HOBT·NH<sub>3</sub>= амонієва сіль гідроксибензотриазолу

золю

ВЕРХ= високоефективна рідинна хроматографія

KOH= гідроксид калію

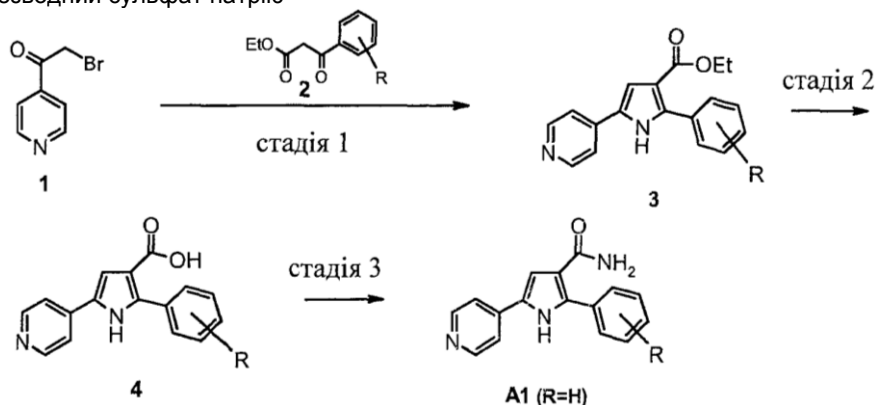
Реагент Лавессона= 2,4-біс-(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфід

LiCl= хлорид літію

M= молярний

МВНА-смола= гідрохлорид 4-метилбензгідриламін-смоли  
 Кислота Мелдрума= 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діон  
 MeNH<sub>2</sub>= метиламін  
 MeOH= метанол  
 мг= міліграми  
 хв.= хвилини  
 мл= мілілітри  
 ммоль= мілімолі  
 моль= моли  
 н.= нормальний  
 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>= карбонат натрію  
 NaNH= гідрид натрію, 60% в мінеральному маслі  
 NaHCO<sub>3</sub>= гідрокарбонат натрію  
 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>= дигідрофосфат натрію  
 NaNO<sub>2</sub>= нітрит натрію  
 NaOH= гідроксид натрію  
 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>= безводний сульфат натрію

NBS= N-бромсукцинімід  
 NCS= N-хлорсукцинімід  
 NIS= N-йодсукцинімід  
 NH<sub>3</sub>= аміак  
 Pd(OAc)<sub>2</sub>= ацетат паладію  
 (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>= дихлор-біс(трифенілфосфін)паладій(II)  
 к.т.= кімнатна температура  
 TBTU= тетрафторборат О-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронію  
 TEA= триетиламін  
 TFA= трифтороцтова кислота  
 ТГФ= тетрагідрофуран  
 Ксантфос= 9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-дііл)біс[дифенілфосфін]  
 мкл= мікролітри  
 Приклад 1  
 Амід 2-феніл-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (A1)



Стадія 1: утворення кільця піролу (3)

Гідробромід 2-бром-1-піридин-4-ілетанону 1 (1,7г, 6,2ммоль) додають до суміші етилового ефіру 3-оксо-3-фенілпропіонової кислоти 2 (R являє собою H, 1г, 5,2ммоль) в 100мл сухого ТГФ і NaNH (0,5г, 13,0ммоль) при 0°C. Розчин витримують при 0°C протягом 1 години і потім перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник видаляють і залишок розчиняють в 60мл EtOH, додають ацетат амонію (1,4г, 18,7ммоль) і реакційну суміш витримують протягом ночі при кімнатній температурі. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (DCM/MeOH, 98:2), одержуючи 920мг (60%) етилового ефіру 2-феніл-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,20 (т, J=7,08Гц, 3H), 4,16 (кв., J=7,08Гц, 2H), 7,30 (д, J=2,81Гц, 1H), 7,43 (м, 3H), 7,64 (м, 2H), 7,79 (м, 2H), 8,53 (м, 2H), 12,12 (с, 1H); ESI (+) MS: m/z 293 (MH<sup>+</sup>).

Стадія 2: омилення в карбонові кислоти (4)

Складний ефір 3 (440мг, 1,5ммоль) в 3мл EtOH і 3мл 4М водному NaOH нагрівають при 100°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують до 0°C і підкисляють конц. HCl, спостерігаючи осадження продукту, який відділяють фільтруванням, промивають невеликою кількістю води і ацетону і сушать, одержуючи 400мг (88%) 2-феніл-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти у

вигляді твердої речовини, яку застосовують в наступній стадії без додаткового очищення.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 7,51 (м, 3H), 7,68 (м, 2H), 7,75 (д, J=2,44Гц, 1H), 8,28 (д, J=6,65Гц, 2H), 8,74 (д, J=6,65Гц, 2H), 12,51 (с, 1H); MS: m/z 263 [M-H].

Стадія 3: конденсація з одержанням амідів (A1)

Кислоту 4 (380мг, 1,44ммоль) розчиняють в 10мл сухого ТГФ в присутності DIEA (0,5мл, 2,90ммоль). До розчину, охолодженого до 0°C, додають EDCI (414мг, 2,16ммоль) і НОВТ·NH<sub>3</sub> (330мг, 2,16ммоль). Реакційну суміш витримують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляють, додають воду і суспензію екстрагують DCM. Органічний шар сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), розчинник випарюють і сирий продукт очищають флеш-хроматографією (DCM/MeOH, 95:5), одержуючи 150мг (40%) аміду 2-феніл-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти у вигляді ясножовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,90 (ушир.с, 2H), 7,27 (д, J=2,56Гц, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,67-7,71 (м, 4H), 8,53 (м, 2H), 11,82 (с, 1H); ESI (+) MS: m/z 264 (MH<sup>+</sup>).

Вказану вище методику застосовують для синтезу нижченаведених сполук.

Приклад 2, стадія 1

Етиловий ефір 2-(2-фторфеніл)-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,11 (т, J=7,07Гц, 3H), 4,09 (т, J=7,07Гц, 2H), 7,28-7,34 (м, 5H), 7,75 (дд, J=1,46, 4,63Гц, 2H), 8,52 (м, 2H), 12,31 (с, 1H); ESI (+) MS: m/z 311 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 2, стадія 2

2-(2-Фторфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонова кислота

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 7,33 (м, 4H) 7,72 (д, J=2,56Гц, 1H), 8,22 (д, J=6,40Гц, 2H), 8,72 (м, 2H), 12,73 (с, 1H); MS: m/z 281 [M-H].

Приклад 2, стадія 3

Гідрохлорид аміду 2-(2-фторфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A2)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 7,00 (ушир.с, 2H), 7,29-7,36 (м, 4H), 7,73 (д, J=2,43Гц, 1H), 8,11 (д, J=6,59Гц, 2H), 8,74 (д, J=6,59Гц, 2H), 12,56 (с, 1H); ESI (+) MS: m/z 282 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 3, стадія 1

Етиловий ефір 2-(3-фторфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,20 (т, J=7,10Гц, 3H), 4,15 (кв., J=7,10Гц, 2H), 7,27 (м, 1H), 7,30 (д, J=2,81Гц, 1H), 7,49-7,53 (м, 3H), 7,78 (м, 2H), 8,53 (д, J=5,13 Гц), 12,17 (с, 1H); ESI (+) MS: m/z 311 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 3, стадія 2

2-(3-Фторфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонова кислота

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 25 (м, 1H), 7,31 (д, J=2,9Гц, 1H) 7,40 (м, 3H), 7,80 (м, 2H), 8,50 (м, 2H); MS: m/z 281 [M-H].

Приклад 3, стадія 3

Амід 2-(3-фторфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A3)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 7,16 (ушир.с, 2H), 7,29 (м, 2H), 7,52 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 8,23 (д, J=5,80Гц, 2H), 8,78 (д, J=5,80Гц, 2H), 12,42 (с, 1H); ESI (+) MS: m/z 282 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 4, стадія 1

Етиловий ефір 2-(4-фторфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,21 (т, J=7,08Гц, 3H), 4,16 (кв., J=7,08Гц, 2H), 7,29-7,34 (м, 3H), 7,69 (м, 2H), 7,78 (дд, J=1,60, 4,63Гц, 2H), 8,53 (дд, J=1,60, 4,63Гц, 2H), 12,13 (с, 1H); ESI (+) MS: m/z 311 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 4, стадія 2

2-(4-Фторфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонова кислота

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 7,62-7,76 (м, 5H), 8,30 (ушир.д, J=5,61Гц, 2H), 8,75 (д, J=6,71Гц, 2H), 12,58 (ушир.с, 1H); MS: m/z 281 [M-H].

Приклад 4, стадія 3

Гідрохлорид аміду 2-(4-фторфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A4)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 7,12 (ушир.с, 2H), 7,32-7,39 (м, 4H), 7,70 (д, J=2,43Гц, 1H), 8,15 (д, J=6,59Гц, 2H), 8,72 (д, J=6,59Гц, 2H), 12,52 (с, 1H); ESI (+) MS: m/z 282 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 5, стадія 1

Етиловий ефір 2-(3-бромфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,22 (т, J=7,07Гц, 3H), 4,17 (кв., J=7,11Гц, 2H), 7,31 (д, J=2,80Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,86Гц, 1H), 7,62-7,69 (м,

2H), 7,80 (д, J=6,22Гц, 2H), 7,86 (т, J=1,77Гц, 1H), 8,55 (д, J=6,22Гц, 2H), 12,20 (с, 1H); ESI (+) MS: m/z 316 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 5, стадія 2

2-(3-Бромфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонова кислота

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 7,46 (т, J=7,93Гц, 1H), 7,65-7,74 (м, 3H), 7,90 (с, 1H), 8,26 (д, J=5,73Гц, 2H), 8,75 (д, J=6,46Гц, 2H), 12,29 (ушир.с, 1H), 12,54 (ушир.с, 1H); MS: m/z 342 [M-H]. ESI (+) MS: m/z 343 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 5, стадія 3

Гідрохлорид аміду 2-(3-бромфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A5)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 7,14 (ушир.с, 1H), 7,44 (т, J=7,93Гц, 1H), 7,51 (ушир.с, 1H), 7,60-7,65 (м, J=9,02Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,56Гц, 1H), 7,71-7,75 (м, 1H), 7,93 (т, J=1,83Гц, 1H), 8,18 (д, J=5,85Гц, 2H), 8,76 (д, J=6,83Гц, 2H), 12,38 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 342 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 6, стадія 1

Етиловий ефір 2-(4-бромфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,22 (т, J=7,07Гц, 3H), 4,16 (кв., J=7,07Гц, 2H), 7,30 (д, J=2,80Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,54Гц, 2H), 7,68 (д, J=8,54Гц, 2H), 7,79 (д, J=6,22Гц, 2H), 8,55 (д, J=5,98Гц, 2H), 12,17 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 316 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 6, стадія 2

2-(4-Бромфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонова кислота

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 7,62-7,76 (м, 5H), 8,30 (ушир.д, J=5,61Гц, 2H), 8,75 (д, J=6,71Гц, 2H), 12,58 (ушир.с, 1H); MS: m/z 342 [M-H].

Приклад 6, стадія 3

Гідрохлорид аміду 2-(4-бромфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A6)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,93 (ушир.с, 1H), 7,28 (д, J=2,68Гц, 1H), 7,37 (ушир.с, 1H), 7,62-7,67 (м, 4H), 7,69 (д, J=6,22Гц, 2H), 8,54 (д, J=6,22Гц, 2H), 11,86 (с, 1H); ESI (+) MS: m/z 342 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 7, стадія 1

Трет-бутиловий ефір 7-(3-етоксикарбоніл-5-піридин-4-іл-1H-пірол-2-іл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 1,20 (т, J=7,07Гц, 3H), 1,44 (с, 9H), 2,84 (т, J=5,85Гц, 2H), 3,60 (т, J=5,91Гц, 2H), 4,14 (кв., J=7,07Гц, 2H), 4,56 (ушир.с, 2H), 7,24 (д, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,41-7,47 (м, 2H), 7,76 (д, J=6,22Гц, 2H), 8,52 (д, J=6,10Гц, 2H), 12,02 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 448 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 7, стадія 2

Трет-бутиловий ефір 7-(3-карбокси-5-піридин-4-іл-1H-пірол-2-іл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонової кислоти

MS: m/z 418 [M-H].

Приклад 7, стадія 3

Трет-бутиловий ефір 7-(3-карбамоіл-5-піридин-4-іл-1H-пірол-2-іл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонової кислоти (A27)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,44 (с, 9H), 2,82 (т, J=5,79Гц, 2H), 3,59 (т, J=5,85Гц, 2H), 4,54 (ушир.с, 2H), 6,86 (ушир.с, 2H), 7,20 (д, J=7,93Гц,

1H), 7,24 (д, J=2,68Гц, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,67 (д, J=6,22Гц, 2H), 8,51 (д, J=6,10Гц, 2H), 11,72 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 419 (МН<sup>+</sup>).

Обробкою кислотами (наприклад, трифтороцтовою кислотою при кімнатній температурі протягом 24 годин) одержують відповідний аналог без захисної групи.

#### Приклад 8

Амід 5-піридин-4-іл-2-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A28)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400МГц) δ м.ч. 3,07 (т, J=6,10Гц, 2H), 3,38-3,45 (м, 2H), 4,30 (т, J=4,33Гц, 2H), 7,05 (ушир.с, 1H), 7,30 (д, J=7,93Гц, 1H), 7,42 (ушир.с, 1H), 7,58 (д, J=8,50Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,69 (д, J=2,32Гц, 1H), 8,18 (д, J=6,22Гц, 2H), 8,73 (д, J=6,83Гц, 2H), 9,38 (ушир.с, 2H), 12,41 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 319 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 9

Амід 2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A29)

Відновним амінуванням, яке проводиться формальдегідом і ціаноборгідридом натрію в кільці тетрагідроізохіноліну сполуки A28, одержують вказану в заголовку сполуку A29.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400МГц) δ м.ч. 2,94 (с, 3H), 3,09 (д, J=16,90Гц, 1H), 3,69 (д, J=7,44Гц, 1H), 4,31 (дд, J=14,90, 6,60Гц, 1H), 4,50 (д, J=14,88Гц, 1H), 7,05 (ушир.с, 1H), 7,33 (д, J=8,05Гц, 1H), 7,44

(ушир.с, 1H), 7,54 (д, J=1,10Гц, 1H), 7,61 (дд, J=7,93, 1,71Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,56Гц, 1H), 8,17 (д, J=6,71Гц, 2H), 8,73 (д, J=6,83Гц, 2H), 10,77 (ушир.с, 1H), 12,42 (с, 1H); ESI (+) МС: m/z 333 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 10, стадія 1

Етиловий ефір 2,5-дипіридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 1,23 (т, J=7,07Гц, 3H), 4,18 (кв., J=7,07Гц, 2H), 7,33 (д, J=2,8Гц, 1H), 7,65 (дд, J=1,60, 4,51Гц, 2H), 7,80 (дд, J=1,71, 4,63Гц, 2H), 8,55 (дд, J=1,60, 4,51Гц, 2H), 8,65 (дд, J=1,71, 4,61Гц, 2H), 12,30 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 294 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 10, стадія 2

2,5-Дипіридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонова кислота

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 7,02 (ушир.с, 1H), 7,73 (м, 2H), 8,01 (м, 2H), 8,47 (м, 4H), 11,40 (ушир.с, 1H); МС: m/z 264 [М-Н].

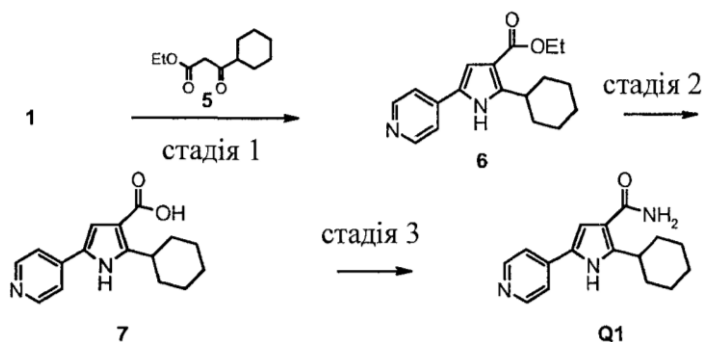
#### Приклад 10, стадія 3

Амід 2,5-дипіридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (С3)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 7,02 (ушир.с, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,71 (м, 4H), 8,56 (м, 4H), 12,01 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 265 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 11

Амід 2-циклогексил-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (Q1)



#### Стадія 1: утворення кільця піролу (6)

До розчину етилового ефіру 3-циклогексил-3-оксипропіонової кислоти 5 (1,6г, 8,3ммоль) в безводному ТГФ (200мл), охолодженому до 0°C, додають NaN (900мг, 21ммоль). Через 15 хвилин додають гідробромід 2-бром-1-піридин-4-ілетанону 1 (3г, 10,8ммоль) і суміш перемішують 5 годин при 0°C. Розчинник видаляють і залишок розчиняють в EtOH (120мл). Додають ацетат амонію (1,9г, 25ммоль) і розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після видалення розчинника залишок розчиняють в EtOAc і органічну фазу промивають насиченим водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, потім водою, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують. Сирій продукт очищують хроматографією на силікагелі (елюент: EtOAc), одержуючи етиловий ефір 2-циклогексил-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (1,1г, 43%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,33 (м, 1H), 1,30 (т, J=7,13Гц, 3H), 1,70-1,88 (м, 7H), 3,44-3,56

(м, 1H), 4,20 (кв., J=7,15Гц, 2H), 7,06 (д, J=2,68Гц, 1H), 7,71 (д, J=6,22Гц, 2H), 8,50 (д, J=6,22Гц, 2H), 11,37 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 299 (МН<sup>+</sup>).

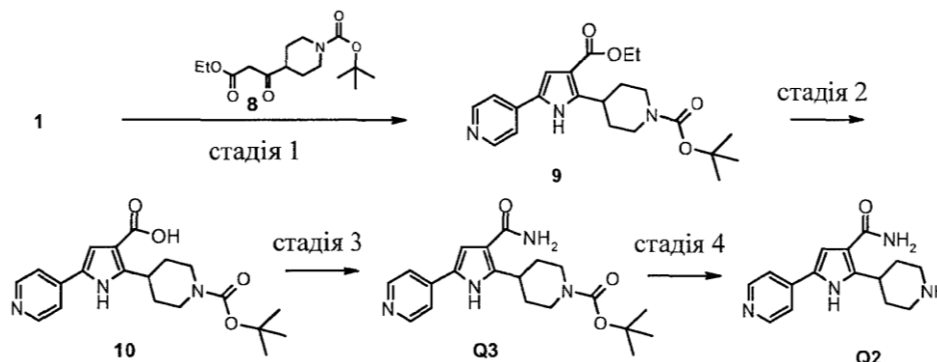
#### Стадія 2: омилення в карбонову кислоту (7)

Розчин складного ефіру 6 (0,58г, 1,95ммоль) в 4М водному NaOH і EtOH (1:1, 20мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3 годин, охолоджують у льоду і підкисляють 2н. HCl. Осад відділяють фільтруванням, промивають невеликою кількістю води і сушать. Гідрохлорид 2-циклогексил-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти одержують у вигляді білої твердої речовини (0,55г, 90%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,22-1,42 (м, 3H), 1,69-1,89 (м, 7H), 3,50-3,64 (м, 1H), 7,56 (д, J=2,56Гц, 1H), 8,26 (д, J=6,71Гц, 2H), 8,69 (д, J=6,71Гц, 2H), 11,85 (с, 1H), 12,17 (ушир.с, 1H); МС: m/z 269 [М-Н].

#### Стадія 3: конденсація для одержання амиду (Q1)

Розчин кислоти 7 (0,3г, 1ммоль), НОВТ·NH<sub>3</sub> (0,3г, 2ммоль), TBUTU (0,64г, 2ммоль), DIEA (1мл, 6ммоль) в ДМФА (4мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакційну суміш виливають у воду і водну фазу екстрагують (×3) EtOAc. Органічну фазу промивають 1н. NaOH, потім водою, насиченим розчином солі, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують. Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі (DCM/MeOH, 12:1), одержуючи амід 2-циклогексил-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (0,12г, 43%) у вигляді білої твердої речовини.



Стадія 1: утворення кільця піролу (9)

До розчину трет-бутилового ефіру 4-(2-етоксикарбонілацетил)піперидин-1-карбонової кислоти 8 (2,5г, 8,3ммоль) в безводному ТГФ (200мл), охолодженому до 0°C, додають NaH (900мг, 21ммоль). Через 15 хвилин додають гідробромід 2-бром-1-піридин-4-ілетанону 1 (3г, 10,8ммоль) і суміш перемішують 5 годин при 0°C. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок розчиняють в EtOH (120мл). Додають ацетат амонію (1,9г, 25ммоль) і розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після видалення розчинника залишок розчиняють в EtOAc і органічну фазу промивають насиченим водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, потім водою, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують. Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі (елюент: EtOAc), одержуючи трет-бутиловий ефір 4-(3-етоксикарбоніл-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-2-іл)піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді рожевої твердої речовини (1,55г, 47%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,30 (т, J=7,07Гц, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,71 (ушир.д, 2H), 1,80-1,92 (м, 2H), 2,79 (ушир.с, 2H), 3,64-3,74 (м, 1H), 4,15 (ушир.д, J=11,46Гц, 2H), 4,21 (кв., J=7,07Гц, 2H), 7,08 (д, J=2,68Гц, 1H), 7,71 (д, J=6,22Гц, 2H), 8,50 (д, J=6,10Гц, 2H), 11,45 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 400 (M<sup>+</sup>).

Стадія 2: омилення в карбонову кислоту (10)

Розчин складного ефіру 9 (0,8г, 2ммоль) в 4М водному NaOH і EtOH (1:1, 20мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2 годин, охолоджують у льоду і підкисляють 2н. HCl. Осад відділяють фільтруванням, промивають невеликою кількістю води і сушать. Гідрохлорид трет-бутилового ефіру 4-(3-карбокси-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-2-іл)піперидин-1-карбонової кислоти одер-

жують у вигляді білої твердої речовини (0,54г, 66%).  
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,62-1,84 (м, 10H), 3,59-3,71 (м, 1H), 6,67 (ушир.с, 1H), 7,13 (д, J=2,68Гц, 1H), 7,21 (ушир.с, 1H), 7,58 (д, J=6,22Гц, 2H), 8,48 (д, J=6,10Гц, 2H), 11,13 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 270 (M<sup>+</sup>).

Приклад 12

Трет-бутиловий ефір 4-(3-карбамоіл-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-2-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (Q3) і амід 2-піперидин-4-іл-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (Q2)

жують у вигляді білої твердої речовини (0,54г, 66%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,43 (с, 9H), 1,67-1,92 (м, 4H), 2,79 (ушир.с, 2H), 3,68-3,79 (м, 1H), 4,13 (ушир.д, J=11,58Гц, 2H), 7,57 (д, J=2,56Гц, 1H), 8,22 (д, J=6,83Гц, 2H), 8,69 (д, J=6,83Гц, 2H), 11,82 (ушир.с, 1H); MS: m/z 370 [M<sup>+</sup>].

Стадія 3: конденсація для одержання захищеного аміду (Q3)

Розчин кислоти 10 (0,53г, 1,4ммоль), НОВТ·NH<sub>3</sub> (0,43г, 2,8ммоль), TBUTU (0,9г, 2,8ммоль), DIEA (1,4мл) в ДМФА (4мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш виливають у воду і водну фазу екстрагують (×3) EtOAc. Органічну фазу промивають 1н. NaOH, потім водою насиченим розчином солі, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують. При випаровуванні розчинника осаджується сирий продукт. Його фільтрують, промивають EtOAc, потім Et<sub>2</sub>O. Трет-бутиловий ефір 4-(3-карбамоіл-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-2-іл)піперидин-1-карбонової кислоти одержують у вигляді білої твердої речовини (25г, 47%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,45 (с, 9H), 1,67 (ушир.д, J=12,32Гц, 2H), 1,76-1,89 (м, 2H), 2,71 (ушир.с, 2H), 3,81-3,91 (м, 1H), 4,12 (ушир.д, J=11,10Гц, 2H), 6,76 (ушир.с, 1H), 7,18 (д, J=2,56Гц, 1H), 7,29 (ушир.с, 1H), 7,59 (д, J=6,22Гц, 2H), 8,50 (д, J=6,10Гц, 2H), 11,22 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 371 (M<sup>+</sup>).

Стадія 4: видалення захисної групи для одержання аміду (Q2)

Амід Q3 (30мг, 0,08ммоль) розчиняють в MeOH (5мл), додають 2н. HCl (1мл) і прозорий розчин нагрівають при 50°C при перемішуванні протягом 5 годин. Осад відділяють фільтруванням і промивають MeOH. Дигідрохлорид аміду 2-піперидин-4-

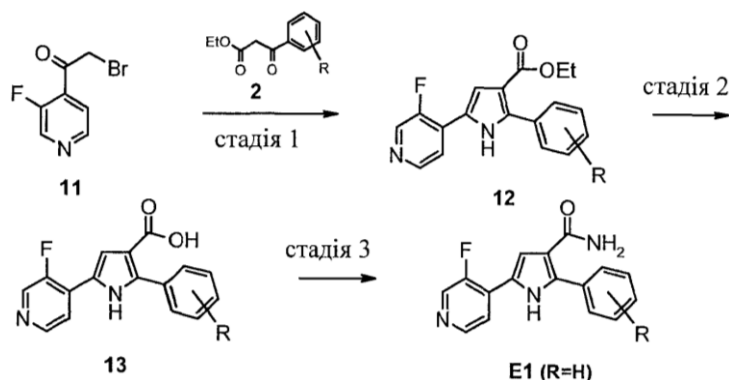
іл-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти одержують у вигляді білої твердої речовини (25мг, 90%).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,96 (д, J=13,05Гц, 2Н), 2,09-2,24 (м, 2Н), 2,92-3,07 (м, 2Н), 3,74-3,87 (м, 1Н), 7,01 (ушир.с, 1Н), 7,49 (ушир.с,

1Н), 7,66 (с, 1Н), 8,10 (ушир.с, 2Н), 8,56 (ушир.с, 1Н), 8,71 (д, J=6,34Гц, 2Н), 8,83 (ушир.с, 1Н), 11,97 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 271 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 13

Амід 5-(3-фторпіридин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (Е1)



Стадія 1: утворення кільця піролу (12)

Гідробромід бромацетилфторпіридину 11 (3,6г, 12,0ммоль) додають до суміші етилового ефіру 3-оксо-3-фенілпропіонової кислоти 2 (R являє собою Н, 2,0г, 10,0ммоль) в 200мл безводного ТГФ і NaH (0,5г, 13,0ммоль) при 0°C. Розчин витримують при 0°C протягом 1 години і потім перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник видаляють і залишок розчиняють в 120мл EtOH, додають ацетат амонію (2,7г, 36,0ммоль), реакційну суміш витримують протягом ночі при кімнатній температурі, потім нагрівають при 50°C протягом 2 годин. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (DCM/MeOH, 98:2), одержуючи 1,88г (60%) етилового ефіру 5-(3-фторпіридин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,25 (т, J=7,09Гц, 3Н), 4,23 (кв., J=7,09Гц, 2Н), 7,30-7,60 (м, 7Н), 8,40 (м, 1Н), 8,53 (м, 1Н), 11,80 (с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 311 (МН<sup>+</sup>).

Стадія 2: омилення в карбонову кислоту (13)

Складний ефір 12 (1,8г, 5,8ммоль) в 10мл EtOH і 12мл 4М водного NaOH нагрівають при 100°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджують до 0°C і підкисляють конц. HCl, спостерігаючи осадження продукту, який відділяють фільтруванням, промивають невеликою кількістю води і

ацетону і сушать, одержуючи 5-(3-фторпіридин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонову кислоту (1,7г, 92%) у вигляді твердої речовини, яку застосовують без додаткового очищення.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 7,30-7,70 (м, 7Н), 8,35 (м, 1Н), 8,51 (м, 1Н); МС: m/z 281 [М-Н].

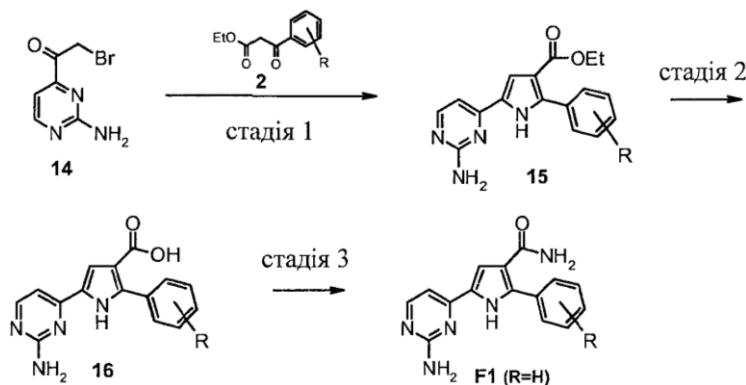
Стадія 3: конденсація для одержання амідів (Е1)

Кислоту 13 (1,0г, 3,1ммоль) розчиняють в 40мл сухого ТГФ в присутності DIEA (1,1мл, 6,2ммоль). Розчин охолоджують до 0°C і додають EDCI (0,9г, 4,6ммоль) і НОВТ·NH<sub>3</sub> (0,7г, 4,6ммоль). Реакційну суміш витримують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляють, додають воду і суміш екстрагують DCM. Органічний шар сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), розчинник випарюють і сирий продукт очищають флеш-хроматографією (DCM/MeOH, 95:5), одержуючи 350мг (40%) амиду 5-(3-фторпіридин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,86 (ушир.с, 2Н), 7,24 (т, J=3,05Гц, 1Н), 7,36-7,45 (м, 3Н), 7,65 (м, 2Н), 7,94 (м, 1Н), 8,39 (д, J=5,12Гц, 1Н), 8,56 (д, J=3,41Гц, 1Н), 11,84 (с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 282 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 14

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F1)





Стадія 1: утворення кільця піролу (15)

До розчину складного ефіру 2 (Р являє собою Н, 1,34г, 7ммоль) в безводному ТГФ (100мл) при 0°C додають NaH (0,7г, 17,5ммоль) в атмосфері аргону при перемішуванні. Через 5 хвилин додають бромкетон 14 (2,5г, 8,4ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник випарюють, залишок розчиняють в EtOH (65мл), додають ацетат амонію (1,6г, 21ммоль) і розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарюють досуха і залишок очищають флеш-хроматографією (EtOAc/н-гексан, 7:3). Одержують етиловий ефір 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (0,99г, 3,2ммоль, 46%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,20 (т, J=7,13Гц, 3Н), 4,14 (кв., J=7,07Гц, 2Н), 6,45 (с, 2Н), 7,10 (д, J=5,24Гц, 1Н), 7,33 (д, J=2,56Гц, 1Н), 7,40-7,49 (м, 3Н), 7,61-7,65 (м, 2Н), 8,23 (д, J=5,24Гц, 1Н), 12,01 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 309 (МН<sup>+</sup>).

Стадія 2: омилення в карбонові кислоти (16)

До суспензії складного ефіру 15 (3,65г, 11,85ммоль) в 95% EtOH (45мл), додають 4М водний NaOH (45мл) і суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 5 годин. Більшу частину розчинника випарюють і залишок, охолоджений на льодяній бані, підкисляють до рН 5 конц. HCl, спостерігаючи осадження продукту. Осад відділяють фільтруванням, промивають невеликою кількістю холодної води і сушать. 5-(2-Амінопіримідин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонову кислоту, одержану у вигляді білої твердої речовини (3,5г), застосовують на наступній стадії без додаткового очищення.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 7,35-7,69 (м, 6Н), 7,76 (ушир.с, 2Н), 8,31 (д, J=5,73Гц, 1Н), 12,37 (ушир.с, 1Н); МС: m/z 279 [М-Н].

Стадія 3: конденсація для одержання амідів (F1)

До суспензії кислоти 16 (4г, 14,3ммоль) в безводному ТГФ (80мл), DIEA (5,5г, 42,9ммоль) і безводного ДМФА (8мл), охолодженої на льодяній бані, при перемішуванні додають НОВТ·NH<sub>3</sub> (3,26г, 21,4ммоль) і EDCI (4,1г, 21,4ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливають в перемішувач суміш 1:1 води і EtOAc. Органічну фазу промивають водою, водний шар екстрагують EtOAc і об'єднані органічні шари промивають водою, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді осаду, який відділяють фільтруванням і промивають невеликою кількістю холодного MeOH. Вихідний розчин очищають флеш-хроматографією (DCM/MeOH/ацетон, 9:1:1), одержуючи необхідний амід. Дві порції продукту об'єднують, суспендують в MeOH і підкисляють до рН 1 1,25М HCl в MeOH. Розчинник видаляють і залишок обробляють діетиловим ефіром. Тверду речовину, що утворилася, відділяють фільтруванням, промивають Et<sub>2</sub>O і сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), одержуючи гідрохлорид аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (1,6г, 5,1ммоль, 43%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 7,37-7,49 (м, 4Н), 7,49-7,52 (м, 2Н), 7,61 (д, J=2,44Гц, 1Н), 7,65-

7,71 (м, 2Н), 8,01 (ушир.с, 3Н), 8,31 (д, J=6,58Гц, 1Н), 12,28 (с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 280 (МН<sup>+</sup>).

Вказану вище методику застосовують для синтезу нижченаведених сполук.

Приклад 15, стадія 1

Етиловий ефір 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-отоліл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 1,07 (т, J=7,07Гц, 3Н), 2,14 (с, 3Н), 4,02 (кв., J=7,07Гц, 2Н), 6,54 (ушир.с, 2Н), 7,04 (д, J=5,37Гц, 1Н), 7,22-7,37 (м, 5Н), 8,20 (д, J=5,37Гц, 1Н), 12,12 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 323 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 15, стадія 2

5-(2-Амінопіримідин-4-іл)-2-о-толіл-1Н-пірол-3-карбонова кислота

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 6,34 (ушир.с, 2Н), 6,98 (д, J=5,24Гц, 1Н), 7,18-7,33 (м, 5Н), 8,15 (д, J=5,24Гц, 1Н), 11,75 (ушир.с, 1Н); МС: m/z 293 [М-Н].

Приклад 15, стадія 3

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-отоліл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F2)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,16 (с, 3Н), 6,87 (ушир.с, 2Н), 7,21-7,34 (м, 5Н), 7,62 (с, 1Н), 7,74 (ушир.с, 2Н), 8,25 (д, J=6,47Гц, 1Н), 12,20 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 294 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 16, стадія 1

Етиловий ефір 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-фторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 1,11 (т, J=7,07Гц, 3Н), 4,06 (кв., J=7,07Гц, 2Н), 6,43 (ушир.с, 2Н), 7,03 (д, J=5,24Гц, 1Н), 7,28 (м, 3Н), 7,50 (м, 2Н), 8,21 (д, J=5,24Гц, 1Н), 12,23 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 327 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 16, стадія 2

5-(2-Амінопіримідин-4-іл)-2-(2-фторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонова кислота

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 6,36 (ушир.с, 2Н), 6,97 (д, J=5,24Гц, 1Н), 7,23 (м, 3Н), 7,39 (м, 1Н), 7,58 (м, 1Н), 8,17 (д, J=5,24Гц, 1Н), 11,69 (ушир.с, 1Н); МС: m/z 297 [М-Н].

Приклад 16, стадія 3

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-фторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F4)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,92 (ушир.с, 2Н), 7,27 (м, 3Н), 7,45-7,54 (м, 2Н), 7,62 (ушир.с, 1Н), 7,84 (ушир.с, 2Н), 8,28 (д, J=6,58Гц, 1Н), 12,41 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 298 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 17, стадія 1

Етиловий ефір 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,3-диметилфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 1,06 (т, J=7,07Гц, 3Н), 2,02 (с, 3Н), 2,29 (с, 3Н), 4,01 (кв., J=7,07Гц, 2Н), 6,40 (ушир.с, 2Н), 7,01 (д, J=5,24Гц, 1Н), 7,07-7,16 (м, 2Н), 7,23 (д, J=6,83Гц, 1Н), 7,29 (д, J=2,68Гц, 1Н), 8,18 (д, J=5,24Гц, 1Н), 12,03 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 337 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 17, стадія 2

5-(2-Амінопіримідин-4-іл)-2-(2,3-диметилфеніл)-1Н-пірол-3-карбонова кислота

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 2,04 (с, 3Н), 2,30 (с, 3Н), 6,37 (ушир.с, 2Н), 7,00 (д, J=5,24Гц, 1Н), 7,08-7,17 (м, 2Н), 7,23 (д, J=6,71Гц, 1Н), 7,27 (д, J=2,68Гц, 1Н), 8,18 (д, J=5,24Гц, 1Н), 11,64

(ушир.с, 1H), 11,89 (ушир.с, 1H); MS: m/z 307 [M-H].

Приклад 17, стадія 3

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,3-диметилфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F15)

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,03 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 6,31 (ушир.с, 2H), 6,69 (ушир.с, 2H), 6,94 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,08-7,17 (м, 2H), 7,23 (д, J=6,95Гц, 1H), 7,31 (д, J=2,68Гц, 1H), 8,16 (д, J=5,24Гц, 1H), 10,70 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 308 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 18, стадія 1

Етиловий ефір 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, DMCO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 1,07 (т, J=7,07Гц, 3H), 4,03 (кв., J=7,07Гц, 2H), 6,41 (ушир.с, 2H), 7,00 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,25-7,34 (м, 2H), 7,48-7,59 (м, 2H), 8,21 (д, J=5,24Гц, 1H), 12,27 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 361 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 18, стадія 2

5-(2-Амінопіримідин-4-іл)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1H-пірол-3-карбонова кислота

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, DMCO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 6,38 (ушир.с, 2H), 6,99 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,22-7,30 (м, 2H), 7,50-7,57 (м, 2H), 8,20 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,49 (ушир.с, 1H), 12,10 (ушир.с, 1H); MS: m/z 331 [M-H].

Приклад 18, стадія 3

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F23)

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,38 (ушир.с, 2H), 6,72 (ушир.с, 1H), 6,92 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,22-7,33 (м, 2H), 7,35 (д, J=2,56Гц, 1H), 7,45-7,54 (м, 2H), 8,22 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,95 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 332 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 19, стадія 1

Етиловий ефір 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,08 (т, J=7,07Гц, 3H), 4,04 (кв., J=7,07Гц, 2H), 6,42 (ушир.с, 2H), 7,01 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,29 (д, J=2,19Гц, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,73 (т, J=1,22Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,24Гц, 1H), 12,30 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 377 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 19, стадія 2

5-(2-Амінопіримідин-4-іл)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1H-пірол-3-карбонова кислота

MS: m/z 347 [M-H].

Приклад 19, стадія 3

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F26)

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,81 (ушир.с, 1H), 6,95 (ушир.с, 2H), 7,01 (д, J=5,73Гц, 1H), 7,37 (ушир.с, 1H), 7,46 (д, J=2,68Гц, 1H), 7,68 (дд, J=1,77, 0,55Гц, 1H), 8,23 (д, J=5,73Гц, 1H), 12,17 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 348 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 20, стадія 1

Етиловий ефір 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-фтор-4-метилфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,13 (т, J=7,07Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 4,07 (кв., J=7,07Гц, 2H), 6,43 (ушир.с, 2H), 7,03 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,06-7,15 (м, 2H), 7,29 (д, J=2,44Гц, 1H), 7,38 (т, J=8,17Гц,

1H), 8,22 (д, J=5,24Гц, 1H), 12,15 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 341 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 20, стадія 2

5-(2-Амінопіримідин-4-іл)-2-(2-фтор-4-метилфеніл)-1H-пірол-3-карбонова кислота

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,58 (с, 3H), 6,39 (ушир.с, 2H), 7,00 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,04-7,13 (м, 2H), 7,26 (д, J=2,44Гц, 1H), 7,37 (т, J=8,17Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,78 (ушир.с, 1H), 12,03 (ушир.с, 1H); MS: m/z 311 [M-H].

Приклад 20, стадія 3

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-фтор-4-метилфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F28)

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,37 (с, 3H), 6,37 (ушир.с, 2H), 6,73 (ушир.с, 1H), 6,95 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,02-7,09 (м, 2H), 7,26 (ушир.с, 1H), 7,30 (д, J=2,56Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,90Гц, 1H), 8,20 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,78 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 312 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 21, стадія 1

Етиловий ефір 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-хлор-5-фторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,07 (т, J=7,07Гц, 3H), 4,05 (кв., J=7,07Гц, 2H), 6,42 (ушир.с, 2H), 7,01 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,44Гц, 1H), 7,32-7,39 (м, 1H), 7,41 (дд, J=8,90, 3,05Гц, 1H), 8,60 (дд, J=8,90, 5,24Гц, 1H), 8,23 (д, J=5,24Гц, 1H), 12,32 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 361 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 21, стадія 2

5-(2-Амінопіримідин-4-іл)-2-(2-хлор-5-фторфеніл)-1H-пірол-3-карбонова кислота

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,40 (ушир.с, 2H), 7,00 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,32Гц, 1H), 7,30-7,37 (м, 1H), 7,40 (дд, J=8,90, 3,05Гц, 1H), 8,59 (дд, J=8,90, 5,24Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,85 (ушир.с, 1H), 12,20 (ушир.с, 1H); MS: m/z 331 [M-H].

Приклад 21, стадія 3

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-хлор-5-фторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F31)

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,35 (ушир.с, 2H), 6,75 (ушир.с, 1H), 6,92 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,26-7,34 (м, 3H), 7,35 (д, J=2,56Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,72, 5,30Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,98 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 332 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 22, стадія 1

Етиловий ефір 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(4-хлор-2-фторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 4,10 (кв., J=7,07Гц, 2H), 6,48 (ушир.с, 2H), 7,04 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,32 (ушир.с, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,54 (м, 2H), 8,24 (д, J=5,24Гц, 1H), 12,32 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 361 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 22, стадія 2

5-(2-Амінопіримідин-4-іл)-2-(4-хлор-2-фторфеніл)-1H-пірол-3-карбонова кислота

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,32 (ушир.с, 2H), 6,93 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,65 (т, J=8,17Гц, 1H), 8,15 (д, J=5,25Гц, 1H), 12,20 (ушир.с, 1H); MS: m/z 331 [M-H].

Приклад 22, стадія 3

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(4-хлор-2-фторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F36)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,37 (ушир.с, 2Н), 6,80 (ушир.с, 1Н), 6,93 (д, J=5,24Гц, 1Н), 7,31-7,37 (м, 2Н), 7,41 (ушир.с, 1Н), 7,46 (дд, J=9,76, 1,95Гц, 1Н), 7,49-7,56 (м, 1Н), 8,23 (д, J=5,24, 1Н), 11,95 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 332 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 23, стадія 1

Етиловий ефір 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,09 (т, J=7,07Гц, 3Н), 4,06 (кв., J=7,07Гц, 2Н), 6,46 (ушир.с, 2Н), 7,01 (д, J=5,24Гц, 1Н), 7,14-7,26 (м, 2Н), 7,34 (д, J=2,32Гц, 1Н), 7,49-7,60 (м, 1Н), 8,24 (д, J=5,24Гц, 1Н), 12,44 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 345 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 23, стадія 2

5-(2-Амінопіримідин-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонова кислота

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,42 (ушир.с, 2Н), 6,99 (д, J=5,24Гц, 1Н), 7,12-7,23 (м, 2Н), 7,30 (д, J=1,95Гц, 1Н), 7,48-7,56 (м, 1Н), 8,22 (д, J=5,24Гц, 1Н), 11,92 (ушир.с, 1Н), 12,32 (ушир.с, 1Н); МС: m/z 315 [М-Н].

Приклад 23, стадія 3

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F37)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,40 (ушир.с, 2Н), 6,75 (ушир.с, 1Н), 6,89 (д, J=5,24Гц, 1Н), 7,09-7,16 (м, 2Н), 7,38 (д, J=2,44Гц, 1Н), 7,41 (ушир.с, 1Н), 7,43-7,52 (м, 1Н), 8,22 (д, J=5,24Гц, 1Н), 12,10 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 316 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 24, стадія 1

Етиловий ефір 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-тіофен-2-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,26 (т, J=7,07Гц, 3Н), 4,19 (кв., J=7,07Гц, 2Н), 6,47 (ушир.с, 2Н), 7,11 (д, J=5,12Гц, 1Н), 7,15 (дд, J=5,06, 3,72Гц, 1Н), 7,30 (д, J=2,07Гц, 1Н), 7,64 (дд, J=3,66, 1,22Гц, 1Н), 7,67 (дд, J=5,06, 1,16Гц, 1Н), 8,23 (д, J=5,24Гц, 1Н), 11,92 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 315 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 24, стадія 2

5-(2-Амінопіримідин-4-іл)-2-тіофен-2-іл-1Н-пірол-3-карбонова кислота

МС: m/z 285 [М-Н].

Приклад 24, стадія 3

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-тіофен-2-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (G2)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,46 (ушир.с, 2Н), 6,91 (ушир.с, 1Н), 7,04 (д, J=5,37Гц, 1Н), 7,11 (дд, J=5,12, 3,66Гц, 1Н), 7,30 (д, J=1,95Гц, 1Н), 7,44 (ушир.с, 1Н), 7,57 (дд, J=5,12, 1,22Гц, 1Н), 7,66 (дд, J=3,66, 1,22Гц, 1Н), 8,23 (д, J=5,24Гц, 1Н), 11,60 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 286 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 25, стадія 1

Етиловий ефір 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(5-метилтіофен-2-іл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,26 (т, J=7,07Гц, 3Н), 2,50 (с, 3Н), 4,19 (кв., J=7,07Гц, 2Н), 6,46 (ушир.с, 2Н), 6,84 (дд, J=3,54, 0,98Гц, 1Н), 7,10 (д, J=5,24Гц, 1Н), 7,27 (д, J=2,07Гц, 1Н), 7,45 (д, J=3,54Гц, 1Н), 8,22 (д, J=5,12Гц, 1Н), 11,92 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 329 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 25, стадія 2

5-(2-Амінопіримідин-4-іл)-2-(5-метилтіофен-2-

іл)-1Н-пірол-3-карбонова кислота

МС: m/z 299 [М-Н].

Приклад 25, стадія 3

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(5-метилтіофен-2-іл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (G3)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,46 (д, J=0,73Гц, 3Н), 6,40 (ушир.с, 2Н), 6,79 (дд, J=3,54, 1,10Гц, 1Н), 6,85 (ушир.с, 1Н), 7,01 (д, J=5,24Гц, 1Н), 7,25 (д, J=2,07Гц, 1Н), 7,38 (ушир.с, 1Н), 7,44 (д, J=3,29Гц, 1Н), 8,21 (д, J=5,24Гц, 1Н), 11,45 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 300 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 26, стадія 1

Трет-бутиловий ефір 5-[5-(2-амінопіримідин-4-іл)-3-етоксикарбоніл-1Н-пірол-2-іл]-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,08 (т, J=7,01Гц, 3Н), 1,44 (с, 9Н), 2,51-2,59 (м, 2Н), 3,42-3,53 (м, 2Н), 4,03 (кв., J=7,03Гц, 2Н), 4,58 (ушир.с, 2Н), 6,45 (ушир.с, 2Н), 7,03 (д, J=5,24Гц, 1Н), 7,16-7,35 (м, 4Н), 8,21 (д, J=5,00Гц, 1Н), 12,11 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 464 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 26, стадія 2

Трет-бутиловий ефір 5-[5-(2-амінопіримідин-4-іл)-3-карбокси-1Н-пірол-2-іл]-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-карбонової кислоти

МС: m/z 434 [М-Н].

Приклад 26, стадія 3

Трет-бутиловий ефір 5-[5-(2-амінопіримідин-4-іл)-3-карбамоіл-1Н-пірол-2-іл]-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-карбонової кислоти (G7)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,44 (с, 9Н), 2,58 (т, J=5,79Гц, 2Н), 3,48 (т, J=6,10Гц, 2Н), 4,58 (ушир.с, 2Н), 6,89 (ушир.с, 1Н), 7,11-7,39 (м, 5Н), 7,64 (д, J=2,19Гц, 1Н), 7,75 (ушир.с, 2Н), 8,27 (д, J=6,34Гц, 1Н), 12,28 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 435 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 27

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-іл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (G8)

Обробкою сполуки G7, одержаної в прикладі 26, кислотами, наприклад, трифтороцтовою кислотою, при кімнатній температурі протягом 24 годин одержують відповідний аналог G8 з видаленою захисною групою.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,78 (т, J=5,91Гц, 2Н), 4,35 (т, J=4,51Гц, 2Н), 6,90 (ушир.с, 1Н), 7,25 (д, J=6,58Гц, 1Н), 7,27-7,30 (м, 1Н), 7,31-7,39 (м, 3Н), 7,70 (д, J=2,44Гц, 1Н), 7,86 (ушир.с, 3Н), 8,30 (д, J=6,46Гц, 1Н), 9,32 (ушир.с, 2Н), 12,44 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 335 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 28, стадія 1

Етиловий ефір 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,29 (т, 3Н, J=7,1 Гц), 4,25 (кв., 2Н, J=7,07 Гц), 6,64 (ушир.с, 2Н), 7,16 (д, 1Н, J=5,12 Гц), 7,4 (м, 2Н), 7,9 (тд, 1Н, J=7,8, 1,83 Гц), 8,2 (д, 1Н, J=5,12 Гц), 8,4 (дт, 1Н, J=8, 05, 0,98 Гц), 8,7 (ддд, 1Н, J=4,82, 1,77, 0,98 Гц), 11,5 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 310 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 28, стадія 2

5-(2-Амінопіримідин-4-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-пірол-3-карбонова кислота

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,46 (ушир.с, 2H), 7,08 (д, 1H, J=5,12 Гц), 7,31 (м, 2H), 7,91 (т, 1H, J=7,87 Гц), 8,17 (д, 1H, J=5,12 Гц), 8,55 (д, 1H, J=3,90 Гц), 8,80 (ушир.с, 1H); МС: m/z 280 [M-H].

Приклад 28, стадія 3

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-піридин-2-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (G12)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,62 (ушир.с, 2H), 7,03 (д, J=5,12Гц, 1H), 7,16 (ушир.с, 1H), 7,33-7,40 (м, 2H), 7,86-7,93 (м, 1H), 8,25 (д, J=5,12Гц, 1H), 8,28 (ушир.с, 1H), 8,43 (д, J=8,17Гц, 1H), 8,62-8,67 (м, 1H), 11,29 (с, 1H); ESI (+) МС: m/z 281 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 29, стадія 1

Етиловий ефір 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,12 (т, J=7,07Гц, 3H), 3,87 (с, 3H), 4,08 (кв., J=7,07Гц, 2H), 6,41 (ушир.с, 2H), 7,05 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,08-7,14 (м, 1H), 7,19-7,25 (м, 1H), 7,33 (д, J=2,68Гц, 1H), 7,47-7,53 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 8,18 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,65 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 362 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 29, стадія 2

5-(2-Амінопіримідин-4-іл)-2-(1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-пірол-3-карбонова кислота

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 3,87 (с, 3H), 6,40 (ушир.с, 2H), 7,03 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,11 (т, J=7,80Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,80Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,56Гц, 1H), 7,49-7,54 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 8,18 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,50 (ушир.с, 1H); МС: m/z 332 [M-H].

Приклад 29, стадія 3

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (G13)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 3,87 (с, 3H), 6,35 (ушир.с, 2H), 6,73 (ушир.с, 1H), 6,91 (ушир.с, 1H), 6,98 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,11 (т, J=7,07Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,07Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,68Гц, 1H), 7,48-7,53 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 8,17 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,36 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 333 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 30, стадія 1

Етиловий ефір 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(1-метил-1H-індол-2-іл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,10 (т, J=7,07Гц, 3H), 3,59 (с, 3H), 4,09 (кв., J=7,07Гц, 2H),

6,47 (ушир.с, 2H), 6,66 (д, J=0,73Гц, 1H), 7,10 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,10-7,12 (м, 1H), 7,19-7,27 (м, 1H), 7,38 (д, J=2,68Гц, 1H), 7,51 (д, J=3,32Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,80Гц, 1H), 8,24 (д, J=5,24Гц, 1H), 12,33 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 362 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 30, стадія 2

5-(2-Амінопіримідин-4-іл)-2-(1-метил-1H-індол-2-іл)-1H-пірол-3-карбонова кислота

МС: m/z 332 (M-H).

Приклад 30, стадія 3

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(1-метил-1H-індол-2-іл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (G14)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 3,58 (с, 3H), 6,38 (ушир.с, 2H), 6,61 (д, J=0,61Гц, 1H), 6,88 (ушир.с, 1H), 7,00 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,08 (т, J=7,70Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,70Гц, 1H), 7,25 (ушир.с, 1H), 7,41 (д, J=2,44Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,70Гц, 1H), 7,59 (д, J=7,70Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,98 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 333 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 31, стадія 1

Етиловий ефір 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-бензо[b]тіофен-5-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,18 (т, J=7,07Гц, 3H), 4,13 (кв., J=7,07Гц, 2H), 6,45 (с, 2H), 7,10 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,35 (д, J=2,56Гц, 1H), 7,53 (д, J=5,12Гц, 1H), 7,60 (дд, J=8,41, 1,59Гц, 1H), 7,82 (д, J=5,49Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,41Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,34Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,24Гц, 1H), 12,06 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 365 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 31, стадія 2

5-(2-Амінопіримідин-4-іл)-2-бензо[b]тіофен-5-іл-1H-пірол-3-карбонова кислота

МС: m/z 335 [M-H].

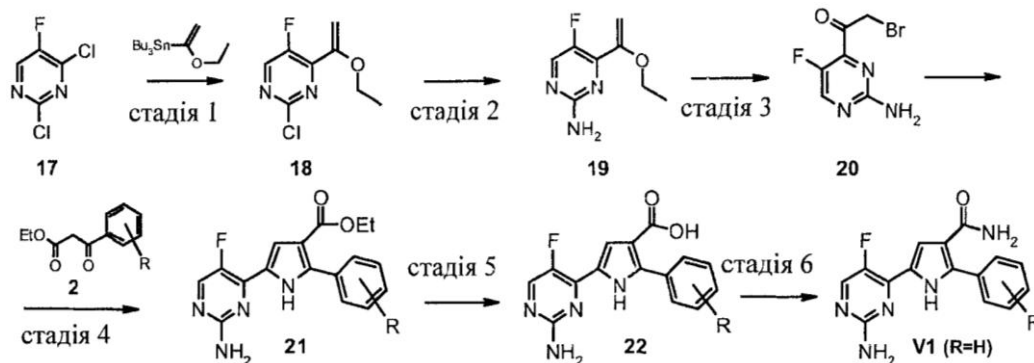
Приклад 31, стадія 3

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-бензо[b]тіофен-5-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (G15)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,43 (ушир.с, 2H), 6,84 (ушир.с, 1H), 7,04 (д, J=5,37Гц, 1H), 7,31 (д, J=2,44Гц, 1H), 7,34 (ушир.с, 1H), 7,50 (дд, J=5,49, 0,49Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,41, 1,71Гц, 1H), 7,80 (д, J=5,49Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,41Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,34Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,37Гц, 1H), 11,75 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 336 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 32

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (V1)



Стадія 1: алкілювання кільця піримідину (18)

До розчину 2,4-дихлор-5-фторпіримідину 17 (1,2г, 7,24ммоль) в ДМФА (14мл) додають трибу-

тил-(1-етоксивініл)станан (2,7мл, 7,9ммоль) з подальшим додаванням дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (100мг,

0,145ммоль). Суміш нагрівають при 70°C протягом 1 години, охолоджують, додають насичений розчин фториду калію (водний) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Після розбавлення сумішшю вода/діетиловий ефір і фільтрування через целіт органічні фази ретельно промивають водою і концентрують. Сирий продукт очищають системою Horizon (колонка 25 мм), елюючи сумішшю н-гексан/EtOAc, 95:5. Одержують 2-хлор-4-(1-етоксивініл)-5-фторпіримідин (1,24г, 84%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 1,32 (т, J=6,95Гц, 3H), 3,95 (кв., J=6,99Гц, 2H), 4,88 (д, J=2,80Гц, 1H), 5,20 (д, J=2,93Гц, 1H), 8,90 (д, J=3,17Гц, 1H); ESI (+) MS: m/z 203 (MH<sup>+</sup>).

Стадія 2: амінування кільця піримідину (19)

Розчин простого ефіру енолу 18 (15,5г, 76,73ммоль) в абсолютному етанолі (25мл) і 30% водному аміаку (50мл) при струшуванні нагрівають при 100°C протягом 1,5 години в апараті Парра. Після охолодження етанол видаляють і сполуку екстрагують дихлорметаном. Сирий продукт очищають системою Horizon, елюючи сумішшю н-гексан/EtOAc, 1:1. Одержують 4-(1-етоксивініл)-5-фторпіримідин-2-іламін (9г, 49,2ммоль, 64%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 1,29 (т, J=7,01Гц, 3H), 3,87 (кв., J=6,95Гц, 2H), 4,62 (д, J=2,44Гц, 1H), 4,91 (дд, J=2,38, 0,55Гц, 1H), 6,64 (ушир.с, 2H), 8,28 (д, J=3,54Гц, 1H); ESI (+) MS: m/z 184 (MH<sup>+</sup>).

Стадія 3: бромовання для одержання бромкетону (20)

До розчину простого ефіру енолу 19 (510мг, 2,78ммоль) в ТГФ (25мл) додають воду (1,7мл) з подальшим додаванням NBS (515мг, 2,78ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Розчинник випарюють, залишок ретельно перемішують в метанолі і фільтрують. Одержують 1-(2-аміно-5-фторпіримідин-4-іл)-2-брометанон (500мг, 77%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 4,70 (с, 2H), 6,94 (ушир.с, 2H), 8,50 (д, J=2,93Гц, 1H); ESI (+) MS: m/z 235 (MH<sup>+</sup>).

Стадія 4: утворення кільця піролу (21)

До розчину складного кетоефіру 2 (192мг, 1ммоль) в ТГФ (5мл), охолодженому до 0°C, при перемішуванні додають гідрид натрію (80мг,

2ммоль). Через 5 хвилин додають розчин бромкетону 20 (234мг, 1ммоль) в ДМФА (2мл) і реакційну суміш перемішують при 50°C протягом 8 годин. Після видалення ТГФ додають етанол (10мл) і ацетат амонію (240мг, 3ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. Після видалення розчинника додають етилацетат, органічну фазу промивають водою і сирий продукт очищають за допомогою системи Horizon, елюючи сумішшю н-гексан/EtOAc, 1:1. Одержують етиловий ефір 5-(2-аміно-5-фторпіримідин-4-іл)-2-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (50мг, 16%).

ESI (+) MS: m/z 327 (MH<sup>+</sup>).

Стадія 5: гідроліз в кислоти (22)

До суспензії складного ефіру 21 (25мг, 0,077ммоль) в 95% EtOH (0,5мл) додають 4М водний NaOH (0,5мл) і суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш підкисляють до pH5 конц. HCl, спостерігаючи осадження продукту. Осад відділяють фільтруванням, промивають невеликою кількістю холодної води і сушать. 5-(2-Аміно-5-фторпіримідин-4-іл)-2-феніл-1H-пірол-3-карбонову кислоту, одержану у вигляді білої твердої речовини (16мг, 64%), застосовують в наступній стадії без додаткового очищення.

ESI (+) MS: m/z 299 (MH<sup>+</sup>).

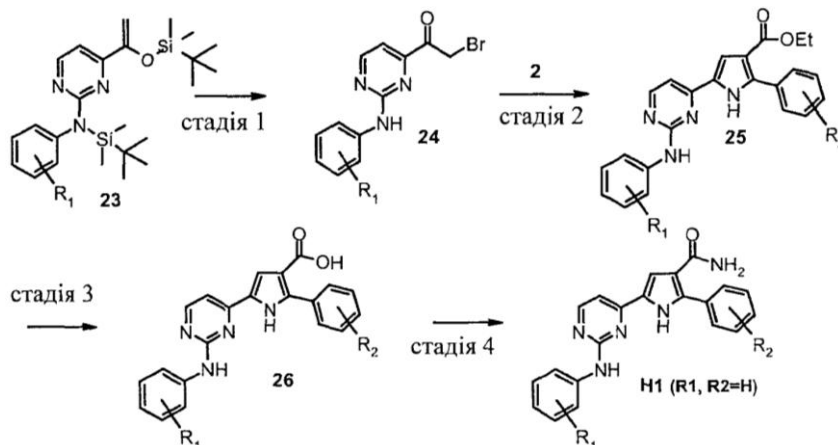
Стадія 6: конденсація для одержання амідів (V1)

До розчину кислоти 22 (16мг, 0,054ммоль) в ДМФА (0,5мл) і DIEA (0,03мл), перемішаного при 0°C, додають HOBT·NH<sub>3</sub> (13мг, 0,08ммоль) і EDCI (16мг, 0,08ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. Після розбавлення етилацетатом органічну фазу промивають водою, насич. водним розчином бікарбонату натрію, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (елюент: AcOEt/н-гексан, 9:1). Вказану в заголовку сполуку одержують з виходом 74%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,34 (с, 2H), 6,87 (ушир.с, 1H), 7,27 (т, J=2,80Гц, 1H), 7,33-7,43 (м, 3H), 7,40 (с, 1H), 7,62-7,66 (м, 2H), 8,27 (д, J=3,41Гц, 1H), 11,49 (ушир.с, 1H). ESI (+) MS: m/z 298 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 33

Амід 2-феніл-5-(феніламінопіримідин-4-іл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (H1)



Стадія 1: бромовання для одержання бромкетону (24)

До розчину силілового ефіру енолу 23 (1г, 2,27ммоль) в ТГФ (40мл) і води (5мл) при кімнатній температурі додають твердий NBS (0,43г, 62,4ммоль) і суміш перемішують протягом 20 годин. Після випарювання розчинника і обробки водної частини етилацетатом сирий продукт очищають флеш-хроматографією (елюент: н-гексан/EtOAc, 4:1), одержуючи 2-бром-1-(2-феніламінопіримідин-4-іл)етанон у вигляді жовтої твердої речовини (0,27г, 40%).

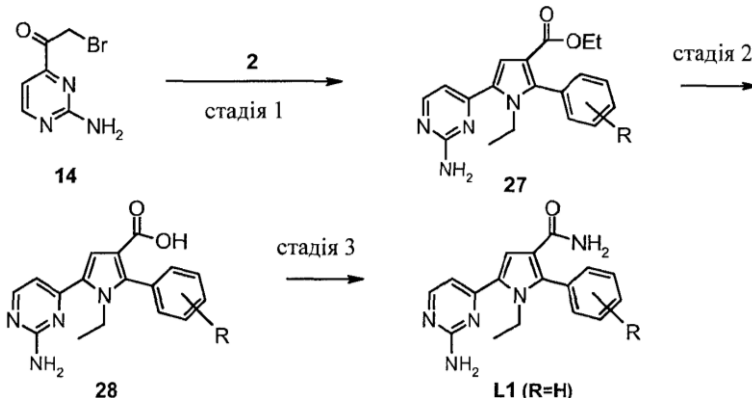
$^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO- $d_6$ /300МГц)  $\delta$  м.ч. 4,65 (с, 2H), 6,7 (м, 1H), 6,9 (д, 1H), 7,0 (м, 2H), 7,4 (д, 2H), 8,4 (д, 1H), 9,6 (с, 1H); ESI (+) MS: m/z 293 (MH $^+$ ).

Стадія 2: утворення кільця піролу (25)

До розчину складного ефіру 2 (150мкл, 0,87ммоль) в безводному ТГФ (40мл) при 0°C додають NaN (50мг, 1,2ммоль) в атмосфері аргону з перемішуванням. Через 40 хвилин додають бромкетон 24 (260мг, 0,89ммоль, одержаний, як описано в WO 2005014572) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник випарюють досуха, залишок розчиняють в EtOH (10мл), додають ацетат амонію (343г, 4,45ммоль) і розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарюють досуха і до сирого продукту додають EtOAc і воду і органічний шар відділяють, промивають водою, сушать (Na $_2$ SO $_4$ ) і концентрують. Залишок розчиняють в суміші Et $_2$ O/EtOAc/н-гексан (1:1:1) і фільтрують. Одержують етиловий ефір 2-феніл-5-(2-феніламінопіримідин-4-іл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (120мг, 36%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO- $d_6$ /400МГц)  $\delta$  м.ч. 1,20 (т, 3H), 4,14 (кв., 2H), 6,90-7,85 (м, 11H), 7,35 (д, J=5,27Гц, 1H), 8,46 (д, J=5,27Гц, 1H), 9,45 (с, 1H), 12,10 (с, 1H); ESI (+) MS: m/z 385 (MH $^+$ ).

Стадія 3: омилення в карбонові кислоти (26)



Стадія 1: утворення кільця піролу (27)

До розчину складного ефіру 2 (1,34г, 7ммоль) в безводному ТГФ (100мл) при 0°C в атмосфері аргону і при перемішуванні додають NaN (0,7г, 17,5ммоль). Через 5 хвилин додають бромкетон 14 (2,5г, 8,4ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник випарюють, залишок розчиняють в AcOH (30мл) і 2M EtNH $_2$  в ТГФ (8,7мл, 17,5ммоль). Суміш обробляють мікрохвильовим випромінюванням при 170°C

До суспензії складного ефіру 25 (120мг, 0,31ммоль) в 95% EtOH (3мл) додають 4M водний NaOH (4мл) і суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 4 годин. Більшу частину розчинника випарюють і залишок, охолоджений на льодяній бані, підкисляють до pH5 конц. AcOH, спостерігаючи осадження продукту. Осад відділяють фільтруванням, промивають невеликою кількістю холодної води і сушать. 2-Феніл-5-(2-феніламінопіримідин-4-іл)-1H-пірол-3-карбонову кислоту, одержану у вигляді білої твердої речовини (100мг), застосовують на наступній стадії без додаткових очищень.

MS: m/z 355 [M-H].

Стадія 3: конденсація для одержання амідів (H1)

До суспензії кислоти 26 (90мг, 0,25ммоль) в DMFA (3мл) додають DIEA (120мкл, 0,67ммоль), EDCI (100мг, 0,52ммоль) і HOBT·NH $_3$  (79мг, 0,52ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, потім її виливають в перемішувач суміш 1:1 води і EtOAc. Органічну фазу промивають водою, водний шар екстрагують EtOAc і об'єднані органічні шари промивають водою, сушать (Na $_2$ SO $_4$ ) і концентрують, одержуючи сирий продукт, який очищають флеш-хроматографією (DCM/MeOH, 96:4) з одержанням амиду 2-феніл-5-(2-феніламінопіримідин-4-іл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (35мг, 30% після двох стадій).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц, DMCO- $d_6$ )  $\delta$  м.ч. 6,90 (с, 1H), 6,95 (т, J=7,33Гц, 1H), 7,25-7,50 (м, 7H), 7,29 (д, J=5,57Гц, 1H), 7,60 (д, 2H), 7,85 (д, J=7,62Гц, 2H), 8,43 (д, J=5,27Гц, 1H), 9,40 (с, 1H), 11,75 (с, 1H); ESI (+) MS: m/z 356 (MH $^+$ ).

Приклад 34

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-1-етил-2-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (L1)

протягом 5 хвилин, потім її розбавляють EtOAc і промивають водним насиченим розчином NaHCO $_3$ . Водний шар екстрагують EtOAc і об'єднані органічні шари промивають водою, сушать (Na $_2$ SO $_4$ ) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією (DCM/EtOAc/ацетон, 96:2:2), одержуючи 0,7г етилового ефіру 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-1-етил-2-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (вихід 29%).

ESI (+) MS: m/z 337 (MH $^+$ ).

Стадія 2: омилення в карбонові кислоти (28)

До суспензії складного ефіру 27 (0,7г, 2,08ммоль) в 95% EtOH (8мл) додають 4М водний NaOH (8мл) і суміш перемішують протягом 1 години при 100°C. Розчинник видаляють у вакуумі і водний залишок підкисляють конц. HCl до pH 5, спостерігаючи осадження продукту. Суміш фільтрують, тверду речовину промивають невеликою кількістю холодної води і сушать, одержуючи таким чином 0,66г 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-1-етил-2-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти, яку застосовують на наступній стадії без додаткового очищення.

МС: m/z 307 [M-H].

Стадія 3: конденсація для одержання амідів (L1)

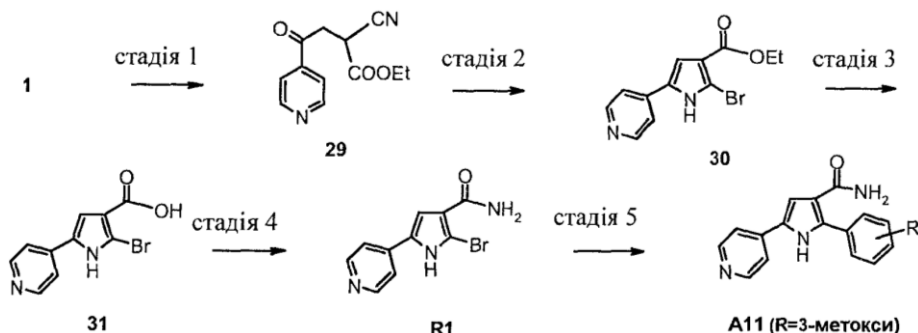
До суспензії кислоти 28 (400мг, 1,31ммоль) в 10мл ТГФ і 600мкл DIEA (3,52ммоль), охолодженої на льодяній бані, додають 336мг EDCI (1,75ммоль) і 267мг НОВТ-NH<sub>3</sub> (1,75ммоль) і суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Додають EtOAc і воду, шари розділяють, водний шар екстрагують EtOAc і об'єднані органічні шари промивають 1М водним NaOH і водою. Шари потім

сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують. Залишок відділяють фільтруванням і промивають невеликою кількістю холодного MeOH. Вихідний розчин очищують флеш-хроматографією (DCM/MeOH/ацетон, 90:5:5), одержуючи необхідний амід. Дві порції продукту об'єднують, суспендують в MeOH і підкисляють до pH 1, 2,5М HCl в MeOH. Розчинник видаляють і залишок обробляють Et<sub>2</sub>O, тверду речовину, що утворилася, відділяють фільтруванням, промивають Et<sub>2</sub>O і концентрують, одержуючи 380мг солі з хлористоводневою кислотою амиду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-1-етил-2-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (1,1ммоль, вихід 83%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,08 (т, J=6,89Гц, 3H), 4,37 (кв., J=6,91Гц, 2H), 6,87 (ушир.д, J=21,95Гц, 2H), 7,18 (д, J=6,58Гц, 1H), 7,38-7,43 (м, 2H), 7,50-7,55 (м, 3H), 7,81 (с, 1H), 8,00 (ушир.с, 3H), 8,23 (д, J=6,71Гц, 1H); ESI (+) МС: m/z 308 (M<sup>+</sup>).

Приклад 35

Амід 2-бром-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (R1) і амід 2-(3-метоксифеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A11)



Стадія 1: конденсація для одержання складного ціаноефіру (29)

До суспензії металевому натрію (81мг, 3,5ммоль) в 10мл безводного EtOH при 0°C додають етилціаноацетат (0,37мл, 3,5ммоль). Розчин перемішують до повного розчинення натрію. Розчинник випарюють, одержуючи білу тверду речовину, яку додають у вигляді порцій до перемішаного розчину бромацетилпіридину 1 (1,0г, 3,5ммоль) в безводному ТГФ (20мл) і DIEA (0,6мл, 3,5ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляють, залишок суспендують у воді і екстрагують DCM. Органічні екстракти сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрують. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (DCM/MeOH, 95:5), одержуючи 710мг (87%) етилового ефіру 2-ціано-4-оксо-4-піридин-4-ілмасляної кислоти у вигляді червонуватого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,23 (т, J=7,07Гц, 3H), 3,88 (д, J=5,25Гц, 2H), 4,21 (кв., J=7,07Гц, 2H), 4,64 (т, J=5,25Гц, 1H), 7,89 (д, J=6,00Гц, 2H), 8,85 (д, J=6,00Гц, 2H); ESI (+) МС: m/z 233 (M<sup>+</sup>).

Стадія 2: утворення кільця піролу (30)

До розчину HBr (33% в AcOH, 13мл, 43,1ммоль) при 0°C по краплях додають розчин

складного ціаноефіру 29 (1,0г, 4,3ммоль), розчиненого в Et<sub>2</sub>O і DCM. Реакційну суміш витримують протягом 20 хвилин при 0°C і потім при кімнатній температурі до зникнення вихідної сполуки (2,5 години). Тверду речовину відділяють фільтруванням і промивають ацетоном і MeOH. Сіль піридинію нейтралізують 7н. NH<sub>3</sub> в MeOH. Тверду речовину очищують флеш-хроматографією (DCM/MeOH, 95:5), одержуючи 800мг (62%) етилового ефіру 2-бром-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти у вигляді оранжевої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,31 (т, J=7,12Гц, 3H), 4,24 (кв., J=7,12Гц, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,71 (д, J=6,22Гц, 2H), 8,54 (д, J=6,22Гц, 2H), 12,85 (с, 1H); ESI (+) МС: m/z 295 (M<sup>+</sup>).

Стадія 3: омилення в карбонову кислоту (31)

Складний ефір 30 (1,0г, 3,74ммоль), розчинений в 8мл 4М водного NaOH і 8мл EtOH, кип'ятять із зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчин охолоджують і нейтралізують AcOH. Осад відділяють фільтруванням і промивають водою і ацетоном, одержуючи 850мг (85%) 2-бром-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 7,33 (с, 1H), 7,83 (д, J=6,00Гц, 2H), 8,58 (д, J=6,00Гц, 2H), 12,37 (ушир.с, 1H), 12,91 (с, 1H); МС: m/z 266 [M-H].

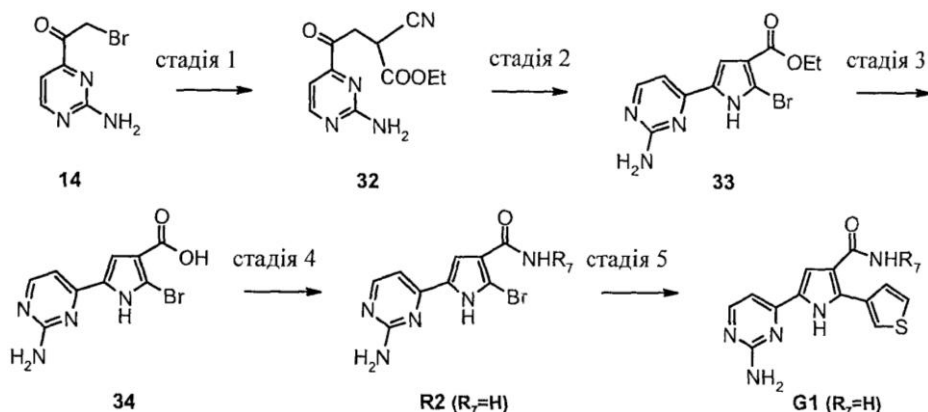
Стадія 4: конденсація для одержання аміду (R1)

Кислоту 31 (450мг, 1,68ммоль) розчиняють в безводному ТГФ (20мл) в присутності DIEA (1,27мл, 7,30ммоль). До розчину, охолодженого до 0°C, додають EDCI (1,0г, 5,5ммоль) і НОВТ·NH<sub>3</sub> (812мг, 5,34ммоль). Реакційну суміш витримують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарюють, додають воду і суспензію екстрагують DCM. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (DCM/MeOH, 95:5), одержуючи 150мг (33%) аміду 2-бром-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 7,02 (с, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,59 (д, J=6,25Гц, 2H), 8,52 (д, J=6,25Гц, 2H), 12,54 (с, 1H); ESI (+) МС: m/z 267 (MH<sup>+</sup>).

Стадія 5: сполучення Сузукі для одержання амідів (A11)

До розчину аміду R1 (110мг, 0,41ммоль) у вивільнений від кисню суміші толуол/EtOH, 1:1 (5мл) додають вивільнений від кисню 1М водний Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,1мл, 1,12ммоль), LiCl (57мг, 1,35ммоль), додатним чином заміщену фенілборонову кислоту (0,67ммоль) і (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (3мг) і суміш перемішують при 100°C до зникнення вихідної сполуки. Розчинник випарюють і сирий продукт очищають флеш-хроматографією (елюент: DCM/MeOH, 95:5). За необхідності, продукт розчиняють в EtOH, обробляють 2н. HCl в Et<sub>2</sub>O до осадження гідрохлоридної солі, яку відділяють фільтруванням, одержуючи амід 2-(3-метоксифеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (вихід 68%).



Стадія 1: конденсація для одержання складного ціаноефіру (32)

Етилціаноацетат (5,3мл, 0,05 моль) додають до суспензії металевого натрію (1,15г, 0,05 моль) в 150мл безводного EtOH при 0°C. Після розчинення натрію реакційну суміш концентрують і тверду речовину, що утворилася, додають до розчину бромкетону 14 (15г, 0,05 моль) в 300мл безводного ТГФ і DIEA (8,8мл, 0,05 моль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, концентрують і залишок суспендують у воді і екст-

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 3,83 (с, 3H), 6,66 (ушир.с, 2H), 7,28 (м, 3H), 7,40 (м, 2H), 8,24 (д, J=6,82Гц, 2H), 9,11 (д, J=6,82 Гц); ESI (+) МС: m/z 294 (MH<sup>+</sup>).

Застосуванням такої методики одержують наступні сполуки.

Приклад 36

Гідрохлорид аміду 2-(4-метоксифеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A12)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 3,84 (с, 3H), 7,07 (д, J=8,90Гц, 2H), 7,33 (ушир.с, 2H), 7,67 (д, J=8,90Гц, 2H), 7,73 (с, 1H), 8,22 (д, J=6,50Гц, 2H), 8,72 (д, J=6,50Гц, 2H), 12,28 (с, 1H); ESI (+) МС: m/z 294 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 37

Гідрохлорид аміду 2-(2-метоксифеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A10)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 3,76 (с, 3H), 6,95 (ушир.с, 2H), 7,06 (т, J=8,05Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,05Гц, 1H), 7,40 (дд, J=1,71Гц, 7,44Гц, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 8,15 (д, J=7,00Гц, 2H), 8,71 (д, J=7,00Гц, 2H), 12,42 (с, 1H); ESI (+) МС: m/z 294 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 38

Амід 2-(4-нітрофеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A15)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 7,40 (ушир.с, 2H), 7,70 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,78Гц, 2H), 8,19 (д, J=6,20Гц, 2H), 8,32 (д, J=8,78Гц, 2H), 8,77 (д, J=6,20Гц, 2H), 12,57 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 309 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 39

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-бром-1H-пірол-3-карбонової кислоти (R2) і амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-тіофен-3-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (G1)

рагують DCM. Органічні екстракти сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (DCM/MeOH, 95:5), одержуючи 4,5г (37%) етилового ефіру 4-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-ціано-4-оксомасляної кислоти у вигляді масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,21 (т, J=7,08Гц, 3H), 3,73 (д, J=5,61Гц, 2H), 4,18 (кв., J=7,08Гц, 2H), 4,58 (т, J=5,61Гц, 1H), 6,97 (д, J=4,88Гц, 1H), 7,04 (ушир.с, 2H), 8,52 (д, J=4,88Гц, 1H); ESI (+) МС: m/z 249 (MH<sup>+</sup>).



Стадія 2: утворення кільця піролу (33)

Розчин складного ціаноефіру 32 (364мг, 1,47ммоль) в безводному Et<sub>2</sub>O і DCM (1:1, 10мл) додають по краплях до 4,5мл 33% HBr в AcOH при 0°C. Суміш витримують при 0°C протягом 30 хвилин і потім при кімнатній температурі до зникнення вихідної сполуки. Тверду речовину відділяють фільтруванням, промивають ацетоном і MeOH, нейтралізують 7н. NH<sub>3</sub> в MeOH, одержуючи 400мг (88%) етилового ефіру 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-бром-1H-пірол-3-карбонової кислоти.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,26 (т, J=7,10Гц, 3H), 4,20 (кв., J=7,10Гц, 2H), 6,43 (ушир.с, 2H), 6,99 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 8,23 (д, J=5,24Гц, 1H); ESI (+) MS: m/z 312 (MH<sup>+</sup>).

Стадія 3: омилення в карбонову кислоту (34)

Розчин складного ефіру 33 (2г, 6ммоль) в 15мл EtOH і 15мл 4М водного NaOH кип'ятять із зворотним холодильником при 100°C протягом 6 годин. Кислоту осаджують AcOH, фільтрують і промивають ацетоном, одержуючи 80мг (88%) 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-бром-1H-пірол-3-карбонової кислоти.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,06 (ушир., 2H), 6,87 (д, J=5,20Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 8,00 (д, J=5,20Гц, 1H); MS: m/z 282 [M-H].

Стадія 4: конденсація для одержання амідів (R2)

Розчин 500мг (1,77ммоль) кислоти 34 в 20мл сухого THF і DIEA (0,6мл, 3,54ммоль) перемішують при 0°C. Додають EDCI (508мг, 2,65ммоль) і HOBT·NH<sub>3</sub> (404мг, 2,65ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин концентрують і сирий продукт очищають препаративною ВЕРХ. Одержують амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-бром-1H-пірол-3-карбонової кислоти.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,97 (д, J=5,57Гц, 1H), 7,00 (ушир.с, 1H), 7,17 (ушир.с, 1H), 8,24 (д, J=5,57Гц, 1H), 12,66 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 283 (MH<sup>+</sup>).

Стадія 5: сполучення Сузукі для одержання амідів (G1)

Бромамід R2 (224мг, 0,79ммоль) розчиняють в EtOH (6мл) і додають толуол (6мл), LiCl (99мг, 2,37ммоль), 1М водний Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,97ммоль), 3-тіофенборонову кислоту (152мг, 1,18ммоль) і (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (6мг, 0,008ммоль) і реакційну суміш нагрівають для кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 6 годин і потім витримують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарюють при зниженому тиску і сирий продукт очищають флеш-хроматографією (DCM/MeOH, 9:1), одержуючи 120мг (53%) амиду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-тіофен-3-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,36 (ушир.с, 2H), 6,87 (ушир.с, 2H), 7,01 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,44Гц, 1H), 7,54 (д, J=2,93Гц, 5,00, 1H), 7,65 (дд, J=1,22Гц, 5,00, 1H), 8,11 (дд, J=1,22Гц, 2,93, 1H), 8,20 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,52 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 286 (MH<sup>+</sup>).

Вказану вище методику застосовують для синтезу нижченаведених сполук.

Приклад 40

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(4-фтор-2-метилфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F13)

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,15 (с, 3H), 6,31 (ушир.с, 2H), 6,69 (ушир.с, 1H), 6,92 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,05 (тд, J=8,41, 2,56Гц, 1H), 7,05 (дд, J=7,68, 2,56Гц, 1H), 7,06 (ушир.с, 1H), 7,28 (дд, J=8,41, 7,68Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,56Гц, 1H), 8,18 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,75 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 312 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 41

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(5-фтор-2-метилфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F14)

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,11 (с, 3H), 6,32 (ушир.с, 2H), 6,72 (ушир.с, 1H), 6,93 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,04-7,19 (м, 3H), 7,25-7,31 (м, 1H), 7,33 (д, J=2,44Гц, 1H), 8,18 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,82 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 312 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 42

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,3-диметилфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F15)

Дивіться приклад 17.

Приклад 43

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F16)

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,38 (ушир.с, 2H), 6,82 (ушир.с, 1H), 6,95 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,20-7,28 (м, 1H), 7,28-7,34 (м, 1H), 7,35 (д, J=2,56Гц, 1H), 7,39-7,50 (м, 2H), 8,23 (д, J=5,24, 1H), 12,00 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 316 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 44

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,4-дифторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F17)

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,41 (ушир.с, 2H), 6,77 (ушир.с, 1H), 6,94 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,35 (д, J=2,56Гц, 1H), 7,38 (ушир.с, 1H), 7,54 (м, 1H), 8,23 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,93 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 316 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 45

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,5-дифторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F18)

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,40 (ушир.с, 2H), 6,81 (ушир.с, 1H), 6,94 (д, J=5,37Гц, 1H), 7,33 (д, J=2,44Гц, 1H), 7,42 (ушир.с, 1H), 8,22 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,95 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 316 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 46

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-хлорфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F19)

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,37 (ушир.с, 2H), 6,69 (ушир.с, 1H), 6,93 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,19 (ушир.с, 1H), 7,33 (д, J=2,56Гц, 1H), 7,35-7,45 (м, 3H), 7,48-7,53 (м, 1H), 8,19 (д, J=5,24, 1H), 11,90 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 314 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 47

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(3-хлорфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F20)

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,38 (ушир.с, 2H), 6,90 (ушир.с, 1H), 7,01 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,44Гц, 1H), 7,35-7,44 (м, 2H), 7,47 (ушир.с, 1H), 7,59-7,65 (м, 1H), 7,73 (т, J=1,22Гц, 1H), 8,23

(д, J=5,24, 1H), 11,79 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 314 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 48

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(4-хлорфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F21)

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,33 (ушир.с, 2H), 6,86 (ушир.с, 1H), 6,99 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,07Гц, 1H), 7,38-7,49 (м, 3H), 7,63-7,70 (м, 2H), 8,21 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,74 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 314 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 49

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(4-ізобутилфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F22)

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 0,90 (д, J=6,58Гц, 6H), 1,80-1,95 (м, 1H), 2,48 (м, 2H), 6,35 (ушир.с, 2H), 6,80 (ушир.с, 1H), 7,01 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,17Гц, 2H), 7,25 (д, J=2,56Гц, 1H), 7,28 (ушир.с, 1H), 7,56 (д, J=8,17Гц, 2H), 8,19 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,56 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 336 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 50

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F23)

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,38 (ушир.с, 2H), 6,72 (ушир.с, 1H), 6,92 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,22-7,33 (м, 2H), 7,35 (д, J=2,56Гц, 1H), 7,45-7,54 (м, 2H), 8,22 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,95 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 336 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 51

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,5-диметилфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F24)

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,11 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 6,41 (ушир.с, 2H), 6,70 (ушир.с, 1H), 6,83 (ушир.с, 1H), 6,98 (д, J=5,37Гц, 1H), 7,1-7,18 (м, 3H), 7,34 (д, J=2,68Гц, 1H), 8,19(д, J=5,37Гц, 1H), 11,74 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 308 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 52

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(5-хлор-2-метилфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F25)

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,12 (с, 3H), 6,35 (ушир.с, 2H), 6,73 (ушир.с, 1H), 6,93 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,22 (ушир.с, 1H), 7,25-7,30 (м, 2H), 7,32-7,36 (м, 2H), 8,20 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,85 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 328 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 53

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F26)

Дивіться приклад 19.

Приклад 54

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(5-хлор-2-фторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F27)

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,37 (ушир.с, 2H), 6,80 (ушир.с, 1H), 6,93 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,28 (т, J=9,21Гц, 1H), 7,33 (д, J=2,44Гц, 1H), 7,44 (ушир.с, 1H), 7,47 (ддд, J=8,84, 4,33, 2,80Гц, 1H), 7,55 (дд, J=6,22, 2,68Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,98 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 332 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 55

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-фтор-4-метилфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F28)

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,37 (с, 3H), 6,37 (ушир.с, 2H), 6,73 (ушир.с, 1H), 6,95 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,02-7,09 (м, 2H), 7,26 (ушир.с, 1H),

7,30 (д, J=2,56Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,90Гц, 1H), 8,20 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,78 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 312 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 56

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-фтор-5-метилфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F29)

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,33 (с, 3H), 6,42 (ушир.с, 2H), 6,75 (ушир.с, 1H), 6,97 (д, J=5,37Гц, 1H), 7,11 (дд, J=9,88, 8,41Гц, 1H), 7,19-7,25 (м, 1H), 7,31 (ушир.с, 1H), 7,30 (дд, J=6,77, 2,01Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,44Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,37Гц, 1H), 11,85 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 312 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 57

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-фтор-3-метилфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F30)

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,27 (д, J=1,71Гц, 3H), 6,39 (ушир.с, 2H), 6,74 (ушир.с, 1H), 6,95 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,12 (т, J=7,56Гц, 1H), 7,28 (ушир.с, 1H), 8,20 (д, J=5,37Гц, 1H), 11,81 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 312 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 58

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(5-хлор-2-фтор-3-метилфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F32)

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,26 (с, 3H), 6,41 (ушир.с, 2H), 6,80 (ушир.с, 1H), 6,95 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,32Гц, 1H), 7,33-7,37 (м, 1H), 7,38-7,47 (м, 2H), 8,21 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,95 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 346 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 59

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F33)

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,41 (ушир.с, 2H), 6,81 (ушир.с, 1H), 6,94 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,23-7,27 (м, 1H), 7,35 (д, J=2,44Гц, 1H), 7,42 (ушир.с, 1H), 7,43-7,47 (м, 1H), 8,23 (д, J=5,24Гц, 1H), 12,02 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 332 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 60

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2,3-дихлорфеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F34)

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,35 (ушир.с, 2H), 6,73 (ушир.с, 1H), 6,90 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,34 (ушир.с, 1H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,65-7,70 (м, 2H), 8,21 (д, J=5,24Гц, 1H), 12,00 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 349 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 61

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-фтор-4-метоксифеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F35)

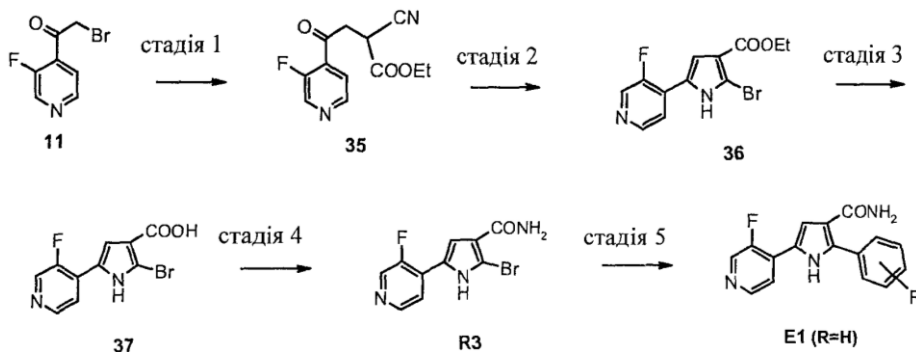
<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 3,86 (с, 3H), 6,39 (ушир.с, 2H), 6,74 (ушир.с, 1H), 6,95 (д, J=5,24Гц, 1H), 6,99-7,03 (м, 1H), 7,12-7,16 (м, 1H), 7,18-7,20 (м, 1H), 7,29 (ушир.с, 1H), 7,30 (д, J=2,44Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,86 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 328 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 62

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-бензо[б]тіофен-5-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (G15)

Приклад 63

Амід 2-бром-5-(3-фторпіридин-4-іл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (R3) і амід 5-(3-фторпіридин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (E1)



Стадія 1: конденсація для одержання складного ціанофіру (35)

Етилціаноацетат (715мкл, 6,7ммоль) додають до суспензії металевому натрію (154мг, 6,7ммоль) в 20мл безводного EtOH при 0°C. Розчин перемішують до повного розчинення натрію. Розчинник випарюють і тверду речовину додають до розчину бромкетону 11 (2г, 6,7ммоль) і DIEA (1,16мл, 6,7ммоль) в 40мл безводного ТГФ. Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарюють, залишок суспендують у воді і екстрагують DCM. Органічні екстракти сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і сирий продукт очищують флеш-хроматографією (DCM/MeOH, 98:2), одержуючи етиловий ефір 2-ціано-4-(3-фторпіридин-4-іл)-4-оксомаєляної кислоти у вигляді масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,22 (т, J=7,07Гц, 3H), 3,78 (м, 2H), 4,20 (кв., J=7,07Гц, 2H), 4,61 (т, J=5,37Гц, 1H), 7,81 (м, 1H), 8,64 (дд, J=1,22, 5,00Гц, 1H), 8,82 (д, J=2,56Гц, 1H); ESI (+) МС: m/z 251 (M<sup>+</sup>).

Стадія 2: утворення кільця піролу (36)

Розчин складного ціанофіру 35 (1,0г, 4ммоль) в безводному Et<sub>2</sub>O (3мл) і DCM (2мл) додають до 33% HBr в AcOH (12мл), охолоджену до 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 3 годин, осад відділяють фільтруванням, промивають ацетоном і MeOH і нейтралізують 7н. NH<sub>3</sub> в MeOH. Розчинник випарюють, одержуючи 1,0г (80%) етилового ефіру 2-бром-5-(3-фторпіридин-4-іл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,26 (т, J=7,07Гц, 3H), 4,20 (кв., J=7,07Гц, 2H), 7,08 (д, J=3,53Гц, 1H), 7,30 (ушир.с, 1H), 7,83 (м, 1H), 8,39 (дд, J=0,85, 5,12Гц, 1H), 8,55 (д, J=3,41Гц, 1H); ESI (+) МС: m/z 314 (M<sup>+</sup>).

Стадія 3: омилення в карбонову кислоту (37)

Складний ефір 36 розчиняють в 8мл EtOH і 8мл 1М водного NaOH і розчин нагрівають при 100°C протягом 6 годин. Продукт осаджують AcOH, тверду речовину відділяють фільтруванням і промивають ацетоном, одержуючи 700мг (77%) 2-бром-5-(3-фторпіридин-4-іл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,98 (д, J=5,12Гц, 1H), 7,81 (кв., J=5,12Гц, 1H), 8,13 (д, J=5,60Гц, 1H), 8,25 (д, J=4,02Гц, 1H); МС: m/z 284 [M-H].

Стадія 4: конденсація для одержання амиду (R3)

Кислоту 37 (1,68ммоль) розчиняють в безводному ТГФ (20мл) в присутності DIEA (1,27мл, 7,30ммоль). До розчину, охолодженого до 0°C, додають EDCI (1,0г, 5,5ммоль) і HOBT·NH<sub>3</sub> (812мг, 5,34ммоль). Реакційну суміш витримують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарюють, додають воду і суспензію екстрагують DCM. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (DCM/MeOH, 98:2), одержуючи амід 2-бром-5-(3-фторпіридин-4-іл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (вихід 42%).

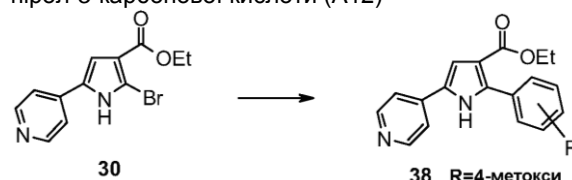
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 7,09 (с, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,98 (д, J=4,83Гц, 1H), 8,47 (д, J=4,84Гц, 1H), 8,61 (д, J=0,91Гц, 1H), 12,05 (с, 1H); ESI (+) МС: m/z 285 (M<sup>+</sup>).

Стадія 5: сполучення Сузукі для одержання амиду (E1)

До розчину амиду R3 (0,8ммоль) у вивільненій від кисню суміші толуол/EtOH, 1:1 (10мл), додають вивільнений від кисню 1М водний Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,2мл, 2,2ммоль), LiCl (2,7ммоль), фенолборонову кислоту (1,4ммоль) і (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (6мг) і суміш перемішують при 100°C до зникнення вихідної сполуки. Розчинник випарюють і сирий продукт очищують флеш-хроматографією (елюент: DCM/MeOH, 95:5). За необхідності продукт розчиняють в EtOH, обробляють 2н. HCl в Et<sub>2</sub>O до осадження гідрохлоридної солі, яку відділяють фільтруванням, одержуючи амід 5-(3-фторпіридин-4-іл)-2-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (вихід 74%).

Приклад 64

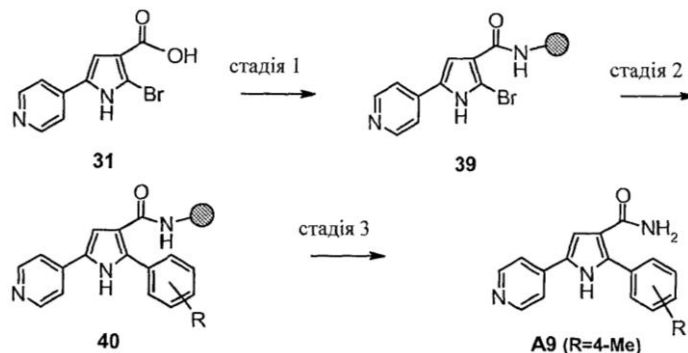
Амід 2-(4-метоксифеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A12)



До складного ефіру 30 (40мг, 0,135ммоль), розчиненого у вивільненій від кисню суміші EtOH/толуол, 1:1 (2мл), додають 4-метоксифенілборонову кислоту (31мг, 0,2ммоль), LiCl (17мг, 0,4ммоль), вивільнений від кисню 1М водний Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (340мкл, 0,34ммоль) і (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (1мг) і суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником до зникнення вихідної сполуки (2,5 години). Розчинник випарюють, додають воду і суспензію екстрагують DCM і промивають водою. Органічні шари сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і сирий продукт очищують флеш-хроматографією (DCM/MeOH,

95:5), одержуючи 28мг (70%) етилового ефіру 2-(4-метоксифеніл)-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти 38 у вигляді твердої речовини.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ /400МГц)  $\delta$  м.ч. 1,20 (т,  $J=7,00\text{Гц}$ , 3H), 3,82 (с, 3H), 4,10 (кв.,  $J=7,00\text{Гц}$ , 2H), 7,10 (д,  $J=8,80\text{Гц}$ , 2H), 7,70 (д,  $J=8,80\text{Гц}$ , 2H), 7,68



Стадія 1: конденсація для одержання амиду (39)

Кислоту 31 (500мг, 1,87ммоль) завантажують на амідну MBHA-смола Rink (1,38г, 0,935ммоль, теоретичне завантаження 0,68ммоль/г) перемішуванням з DIEA (0,65мл, 3,74ммоль), EDCI (537мг, 2,8ммоль) і НОВТ (379мг, 2,8ммоль) в 20мл ДМФА при кімнатній температурі протягом ночі. Ступінь заміщення становить 78% і смола попередньо розщеплюють 20% піперидином в ДМФА.

Стадія 2: сполучення Сузукі для одержання амідів (40)

Амід на носії 39 (100мг, 0,052ммоль) нагрівають при  $100^\circ\text{C}$  протягом ночі з 4-метилфенілбороною кислотою (35мг, 0,26ммоль), LiCl (9мг, 0,208ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (85мг, 0,26ммоль) і  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (7,0мг, 0,01ммоль) в 2мл вивільненого від кисню ДМФА і 0,1мл вивільненої від кисню води.

Стадія 3: розщеплення для одержання амідів (A9)

Амід 40 розщеплюють сумішшю TFA/DCM, 95:5. Розчин концентрують і сирий продукт очищають препаративною ВЕРХ, одержуючи амід 5-піридин-4-іл-2-п-толіл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини (вихід: 54%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ /400МГц)  $\delta$  м.ч. 2,37 (с, 3H), 7,00 (ушир.с, 2H), 7,25 (д,  $J=8,00\text{Гц}$ , 2H), 7,34 (д,  $J=2,56\text{Гц}$ , 1H), 7,58 (д,  $J=8,00\text{Гц}$ , 2H), 7,79 (д,  $J=6,22\text{Гц}$ , 2H), 8,56 (д,  $J=6,22\text{Гц}$ , 2H), 11,85 (с, 1H); ESI (+) МС:  $m/z$  278 ( $\text{MH}^+$ ).

Вказану вище методику застосовують для синтезу нижченаведених сполук.

Приклад 66

Амід 2-(3-метоксифеніл)-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (A11)

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ /400МГц)  $\delta$  м.ч. 3,83 (с, 3H), 6,66 (ушир.с, 2H), 7,28 (м, 3H), 7,40 (м, 2H), 8,24 (д,  $J=6,82\text{Гц}$ , 2H), 9,11 (д,  $J=6,82\text{Гц}$ , 2H), 12,32 (с, 1H); ESI (+) МС:  $m/z$  294 ( $\text{MH}^+$ ).

Приклад 67

Амід 2-(2-нітрофеніл)-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (A13)

(с, 1H), 8,25 (д,  $J=6,40\text{Гц}$ , 2H), 8,70 (д,  $J=6,40\text{Гц}$ , 2H), 12,30 (с, 1H); ESI (+) МС:  $m/z$  323 ( $\text{MH}^+$ ).

Складний ефір 38 можна перетворити в амід A12, як вже описано в прикладі 1.

Приклад 65

Амід 5-піридин-4-іл-2-п-толіл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (A9)

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ /400МГц)  $\delta$  м.ч. 6,96 (ушир.с, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,58-7,65 (м, 4H), 7,79 (м, 1H), 8,07 (дд,  $J=1,22$ , 8,17Гц, 1H), 8,55 (д,  $J=6,22\text{Гц}$ , 2H), 12,19 (с, 1H); ESI (+) МС:  $m/z$  309 ( $\text{MH}^+$ ).

Приклад 68

Амід 2-(3-нітрофеніл)-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (A14)

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ /400МГц)  $\delta$  м.ч. 7,30 (ушир.с, 2H), 7,35 (д,  $J=2,69\text{Гц}$ , 1H), 7,76 (м, 3H), 8,15 (м, 1H), 8,22 (м, 1H), 8,58 (дд,  $J=1,58$ , 4,63Гц, 2H), 8,61 (т,  $J=1,81\text{Гц}$ , 1H), 12,07 (с, 1H); ESI (+) МС:  $m/z$  309 ( $\text{MH}^+$ ).

Приклад 69

Амід 5-піридин-4-іл-2-о-толіл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (A7)

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ /400МГц)  $\delta$  м.ч. 2,19 (с, 3H), 6,78 (ушир.с, 2H), 7,25-7,38 (м, 5H), 7,64 (д,  $J=5,90\text{Гц}$ , 2H), 8,50 (д,  $J=5,90\text{Гц}$ , 2H), 11,90 (с, 1H); ESI (+) МС:  $m/z$  278 ( $\text{MH}^+$ ).

Приклад 70

Амід 5-піридин-4-іл-2-м-толіл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (A8)

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ /400МГц)  $\delta$  м.ч. 2,20 (с, 3H), 6,90 (ушир.с, 2H), 7,20-7,40 (м, 5H), 7,70 (д,  $J=6,00\text{Гц}$ , 2H), 8,55 (д,  $J=6,00\text{Гц}$ , 2H), 11,88 (с, 1H); ESI (+) МС:  $m/z$  278 ( $\text{MH}^+$ ).

Приклад 71

Амід 2-фуран-3-іл-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (C2)

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ /400МГц)  $\delta$  м.ч. 7,17 (с, 1H), 7,30 (ушир.с, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 8,03 (д,  $J=6,30\text{Гц}$ , 2H), 8,52 (с, 1H), 8,69 (д,  $J=6,30\text{Гц}$ , 2H), 11,88 (с, 1H); ESI (+) МС:  $m/z$  254 ( $\text{MH}^+$ ).

Приклад 72

Амід 5-піридин-4-іл-2-тіофен-3-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (C1)

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ /400МГц)  $\delta$  м.ч. 7,30 (ушир.с, 2H), 7,57 (д,  $J=2,56\text{Гц}$ , 1H), 7,62 (м, 2H), 8,03 (д,  $J=6,50\text{Гц}$ , 2H), 8,14 (м, 1H), 8,66 (д,  $J=6,50\text{Гц}$ , 2H), 12,01 (с, 1H); ESI (+) МС:  $m/z$  270 ( $\text{MH}^+$ ).

Приклад 73

Амід 2-(2,5-диметилфеніл)-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (A19)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,12 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 6,72 (ушир.с, 2H), 7,13 (м, 2H), 7,29 (д, J=2,81Гц, 1H), 7,62 (дд, J=1,58, 4,63Гц, 2H), 8,48 (дд, J=1,58, 4,63Гц, 2H), 11,86 (с, 1H); ESI (+) МС: m/z 292 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 74

Амід 2-(2,3-диметилфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A20)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,06 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 6,65 (ушир.с, 2H), 7,16-7,32 (м, 4H), 7,63 (д, J=5,40Гц, 2H), 8,49 (д, J=5,40Гц, 2H), 11,88 (с, 1H); ESI (+) МС: m/z 292 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 75

Амід 2-(3,4-диметилфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A21)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,28 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 7,20 (м, 1H), 7,22 (д, J=2,81Гц, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,69 (д, J=5,85Гц, 2H), 8,51 (м, 2H), 11,72 (с, 1H); ESI (+) МС: m/z 292 (МН<sup>+</sup>).

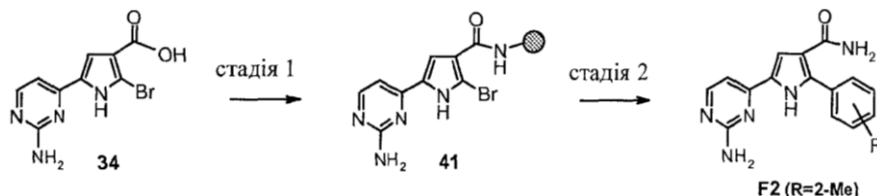
#### Приклад 76

Амід 2-(3-ацетиламінофеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A18)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,06 (с, 3H), 6,99 (ушир.с, 2H), 7,28 (м, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,57 (д, J=2,44Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,17Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,03 (д, J=6,20Гц, 2H), 8,66 (д, J=6,20Гц, 2H), 10,05 (с, 1H), 12,21 (с, 1H); ESI (+) МС: m/z 321 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 77

Амід 2-(2-ціанофеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A22)



Стадія 1: конденсація для одержання амідів (41)

Кислоту 34 (20мг, 0,07ммоль) завантажують на амідну МВНА-смола Rink (52мг, 0,035ммоль, теоретичне завантаження 0,68ммоль/г) перемішуванням з DIEA (24мкл, 0,14ммоль), EDCI (20мг, 0,105ммоль) і НОВТ (14мг, 0,105ммоль) в 1,5мл ДМФА протягом ночі при кімнатній температурі. Смола попередньо розщеплюють 20% піперидином в ДМФА.

Стадія 2: сполучення Сузукі і розщеплення для одержання амідів (F2)

Амід на носії 41 (0,035ммоль), 2-метилфенілборонову кислоту (24мг, 0,175ммоль) LiCl (6мг, 0,14ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (57мг, 0,175ммоль) і (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (5,0мг, 0,07ммоль) в 1мл ДМФА і 50мкл H<sub>2</sub>O нагрівають при 100°C протягом ночі. Продукт наносять на смолу і смолу розщеплюють сумішшю TFA/DCM, 95:5. Розчин концентрують і сирий продукт очищають препаративною ВЕРХ, одержуючи амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-о-толіл-1H-пірол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,88 (ушир.с, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,64 (м, 3H), 7,75 (т, J=7,19Гц, 1H), 7,88 (д, J=7,08Гц, 1H), 8,56 (д, J=4,75Гц, 2H), 12,21 (с, 1H); ESI (+) МС: m/z 289 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 78

Амід 2-(3-ціанофеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A23)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,99 (ушир.с, 2H), 7,32 (д, J=2,56Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,56Гц, 1H), 7,69 (д, J=6,10Гц, 2H), 7,82 (м, 2H), 8,03 (м, 2H), 8,14 (м, 1H), 8,56 (д, J=6,10Гц, 2H), 11,95 (с, 1H); ESI (+) МС: m/z 289 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 79

Амід 2-(3-ацетилфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A16)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,64 (с, 3H), 6,94 (ушир.с, 2H), 7,31 (д, J=2,68Гц, 1H), 7,57 (т, J=7,80Гц, 1H), 7,70 (дд, J=1,59, 4,64Гц, 2H), 7,93 (м, 2H), 8,28 (т, J=1,71Гц, 1H), 8,54 (м, 2H), 11,94 (с, 1H); ESI (+) МС: m/z 306 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 80

Амід 2-(3-гідроксиметилфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (A17)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 4,57 (с, 2H), 5,25 (с, 1H), 6,90 (ушир.с, 2H), 7,29 (д, J=2,68Гц, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,52 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,74 (д, J=5,90Гц, 2H), 8,53 (д, J=5,90Гц, 2H), 11,86 (с, 1H); ESI (+) МС: m/z 294 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 81

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-о-толіл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F2)

Вказану вище методику застосовують для синтезу нижченаведених сполук.

#### Приклад 82

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-етилфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F3)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 0,99 (т, J=7,56Гц, 3H), 2,50 (м, 2H), 6,30 (ушир.с, 2H), 6,67 (ушир.с, 2H), 6,93 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,23 (м, 2H), 7,30-7,40 (м, 3H), 8,15 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,77 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 308 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 83

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-фторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F4)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,92 (ушир.с, 2H), 7,27 (м, 3H), 7,45-7,54 (м, 2H), 7,62 (ушир.с, 1H), 7,84 (ушир.с, 2H), 8,28 (д, J=6,58Гц, 1H), 12,41 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 298 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 84

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-нафталін-1-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (F5)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,33 (ушир.с, 2H), 6,65 (ушир.с, 2H), 6,96 (д, J=5,27Гц, 1H), 7,40-7,60 (м, 5H), 7,98 (м, 2H), 8,17 (д, J=5,27Гц, 1H), 11,95 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 330 (МН<sup>+</sup>).

## Приклад 85

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-нафталін-2-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F6)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,37 (ушир.с, 2Н), 6,87 (ушир.с, 1Н), 7,05 (д, J=5,24Гц, 1Н), 7,32 (д, J=2,32Гц, 1Н), 7,39 (ушир.с, 1Н), 7,51-7,59 (м, 2Н), 7,78 (дд, J=8,41, 1,71Гц, 1Н), 7,88-7,97 (м, 3Н), 8,16 (д, J=1,22Гц, 1Н), 8,23 (д, J=5,24Гц, 1Н), 11,80 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 330 (МН<sup>+</sup>).

## Приклад 86

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(4-феноксифеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F7)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,35 (ушир.с, 2Н), 6,81 (ушир.с, 1Н), 6,98-7,11 (м, 5Н), 7,15-7,21 (м, 1Н), 7,27 (д, J=2,19Гц, 1Н), 7,34 (ушир.с, 1Н), 7,40-7,46 (м, 2Н), 7,67 (д, J=8,90Гц, 2Н), 8,20 (д, J=5,24Гц, 1Н), 11,62 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 372 (МН<sup>+</sup>).

## Приклад 87

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-біфеніл-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F8)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,35 (ушир.с, 2Н), 6,85 (ушир.с, 1Н), 6,90-7,15 (м, 5Н), 7,15-7,25 (м, 2Н), 7,34 (ушир.с, 1Н), 7,40-7,45 (м, 2Н), 7,70 (д, J=8,90Гц, 2Н), 8,18 (д, J=5,24Гц, 1Н), 11,73 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 356 (МН<sup>+</sup>).

## Приклад 88

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-біфеніл-3-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F9)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,89 (ушир.с, 2Н), 7,02 (д, J=5,24Гц, 1Н), 7,30 (д, J=2,44Гц, 1Н), 7,34-7,43 (м, 2Н), 7,46-7,53 (м, 4Н), 7,61-7,68 (м, 2Н), 7,74 (д, J=8,41Гц, 2Н), 7,96 (т, J=1,70Гц, 1Н), 8,21 (д, J=5,24Гц, 1Н), 11,78 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 356 (МН<sup>+</sup>).

## Приклад 89

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-біфеніл-2-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F10)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,33 (ушир.с, 2Н), 6,90 (ушир.с, 1Н), 7,03 (д, J=5,24Гц, 1Н), 7,28 (д, J=2,44Гц, 1Н), 7,34-7,56 (м, 6Н), 7,56-7,79 (м, 4Н), 8,20 (д, J=5,24Гц, 1Н), 11,78 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 356 (МН<sup>+</sup>).

## Приклад 90

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(2-метоксифеніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F11)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 3,75 (с, 3Н), 6,34 (ушир.с, 2Н), 6,69 (ушир.с, 1Н), 6,88-7,04 (м, 3Н), 7,08 (д, J=6,10Гц, 1Н), 7,23 (д, J=2,56Гц, 1Н), 7,32-7,41 (м, 2Н), 8,16 (д, J=5,37Гц, 1Н), 11,50 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 310 (МН<sup>+</sup>).

## Приклад 91

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-бензо[1,3]діоксол-5-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (F12)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,06 (с, 2Н), 6,35 (ушир.с, 2Н), 6,82 (ушир.с, 1Н), 6,97 (д, J=8,05Гц, 1Н), 7,01 (д, J=5,24Гц, 1Н), 7,16 (дд, J=8,05, 1,34Гц, 1Н), 7,23-7,25 (м, 3Н), 8,20 (д, J=5,24Гц, 1Н), 11,52 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 324 (МН<sup>+</sup>).

## Приклад 92

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-(5-хлортіофен-2-іл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти

## (G4)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,40 (ушир.с, 2Н), 6,98 (ушир.с, 1Н), 7,03 (д, J=5,24Гц, 1Н), 7,11 (д, J=3,20Гц, 1Н), 7,32 (с, 1Н), 7,59 (ушир.с, 1Н), 7,63 (д, J=3,20Гц, 1Н), 8,23 (д, J=5,24Гц, 1Н), 11,70 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 320 (МН<sup>+</sup>).

## Приклад 93

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-бензо[b]тіофен-2-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (G5)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,42 (ушир.с, 2Н), 6,99 (ушир.с, 1Н), 7,08 (д, J=5,12Гц, 1Н), 7,32 (с, 1Н), 7,33-7,41 (м, 2Н), 7,56 (ушир.с, 1Н), 7,84 (ушир.с, 1Н), 7,91-8,03 (м, 2Н), 8,25 (д, J=5,12Гц, 1Н), 11,82 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 336 (МН<sup>+</sup>).

## Приклад 94

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-бензо[b]тіофен-3-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (G6)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,35 (ушир.с, 2Н), 6,76 (ушир.с, 1Н), 6,99 (д, J=5,24Гц, 1Н), 7,20 (с, 1Н), 7,35-7,42 (м, 3Н), 7,51-7,57 (м, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 8,00-8,06 (м, 1Н), 8,20 (д, J=5,24Гц, 1Н), 11,91 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 336 (МН<sup>+</sup>).

## Приклад 95

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-бензофуран-2-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (G9)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,53 (ушир.с, 2Н), 7,07 (ушир.с, 1Н), 7,11 (д, J=5,12Гц, 1Н), 7,27 (тд, J=7,56, 0,98Гц, 1Н), 7,34 (тд, J=7,56, 0,98Гц, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 7,61 (дд, J=7,56, 0,98Гц, 1Н), 7,65 (ушир.с, 1Н), 7,70 (дд, J=7,56, 0,98Гц, 1Н), 7,87 (д, J=0,98Гц, 1Н), 8,26 (д, J=5,12Гц, 1Н), 11,61 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 320 (МН<sup>+</sup>).

## Приклад 96

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-добензофуран-1-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (G10)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,52 (ушир.с, 2Н), 6,82 (ушир.с, 1Н), 7,03 (д, J=5,38Гц, 1Н), 7,36 (ушир.с, 1Н), 7,38-7,56 (м, 3Н), 7,64-7,73 (м, 2Н), 8,16 (дд, J=7,68, 1,22Гц, 1Н), 8,19 (д, J=7,68Гц, 1Н), 8,24 (д, J=5,38Гц, 1Н), 12,00 (ушир.с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 370 (МН<sup>+</sup>).

## Приклад 97

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-піридин-3-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (G11)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,63 (ушир.с, 2Н), 7,23 (д, J=5,24Гц, 1Н), 7,15 (ушир.с, 1Н), 7,32-7,38 (м, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 7,85-7,91 (м, 1Н), 8,20 (д, J=5,24Гц, 1Н), 8,28 (ушир.с, 1Н), 8,60-8,66 (м, 1Н), 8,77-8,86 (м, 1Н), 11,37 (с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 281 (МН<sup>+</sup>).

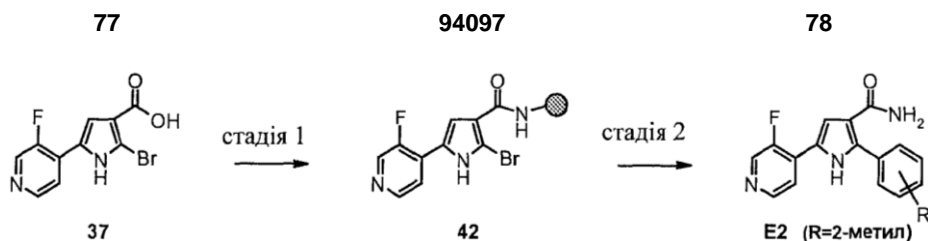
## Приклад 98

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (G12)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,62 (ушир.с, 2Н), 7,03 (д, J=5,12Гц, 1Н), 7,16 (ушир.с, 1Н), 7,33-7,40 (м, 2Н), 7,86-7,93 (м, 1Н), 8,25 (д, J=5,12Гц, 1Н), 8,28 (ушир.с, 1Н), 8,62-8,67 (м, 1Н), 11,29 (с, 1Н); ESI (+) МС: m/z 281 (МН<sup>+</sup>).

## Приклад 99

Амід 5-(3-фторпіридин-4-іл)-2-о-толіл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (E2)



Стадія 1: конденсація для одержання амідів (42)

Кислоту 37 (50мг, 0,175ммоль) завантажують на амідну MBHA-смола Rink (128мг, 0,087ммоль, теоретичне завантаження 0,68ммоль/г) із застосуванням DIEA (61мкл, 0,35ммоль), EDCI (50мг, 0,26ммоль) і НОВТ (35мг, 0,26ммоль) в 2,5мл ДМФА. Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Смола спочатку розщеплюють 20% піперидином в ДМФА.

Стадія 2: сполучення Сузукі і розщеплення для одержання амідів (E2)

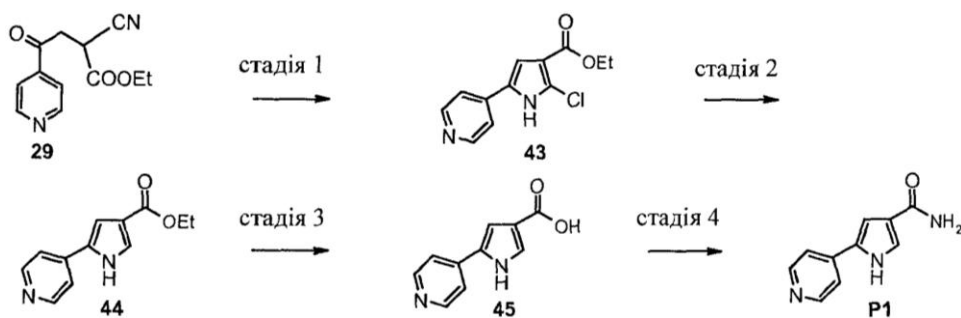
Амід на носії 42 (0,087ммоль), 2-метилфенілборонову кислоту (60мг, 0,44ммоль) LiCl (15мг, 0,35ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (142мг, 0,435ммоль) і (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (12мг, 0,0175ммоль) в

1,5мл ДМФА і 75мкл H<sub>2</sub>O нагрівають при 100°C протягом ночі. Продукт, нанесений на смола, розщеплюють сумішшю TFA/DCM, 95:5. Розчин концентрують і сирий продукт очищують препаративною ВЕРХ, одержуючи амід 5-(3-фторпіридин-4-іл)-2-о-толіл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,16 (с, 3H), 6,86 (ушир.с, 2H), 7,23 (ушир.с, 1H), 7,18-7,38 (м, 4H), 7,91-7,98 (м, 1H), 8,39 (д, J=5,12Гц, 1H), 8,56 (д, J=3,41Гц, 1H), 11,95 (ушир.с, 1H); ESI (+) MS: m/z 296 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 100

Амід 5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (P1)



Стадія 1: утворення кільця піролу (43)

До розчину складного ціаноефіру 29 (550мг, 2,37ммоль) в Et<sub>2</sub>O (1мл) при 0°C по краплях додають 4н. HCl в діоксані (6мл, 23,7ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 10 хвилин при 0°C і потім перемішування продовжують при кімнатній температурі протягом 6 годин. Тверду речовину відділяють фільтруванням і промивають Et<sub>2</sub>O, одержуючи 500мг (84%) етилового ефіру 2-хлор-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. Продукт застосовують без додаткового очищення.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,34 (т, J=7,07Гц, 3H), 4,27 (кв., J=7,07Гц, 2H), 7,73 (с, 1H), 8,25 (д, J=5,61Гц, 2H), 8,78 (м, 2H); ESI (+) MS: m/z 251 (MH<sup>+</sup>).

Стадія 2: дегалогенування для одержання складного ефіру (44)

Суміш складного ефіру 43 (630мг, 2,2ммоль) в 30мл MeOH, HCOONH<sub>4</sub> (1,26г, 19,8ммоль) і 10% Pd/C (630мг) перемішують при кімнатній температурі в атмосфері аргону до зникнення вихідної сполуки. Каталізатор видаляють фільтруванням через целіт і фільтрат концентрують. Додають насичений водний NaHCO<sub>3</sub> і суспензію екстрагують EtOAc, одержуючи 300мг (63%) етилового ефіру 5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,30 (т, J=7,07Гц, 3H), 4,24 (кв., J=7,07Гц, 2H), 7,20 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,68 (дд, J=1,50, 4,60Гц, 2H), 7,20 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,68 (дд, J=1,50, 4,60Гц, 2H), 8,52 (дд, J=1,50, 4,60Гц, 2H), 12,27 (с, 1H); ESI (+) MS: m/z 217 (MH<sup>+</sup>).

Стадія 3: омилення в кислоту (45)

Складний ефір 44 (200мг, 0,92 моль) в 4М водному NaOH (4,6мл) і EtOH (4мл) нагрівають при 100°C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують до 0°C і продукт осаджують додаванням конц. HCl. Тверду речовину відділяють фільтруванням, одержуючи 160мг (78%) 5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 7,60 (с, 1H), 7,81 (м, 1H), 8,14 (д, J=5,49Гц, 2H), 8,72 (м, 2H), 12,70 (с, 1H); MS: m/z 187 [M-H].

Стадія 4: конденсація для одержання амідів (P1)

До розчину кислоти 45 (137мг, 0,61ммоль) в DIEA (213мкл, 1,22ммоль) і безводному TGF (8мл), охолоджену до 0°C, додають EDCI (175мг, 0,09ммоль) і НОВТ-NH<sub>3</sub> (137мг, 0,9ммоль) і розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин концентрують, додають воду і продукт екстрагують DCM. Органічний шар промивають водою, сушать і концентрують, одержуючи тверду речовину, яку розтирають з Et<sub>2</sub>O, одержуючи 50мг

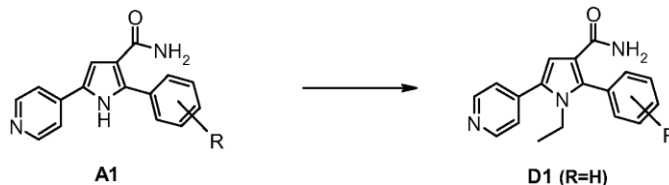
(44%) аміду 5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,98 (ушир.с, 2H), 7,61 (ушир.с, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 8,06 (д,

J=6,58Гц, 2H), 8,71 (д, J=6,83Гц, 2H), 12,57 (с, 1H); ESI (+) MS: m/z 188 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 101

Амід 1-етил-2-феніл-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (D1)



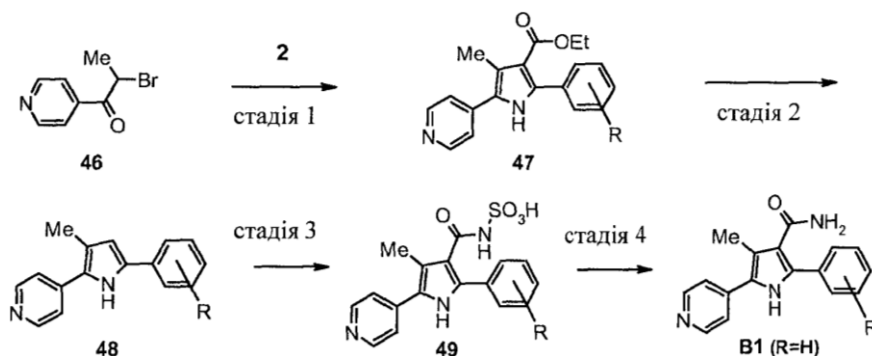
До розчину аміду A1 (R являє собою H, 31мг, 0,118ммоль) в ДМФА (0,5мл) додають Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100мг, 0,235ммоль) і EtI (19мкл, 0,235ммоль). Суміш обробляють мікрохвильовим випромінюванням при 60°C протягом 15 хвилин (спосіб "охладження при нагріванні"), потім розчинник видаляють. До залишку додають EtOAc і воду, шари розділяють, водний шар екстрагують EtOAc і об'єднані органічні шари промивають водою, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (DCM/MeOH, 95:5), одержуючи вказану в заголовку сполуку. Цю сполуку суспендують в MeOH і підкисляють до pH 1 1,25M HCl в MeOH. Після вида-

лення розчинника залишок обробляють Et<sub>2</sub>O, тверду речовину, що утворилася, відділяють фільтруванням, промивають Et<sub>2</sub>O і сушать, одержуючи гідрохлоридну сіль аміду 1-етил-2-феніл-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (9мг, вихід 26%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 0,88 (т, J=7,13Гц, 3H), 4,02 (кв., J=7,11Гц, 2H), 6,86 (с, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,39-7,58 (м, 5H), 7,95 (д, J=6,58Гц, 2H), 8,80 (д, J=6,71Гц, 2H); ESI (+) MS: m/z 292 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 102

Амід 4-метил-2-феніл-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (B1)



Стадія 1: утворення кільця піролу (47)

Гідробромід 2-бром-1-піридин-4-ілпропан-1-ону 46 (0,6г, 2ммоль) додають до суміші етилового ефіру 3-оксо-3-фенілпропіонової кислоти 2 (R являє собою H, 0,3г, 1,56ммоль) в 300мл сухого ТГФ і NaH (0,18г) при 0°C. Розчин витримують при 0°C протягом 1 години і потім перемішують при 50°C протягом 4 годин. Розчинник видаляють і залишок розчиняють в 20мл EtOH, додають ацетат амонію (0,7г, 9,3ммоль) і реакційну суміш витримують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують, додають воду і суспензію екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (DCM/MeOH, 95:5), одержуючи 170мг (36%) етилового ефіру 4-метил-2-феніл-5-піридин-4-іл-1H-пірол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/300МГц) δ м.ч. 1,08 (т, J=7,03Гц, 3H), 2,41 (с, 3H), 4,08 (кв., J=7,03Гц, 2H), 7,21-7,71 (м, 7H), 8,58 (дд, J=4,69, 1,76Гц, 2H), 11,77 (с, 1H); ESI (+) MS: m/z 307 (MH<sup>+</sup>).

Стадія 2: декарбоксилювання для одержання піролу (48)

Складний ефір 47 (0,17г, 0,56ммоль), розчинений в 1,5мл EtOH і 2,2мл 4М водного NaOH, нагрівають при 100°C до завершення декарбоксилювання (5 годин). Реакційну суміш концентрують, додають воду і суспензію екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрують і концентрують, одержуючи 4-(3-метил-5-феніл-1H-пірол-2-іл)піридин у вигляді білої твердої речовини (92мг, 70%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,30 (с, 3H), 6,52-6,54 (м, 1H), 7,18-7,26 (м, 1H), 7,35-7,43 (м, 2H), 7,58 (дд, J=4,69, 1,76Гц, 2H), 7,73-7,79 (м, 2H), 8,53 (дд, J=4,69, 1,47Гц, 2H), 11,21 (с, 1H); ESI (+) MS: m/z 235 (MH<sup>+</sup>).

Стадія 3: одержання сульфамінової кислоти (49)

До піролу 48 (90мг, 0,39ммоль), розчиненого в CH<sub>3</sub>CN (3мл), додають ClSO<sub>2</sub>NCO і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі до зникнення вихідної сполуки. Додають воду і pH регулюють до 8 10% водним KOH. Після екстракції

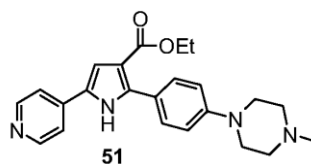
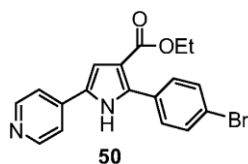


EtOAc (×2) і концентрування при зниженому тиску водного розчину осад відділяють фільтруванням, промивають невеликою кількістю води і сушать. Одержують (4-метил-2-феніл-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбоніл)сульфамінову кислоту у вигляді білої твердої речовини (вихід 90%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,27 (с, 3H), 7,22-7,34 (м, 1H), 7,34-7,45 (м, 2H), 7,55 (дд, J=4,76, 1,59Гц, 2H), 7,62-7,66 (м, 2H), 8,54 (дд, J=4,63, 1,46Гц, 2H), 9,28 (с, 1H), 11,29 (с, 1H); МС: m/z 356 [M-H].

Стадія 4: одержання амідів (В1)

Кислоту 49 гідролізують розчиненням в конц. HCl при кімнатній температурі. Кислотний водний



Суміш складного ефіру 50 (30мг, 0,08ммоль), одержаного, як описано в прикладі 1, Pd(OAc)<sub>2</sub> (1мг, 0,0045ммоль), (2-біфеніліл)дидіциклогексилфосфіну (3мг, 0,008ммоль), t-BuONa (16мг, 0,17ммоль), 1-метилпіперазину (60мкл, 0,54ммоль) в толуолі (1мл) і безводному ДМФА (0,2мл) піддають впливу мікрохвильового випромінювання при 130°C протягом 20 хвилин. Після фільтрування на целіті і водної обробки (EtOAc/вода) одержують сирий етиловий ефір 2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонітової кислоти.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,25 (т, J=7,07Гц, 3H), 2,86 (ушир.с, 3H), 3,11-3,54 (м, 8H), 4,20 (кв., J=7,07Гц, 2H), 7,12 (д, J=8,80Гц, 2H), 7,64 (д, J=8,80Гц, 2H), 7,78-7,82 (м, 1H), 8,34-8,41 (м, 2H), 8,75 (д, J=6,46Гц, 2H), 12,49 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 391 (МН<sup>+</sup>).

Із застосуванням вищезгаданої методики і виходячи з відповідних похідних складних бромфенілових ефірів, одержаних, як описано в прикладі 1, одержують наступні сполуки.

Етиловий ефір 2-(3-морфолін-4-ілфеніл)-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонітової кислоти (52)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,19 (т, J=7,07Гц, 3H), 3,14-3,20 (м, 4H), 3,73-3,79 (м, 4H), 4,13 (кв., J=7,07Гц, 2H), 7,01 (дд, J=8,17, 2,19Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,68Гц, 1H), 7,18 (т, J=1,70Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,80Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,93Гц, 1H), 7,77 (дд, J=4,69, 1,52Гц, 2H), 8,51 (д, J=5,85Гц, 2H), 12,03 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 306 (МН<sup>+</sup>).

Етиловий ефір 2-(4-морфолін-4-ілфеніл)-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонітової кислоти (53)

ESI (+) МС: m/z 306 (МН<sup>+</sup>).

Із застосуванням методики, вже описаної в прикладі 1, вказані вище складні ефіри гідролізують відповідно в наступні кислоти.

2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонітової кислота (54)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,83 (ушир.с, 3H), 3,09-3,53 (м, 8H), 7,10 (д, J=8,80Гц, 2H), 7,63 (д, J=8,80Гц, 2H), 7,92 (с, 1H), 8,05-8,21 (м, 2H),

розчин підлюговують 2н. NaOH і екстрагують EtOAc (×3). Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (DCM/MeOH, 95:5, потім 93:7), одержуючи амід 4-метил-2-феніл-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонітової кислоти з виходом 85%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/500МГц) δ м.ч. 2,41 (с, 3H), 7,39 (т, J=7,48Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,48Гц, 2H), 7,71 (д, J=7,32Гц, 2H), 8,16 (д, J=7,02Гц, 2H), 8,73 (д, J=7,02Гц, 2H); ESI (+) МС: m/z 278 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 103

Етиловий ефір 2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонітової кислоти (51)

8,58-8,69 (м, 2H), 12,23 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 361 [M-H].

2-(3-Морфолін-4-ілфеніл)-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонітової кислота (55)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 3,13-3,17 (м, 4H), 3,73-3,78 (м, 4H), 6,90 (дт, J=7,19, 2,13Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,71 (дд, J=4,76, 1,59Гц, 2H), 8,46 (д, J=6,22Гц, 2H), 11,52 (ушир.с, 1H); МС: m/z 348 [M-H].

2-(4-Морфолін-4-ілфеніл)-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонітової кислота (56)

МС: m/z 348 [M-H].

Стандартним методом амідкування, вже описаним в прикладі 1, вказані вище кислоти відповідно перетворюють в наступні аміди.

Приклад 104

Амід 2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонітової кислоти (A24)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,82 (ушир.с, 3H), 3,15-3,52 (м, 8H), 7,08 (д, J=8,80Гц, 2H), 7,67 (д, J=8,80Гц, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,97-8,11 (м, 2H), 8,56-8,72 (м, 2H), 12,04 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 362 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 105

Гідрохлорид амиду 2-(3-морфолін-4-ілфеніл)-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонітової кислоти (A25)

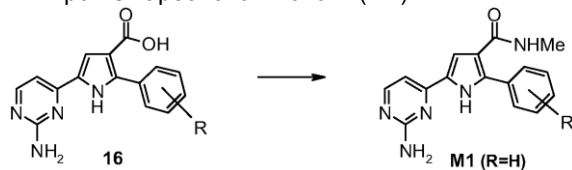
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 3,14-3,21 (м, 4H), 3,74-3,79 (м, 4H), 7,04 (дд, J=8,23, 2,13Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,68Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,33 (т, J=7,93Гц, 1H), 7,71 (д, J=2,56Гц, 1H), 8,23 (д, J=6,71Гц, 2H), 8,73 (д, J=6,95Гц, 2H), 12,34 (ушир.с, 1H), 15,08 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 349 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 106

Амід 2-(4-морфолін-4-ілфеніл)-5-піридин-4-іл-1Н-пірол-3-карбонітової кислоти (A26)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 3,15-3,20 (м, 4H), 3,73-3,79 (м, 4H), 6,82 (ушир.с, 1H), 6,99 (д, J=8,80Гц, 2H), 7,08 (ушир.с, 1H), 7,23 (д, J=2,68Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,80Гц, 2H), 7,68 (д, J=6,35Гц, 2H), 8,49 (д, J=6,35Гц, 2H), 11,63 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 349 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 107  
Метиламід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (M1)

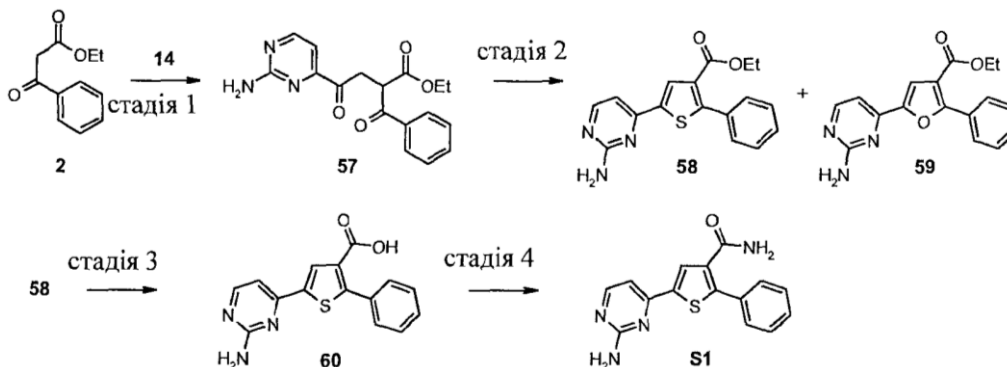


До розчину кислоти 16 (R являє собою H, 20мг, 0,07ммоль) в безводному ДМФА додають CDI (25мг, 2екв.) і суміш перемішують при 45°C протягом 1 години. Після охолодження до кімнатній температурі розчин обробляють 0,5мл 33% MeNH<sub>2</sub> в EtOH. Суміш перемішують протягом ночі, фільтрують і фільтрат виливають у воду. Після екстракції EtOAc (×2) органічний шар концентрують, розчиняють в EtOH і обробляють надлишком 1,25М HCl в MeOH. Додають Et<sub>2</sub>O і жовту кристалічну тверду речовину відділяють фільтруванням, промивають Et<sub>2</sub>O і виділяють. Одержують 8мг (вихід 37%) метиламіду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,70 (д, J=4,63Гц, 3H), 7,36 (д, J=6,58Гц, 1H), 7,39-7,49 (м, 3H), 7,53 (д, J=2,44Гц, 1H), 7,64-7,70 (м, 2H), 7,84 (ушир.с, 3H), 8,02 (ушир.кв., J=4,51Гц, 1H), 8,29 (д, J=6,46Гц, 1H), 12,20 (ушир.с, 1H); ESI (+) MC: m/z 294 (MH<sup>+</sup>).

Вказану вище методику застосовують для синтезу нижченаведених сполук.

Приклад 108  
Ізопропіламід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (M2)



Стадія 1: алкілювання складного кетоефіру (57)

До перемішаного розчину етилового ефіру 3-оксо-3-фенілпропіонової кислоти 2 (2г, 10ммоль) і NaH (1г, 2,5екв., 25ммоль) в сухому ТГФ (200мл) при 0°C додають 1-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-брометанон 14 (3,56г, 1,2екв., 12ммоль). Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 30 хвилин, потім додають ще 14 (0,5екв., 1,48г) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Після видалення розчинника залишок розбавляють в DCM і промивають насиченим розчином солі, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і розчинник видаляють при зниженому тиску, одержуючи етиловий

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,09 (т, J=6,58Гц, 6H), 3,93-4,06 (м, 1H), 6,36 (ушир.с, 2H), 7,04 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,44Гц, 1H), 7,30-7,43 (м, 3H), 7,59-7,67 (м, 3H), 8,21 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,61 (ушир.с, 1H); ESI (+) MC: m/z 322 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 109

Бензиламід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (M3)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 4,37 (д, J=6,10Гц, 2H), 6,37 (ушир.с, 2H), 7,05 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,18-7,44 (м, 9H), 7,64 (д, J=8,30Гц, 2H), 8,21 (д, J=5,24Гц, 1H), 8,48 (т, J=6,10Гц, 1H), 11,70 (ушир.с, 1H); ESI (+) MC: m/z 370 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 110

Циклогексилметиламід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (M4)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 0,79-0,94 (м, 2H), 1,06-1,27 (м, 4H), 1,40-4,52 (м, 1H), 1,57-1,74 (м, 4H), 2,99 (т, J=6,46Гц, 2H), 6,36 (ушир.с, 2H), 7,04 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,44Гц, 1H), 7,29-7,46 (м, 3H), 7,63 (д, J=8,15Гц, 2H), 7,82 (т, J=5,85Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,63 (ушир.с, 1H); ESI (+) MC: m/z 376 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 111

Фенетиламід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (M5)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 2,80 (т, J=7,35Гц, 2H), 3,42 (кв., J=7,35Гц, 2H), 6,37 (ушир.с, 2H), 7,03 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,18-7,42 (м, 9H), 7,60 (д, J=8,30Гц, 2H), 7,98 (т, J=7,35Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,24Гц, 1H), 11,65 (ушир.с, 1H); ESI (+) MC: m/z 384 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 112

Синтез аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-фенілтіофен-3-карбонової кислоти (S1)

ефір 4-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-бензоіл-4-оксомасляної кислоти (3,27г, 97%).

ESI (+) MC: m/z 328 (MH<sup>+</sup>).

Стадія 2: утворення кільця (58+59)

Суміш складного ефіру 57 (3,27г, 10ммоль) і реагенту Лавессона (2,43г, 0,66екв., 6ммоль) в толуолі (100мл) кип'яють із зворотним холодильником в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 4 годин. Після видалення розчинника залишок розчиняють в DCM, фільтрують з елюванням через систему Horizon (гексан/EtOAc, 9:1, потім DCM/MeOH, 98:2). Суміш похідних тіофену і фурану потім знов пропускають через систему Horizon (DCM/MeOH, 99:1), одержуючи як першу фракцію похідне тіофену 58

(250мг) і як другу фракцію похідне фурану 59 (236мг) у вигляді жовтих твердих речовин.

Етиловий ефір 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-фенілтіофен-3-карбонової кислоти (58)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,14 (т, 3H), 4,16 (кв., 2H), 6,73 (м, 2H), 7,20 (д, 1H), 7,53 (м, 5H), 8,18 (с, 1H), 8,30 (д, 1H); ESI (+) MS: m/z 326 (MH<sup>+</sup>).

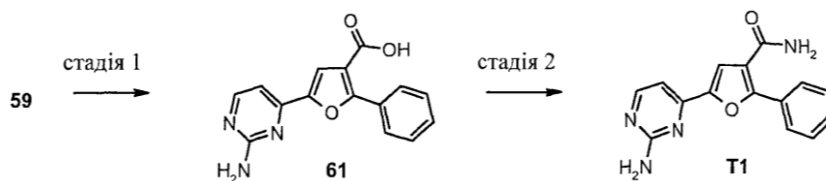
Етиловий ефір 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-фенілфуран-3-карбонової кислоти (59)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,29 (т, 3H), 4,27 (кв., 2H), 6,76 (м, 2H), 7,07 (д, 1H), 7,52 (м, 3H), 8,03 (м, 2H), 8,34 (д, 1H); ESI (+) MS: m/z 310 (MH<sup>+</sup>).

Стадія 3: омилання в карбонову кислоту (60)

До розчину складного ефіру 58 (220мг, 0,68ммоль) в суміші 1:1 H<sub>2</sub>O/EtOH (9мл) додають 4М водний NaOH (10екв.) і суміш перемішують при 100°C протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури розчин підкисляють 2М HCl, одержуючи

5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-фенілтіофен-3-карбонову кислоту у вигляді твердої речовини, яку відділяють фільтруванням, промивають водою і сушать при зниженому тиску (185мг, 90%).



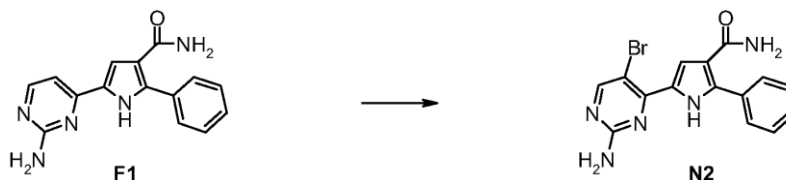
Стадія 1: омилання в карбонову кислоту (61)

До розчину складного ефіру 59 (221мг, 0,71ммоль) в суміші 1:1 H<sub>2</sub>O/EtOH (9мл) додають 4М водний NaOH (10екв.) і реакційну суміш перемішують при 100°C протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури розчин підкисляють 2М HCl, одержуючи 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-фенілфуран-3-карбонову кислоту у вигляді білої твердої речовини, яку відділяють фільтруванням, промивають водою і сушать при зниженому тиску (вихід кількісний).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,75 (д, 2H), 7,06 (д, 1H), 7,51 (м, 3H), 8,0 (д, 2H), 8,33 (д, 1H); ESI (+) MS: m/z 280 [M-H].

Стадія 2: конденсація для одержання аміду (T1)

До суміші кислоти 61 (172мг, 0,61ммоль) і DIEA (213мкл, 1,22ммоль) в сухому ТГФ (4мл) при



До аміду F1 (280мг, 1ммоль) в ДМФА (2мл) додають NBS (180мг, 1ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш вливають у перемішувану воду, осад відділяють фільтруванням, ретельно проми-

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 7,28 (д, 1H), 7,43-7,58 (м, 5H), 8,25 (с, 1H), 8,31 (д, 1H); ESI (+) MS: m/z 296 [M-H].

Стадія 4: конденсація для одержання аміду (S1)

До суміші кислоти 60 (185мг, 0,62ммоль) і DIEA (218мкл, 1,26ммоль, 2екв.) в сухому ТГФ (4мл) при 0°C додають EDCI (141,7мг, 0,93ммоль) і НОВТ·NH<sub>3</sub> (141,5мг, 0,93ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Після випарювання розчинника залишок розчиняють в DCM і промивають водою. Органічні шари сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрують і одержану тверду речовину очищають повторним осадженням сумішшю DCM/гексан, одержуючи амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-фенілтіофен-3-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини (87мг, 48%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,69 (ушир.с, 2H), 7,10 (д, 1H), 7,38-7,44 (м, 5H), 7,56 (д, 2H), 7,71 (ушир.с, 1H), 8,29 (д, 1H); ESI (+) MS: m/z 297 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 113

Синтез аміду 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-фенілфуран-3-карбонової кислоти (T1)

0°C додають EDCI (139,6мг, 0,92ммоль) і НОВТ·NH<sub>3</sub> (140мг, 0,92ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Після випарювання розчинника залишок розчиняють в DCM і промивають водою. Водну фазу екстрагують EtOAc, органічний шар сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують, одержуючи амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-фенілфуран-3-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини (80мг, 48%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,69 (ушир.с, 2H), 7,01 (д, 1H), 7,41-7,48 (м, 4H), 7,53 (с, 1H), 7,92 (ушир.с, 1H), 8,05 (д, 2H), 8,33 (д, 1H); ESI (+) MS: m/z 281 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 114

Амід 5-(2-аміно-5-бромпіримідин-4-іл)-2-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (N2)

вають і сушать. Одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (270мг, 75%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 6,65 (с, 2H), 6,89 (с, 1H), 7,23-7,46 (м, 4H), 7,64-7,68 (м, 2H),

7,64 (д,  $J=2,68$ Гц, 1H), 7,64 (д,  $J=2,68$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 11,27 (с, 1H); ESI (+) МС:  $m/z$  358 ( $MH^+$ ).

Вказану вище методику застосовують для синтезу, з F4, нижченаведеної сполуки.

#### Приклад 115

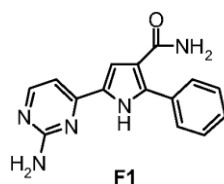
Амід 5-(2-аміно-5-бромпіримідин-4-іл)-2-(2-фторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (N8)

$^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ /400МГц)  $\delta$  м.ч. 6,60 (ушир.с, 2H), 6,80 (ушир.с, 1H), 7,18-7,30 (м, 2H), 7,31-7,56 (м, 3H), 7,71 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 11,55 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС:  $m/z$  377 ( $MH^+$ ).

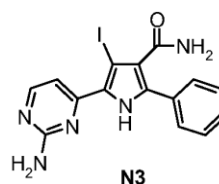
Вказану вище методику застосовують для синтезу, з F1, нижченаведеної сполуки із застосуванням N-хлорсукциніміду як галогенуючого агента в ДМФА при 100°C протягом 20 годин (вихід 72%).

#### Приклад 116

Амід 5-(2-аміно-5-хлорпіримідин-4-іл)-2-феніл-



F1



N3

До амиду F1 (140мг, 0,5ммоль) в ДМФА (1мл) додають NIS (110мг, 0,5ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш виливають у перемішувачу воду, осад відділяють фільтруванням, ретельно промивають і сушать. Одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді зеленуватої твердої речовини (145мг, 72%).

1H-пірол-3-карбонової кислоти (N1)

$^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ /400МГц)  $\delta$  м.ч. 6,62 (с, 2H), 6,88 (с, 1H), 7,31-7,46 (м, 4H), 7,58 (д,  $J=2,68$ Гц, 1H), 7,58 (д,  $J=2,68$ Гц, 1H), 7,64-7,69 (м, 2H), 8,27 (с, 1H), 11,27 (с, 1H); ESI (+) МС:  $m/z$  314 ( $MH^+$ ).

Вказану вище методику застосовують для синтезу, з F4, нижченаведеної сполуки.

#### Приклад 117

Амід 5-(2-аміно-5-хлорпіримідин-4-іл)-2-(2-фторфеніл)-1H-пірол-3-карбонової кислоти (N7)

$^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ /400МГц)  $\delta$  м.ч. 6,58 (ушир.с, 2H), 6,81 (ушир.с, 1H), 7,19-7,31 (м, 2H), 7,36-7,59 (м, 3H), 7,67 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 11,60 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС:  $m/z$  332 ( $MH^+$ ).

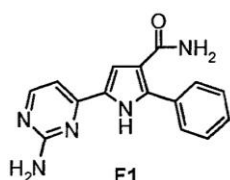
#### Приклад 118

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-4-йод-2-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (N3)

$^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ /400МГц)  $\delta$  м.ч. 6,57 (с, 2H), 7,31-7,37 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,40-7,47 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,62-7,68 (м, 2H), 8,31 (д,  $J=5,37$ Гц, 1H), 11,74 (с, 1H); ESI (+) МС:  $m/z$  406 ( $MH^+$ ).

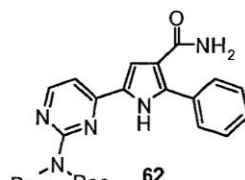
#### Приклад 119

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-4-хлор-2-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (Z1)



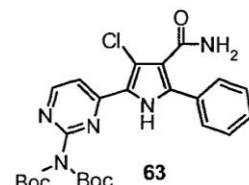
F1

стадія 1



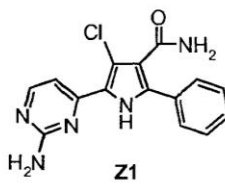
62

стадія 2



63

стадія 3



Z1

Стадія 1: захист амінопіримідину (62)

Розчин амиду F1 (850мг, 3ммоль),  $(Boc)_2O$  (1,7г, 8ммоль) і DMAP (50мг) в ТГФ (20мл) і ДМФА (1мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 48 годин. Суміш виливають у воду і осад відділяють фільтруванням. Його розчиняють в етилацетаті, промивають водою, сушать ( $Na_2SO_4$ ) і концентрують. Залишок, що складається з суміші моно-, ди- і три-Вос-похідних, очищають флеш-хроматографією (EtOAc/н-гексан, 9:1), одержуючи ди-Вос-похідне 62 (14%).

ESI (+) МС:  $m/z$  480 ( $MH^+$ ).

Стадія 2: хлорування кільця піролу (63)

Розчин амиду 62 (165мг, 0,34ммоль) і N-хлорсукциніміду (46мг, 0,34ммоль) в ДМФА (1мл) перемішують при 100°C протягом 2 годин. Після

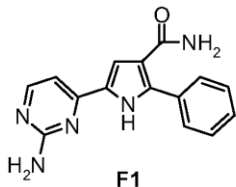
охолодження суміш виливають у перемішувачу воду, екстрагують етилацетатом, промивають водою, сушать ( $Na_2SO_4$ ) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією (EtOAc/н-гексан, 5:1), одержуючи 63 (80мг, 45%).

ESI (+) МС:  $m/z$  514 ( $MH^+$ ).

Стадія 3: зняття захисту амінопіримідину (Z1)

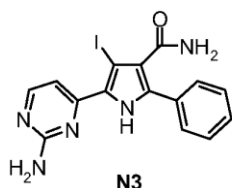
До розчину 63 (80мг, 0,156ммоль) в MeOH (1мл) додають 4н. HCl в діоксані (3мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин і потім при 50°C протягом 1 години. Після концентрування при перемішуванні додають діетиловий ефір і суміш перемішують протягом 30 хвилин. Осад відділяють фільтруванням, промивають діетиловим ефіром і сушать. Одержують вказану в заголовку сполуку (45мг, 82%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ /400МГц)  $\delta$  м.ч. 6,47 (ушир.с, 2H), 7,15 (д,  $J=5,24$ Гц, 1H), 7,35 (т,  $J=8,50$ Гц, 1H), 7,39-7,45 (м, 3H), 7,60 (ушир.с, 1H), 7,64 (д,  $J=8,54$ Гц, 2H), 8,29 (д,  $J=5,24$ Гц, 1H), 11,64 (ушир.с, 1H); ESI (+) MC:  $m/z$  314 ( $\text{MH}^+$ ).



До аміду F1 (140мг, 0,5ммоль) в ДМФА (1,5мл) додають NBS (180мг, 1ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш виливають у перемішувачу воду, осад відділяють фільтруванням, ретельно промивають і сушать. Одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді оранжевої твердої речовини (195мг, 90%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ /400МГц)  $\delta$  м.ч. 6,96 (с, 2H), 7,28-7,34 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,38-7,45 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,56-7,63 (м, 2H), 8,46 (с, 1H), 12,01 (с, 1H); ESI (+) MC:  $m/z$  438 ( $\text{MH}^+$ ).

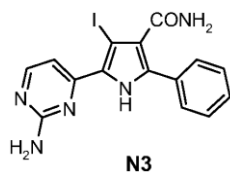


До аміду N3 (120мг, 0,3ммоль) в ДМФА (1,5мл) додають NBS (60мг, 0,34ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш виливають у перемішувачу воду, осад відділяють фільтруванням, ретельно промивають і сушать. Одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді оранжевої твердої речовини (83%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ /400МГц)  $\delta$  м.ч. 6,95 (с, 2H), 7,24-7,34 (м, 2H), 7,36-7,46 (м, 3H), 7,55-7,61 (м, 2H), 8,45 (с, 1H), 12,01 (с, 1H); ESI (+) MC:  $m/z$  485 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Приклад 123

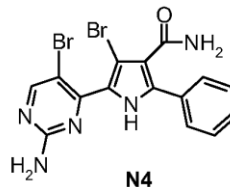
Амід 5-(2-аміно-5-бромпіримідин-4-іл)-4-йод-2-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (N6)



До перемішаного розчину N3 (50мг, 0,125ммоль) в діоксані (5мл) і ДМФА (0,5мл) додають 2,6-диметил-4-трет-бутилфенол (5мг), палладійтетракис (5мг) і трибутилвінілстанан

#### Приклад 120

Амід 5-(2-аміно-5-бромпіримідин-4-іл)-4-бром-2-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (N4)



Вказану вище методику застосовують для синтезу, з F1, вказаної нижче сполуки із застосуванням N-йодсукциніміду як галогенуючого агента.

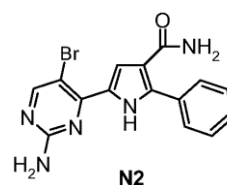
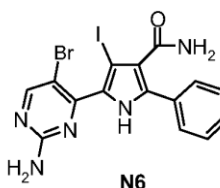
#### Приклад 121

Амід 5-(2-аміно-5-йодпіримідин-4-іл)-4-йод-2-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (N5)

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ /400МГц)  $\delta$  м.ч. 6,91 (ушир.с, 2H), 7,25-7,33 (м, 1H), 7,35 (ушир.с, 2H), 7,38-7,46 (м, 2H), 7,59 (д,  $J=8,30$ Гц, 2H), 8,57 (с, 1H), 11,96 (с, 1H); ESI (+) MC:  $m/z$  532 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Приклад 122

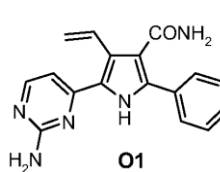
Амід 5-(2-аміно-5-бромпіримідин-4-іл)-4-йод-2-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (N6)



До аміду N2 (243мг, 0,68ммоль) в ДМФА (1,5мл) додають NIS (160мг, 0,71ммоль) і суміш перемішують при 50°C протягом 4 годин, потім протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають у перемішувачу воду, осад відділяють фільтруванням, ретельно промивають і сушать. Одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді оранжевої твердої речовини (270мг, 82%).

#### Приклад 124

Амід 5-(2-амінопіримідин-4-іл)-2-феніл-4-вініл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (O1)



(145мкл). Суміш нагрівають при 110°C протягом 8 годин, охолоджують і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (DCM/MeOH, 20:1), одержуючи вказану в заголовку

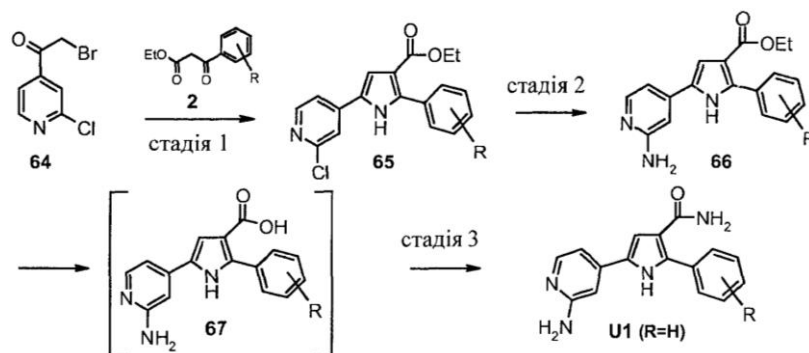
сполуку у вигляді ясно-жовтої твердої речовини (вихід 24%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 5,15 (дд, J=11,58, 2,07Гц, 1H), 5,64 (дд, J=11,58, 1,95Гц, 1H), 6,49 (ушир.с, 2H), 6,97 (д, J=5,24Гц, 1H), 7,28-7,37 (м, 2H), 7,40-7,57 (м, 3H), 7,61-7,71 (м, 3H), 8,23 (д,

J=5,24Гц, 1H), 11,40 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 306 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 125

Амід 5-(2-амінопіридин-4-іл)-2-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (U1)



Стадія 1: утворення кільця піролу (65)

До розчину складного кетоефіру 2 (350мг, 2ммоль) в ТГФ (45мл) при 0°C додають NaH (180мг, 4,5ммоль) і суміш перемішують протягом 20 хвилин при 0°C. Додають гідрохлорид бромкетону 64 (635мг, 2ммоль) і реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 2 годин, потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після видалення розчинника додають абсолютний етанол (25мл) і ацетат амонію (500мг, 6,5ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. Розчинник видаляють і залишок розчиняють в етилацетаті і воді. Органічну фазу сушать і завантажують в колонку для флеш-хроматографії (елюент: DCM/MeOH, 95:5). Одержують етиловий ефір 5-(2-хлорпіридин-4-іл)-2-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (340мг, 50%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 1,19 (т, J=7,07Гц, 3H), 4,14 (кв., J=7,07Гц, 2H), 7,38-7,52 (м, 4H), 7,62-7,68 (м, 2H), 7,80 (д, J=5,37, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,33 (д, J=5,37Гц, 1H), 12,37 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 327 (МН<sup>+</sup>).

Стадія 2: амінування кільця піридину (66)

Суміш складного ефіру 65 (120мг, 0,37ммоль), трет-бутилкарбамату (215мг, 1,84ммоль), ксантифосу (16мг, 0,028ммоль), діацетату паладію (4,1мг, 0,0183ммоль) і карбонату цезію (240мг, 0,73ммоль) в діоксані (3мл) перемішують при 140°C в мікрохвильовому пристрої протягом 20 хвилин. Сирий продукт розчиняють в метанолі, фільтрують через целіт, обробляють етилацетатом і водою, сушать і концентрують. Залишок

очищують флеш-хроматографією (елюент: DCM/EtOAc, 95:5). Одержують етиловий ефір 5-(2-амінопіридин-4-іл)-2-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти (45мг, 40%). ESI (+) МС: m/z 308 (МН<sup>+</sup>).

Стадія 3: конденсація для одержання амідів (U1)

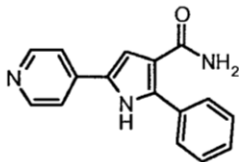
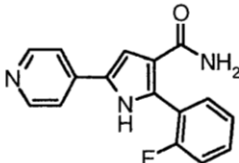
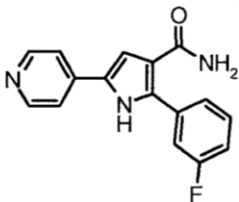
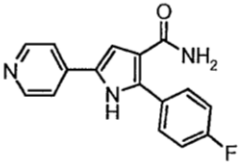
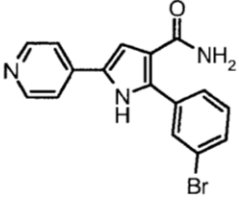
Розчин складного ефіру 66 (42мг, 0,15ммоль) в етанолі (0,5мл) і 4н. NaOH (0,5мл) нагрівають при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш підкисляють оцтовою кислотою і упарюють при зниженому тиску. Залишок, неочищену кислоту 67, розчиняють в ДМФА (2мл) і обробляють НОВТ-NH<sub>3</sub> (42мг, 0,27ммоль), EDCI (52мг, 0,27ммоль) і DIPEA (0,12мл) протягом 3 днів при кімнатній температурі (ще два додавання такої ж кількості реагентів через один і два дні). Після концентрування і обробки водної частини етилацетатом залишок очищують флеш-хроматографією з оберненою фазою на системі Waters Fraction Lynx (дивіться загальні методи). Одержують вказану в заголовку сполуку (33мг, 80%).

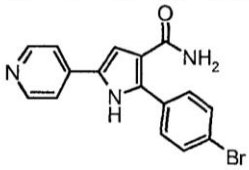
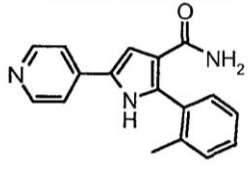
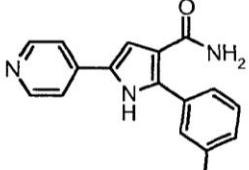
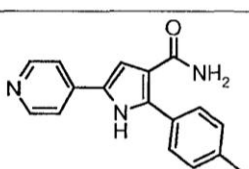
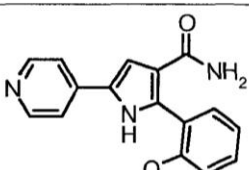
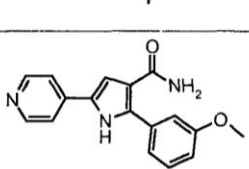
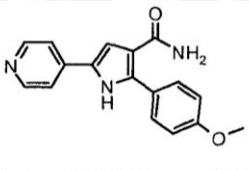
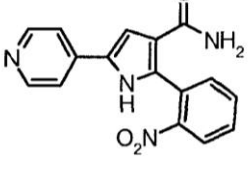
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>/400МГц) δ м.ч. 5,81 (ушир.с, 2H), 6,74 (с, 1H), 6,81 (ушир.с, 1H), 6,88 (д, J=5,78Гц, 1H), 7,02 (д, J=2,68Гц, 1H), 7,25 (ушир.с, 1H), 7,31-7,46 (м, 3H), 7,65 (д, J=8,17Гц, 2H), 7,90 (д, J=5,78Гц, 1H), 11,64 (ушир.с, 1H); ESI (+) МС: m/z 308 (МН<sup>+</sup>).

Вибрані сполуки формули (I), одержані способами, описаними в прикладах, перераховані в таблиці X. В таблиці показані дані характеристики (обчислені і знайдені дані HRMS) і структури, в яких не показані атоми водню і вуглецю.

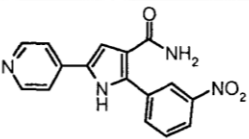
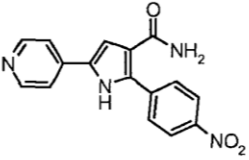
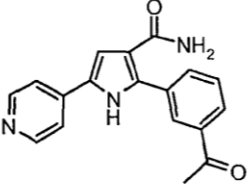
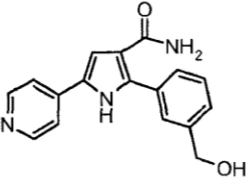
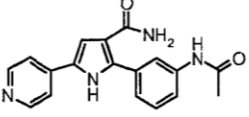
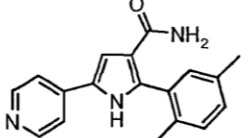
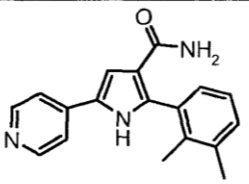
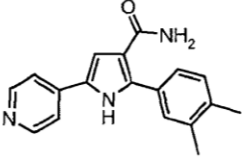
Таблиця X

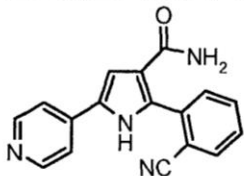
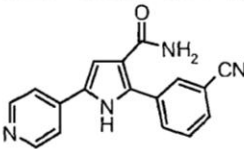
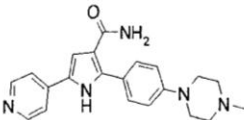
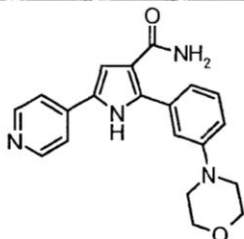
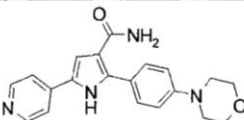
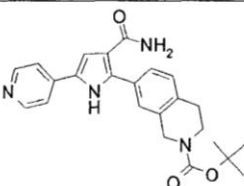
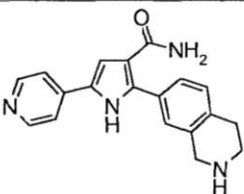
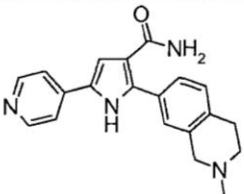
## Структури і дані для вибраних сполук формули I

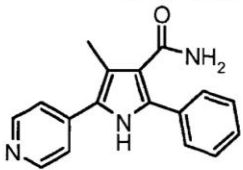
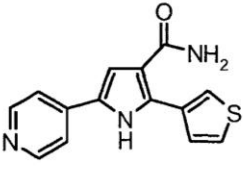
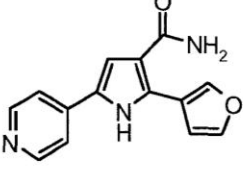
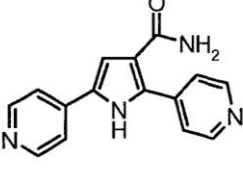
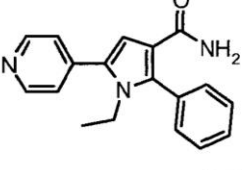
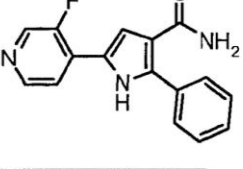
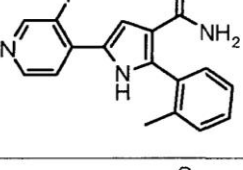
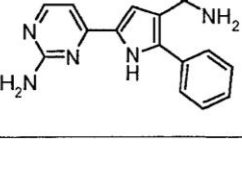
№ сполуки	Структура	М+Н (обчислено)	М+Н (знайдено)
A1		264,1131	264,1127
A2		282,1037	282,1045
A3		282,1037	282,1046
A4		282,1037	282,1049
A5		342,0236	342,0233

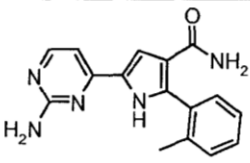
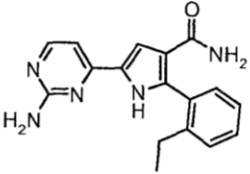
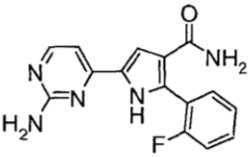
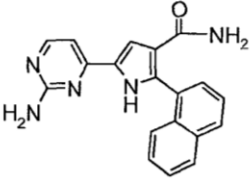
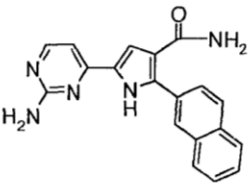
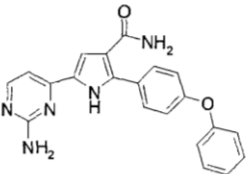
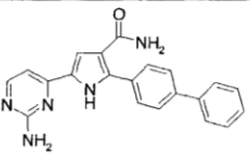
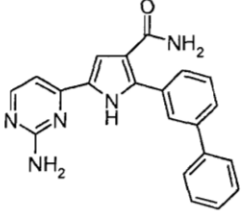
A6		342,0236	342,0240
A7		278,1288	278,1276
A8		278,1288	278,1300
A9		278,1288	278,1279
A10		294,1237	294,1223
A11		294,1237	294,1237
A12		294,1237	294,1244
A13		309,0982	309,0980

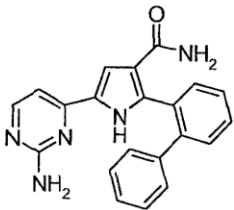
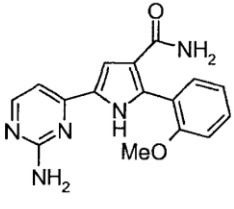
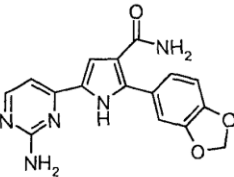
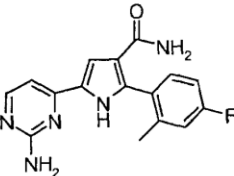
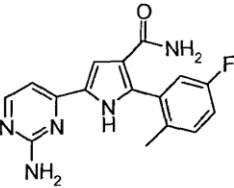
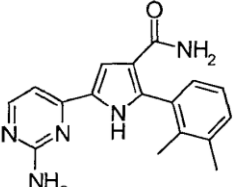
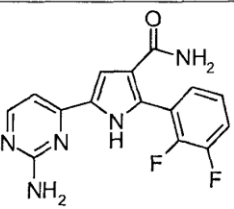


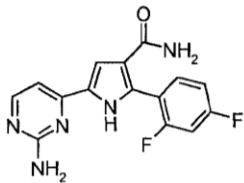
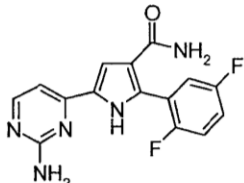
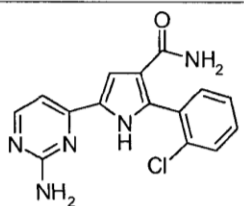
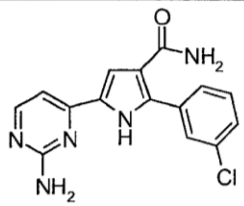
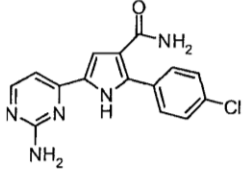
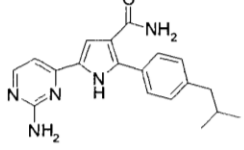
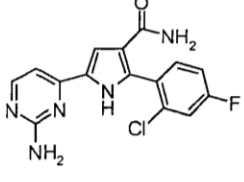
A14		309,0982	309,0980
A15		309,0982	309,0981
A16		306,1237	306,1223
A17		294,1237	294,1227
A18		321,1346	321,1341
A19		292,1444	292,1433
A20		292,1444	292,1430
A21		292,1444	292,1433

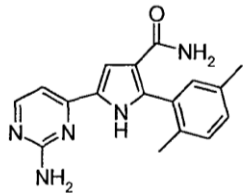
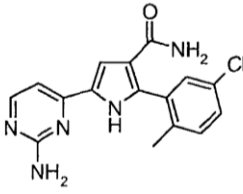
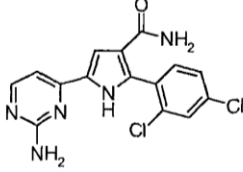
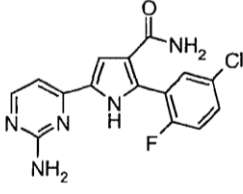
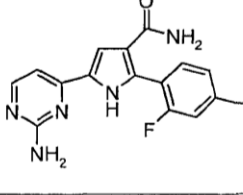
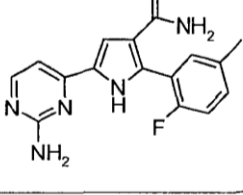
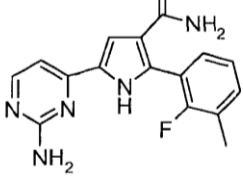
A22		289,1084	289,1075
A23		289,1084	289,1072
A24		362,1975	362,1977
A25		349,1659	349,1672
A26		349,1659	349,1667
A27		419,2078	419,2072
A28		319,1553	319,1552
A29		333,1710	333,1698

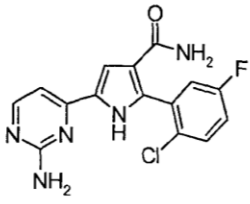
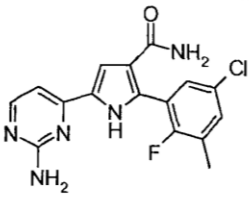
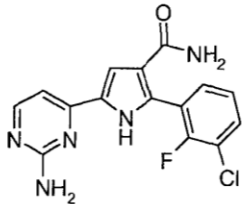
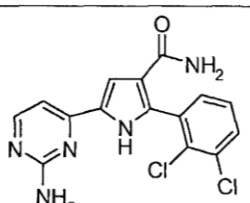
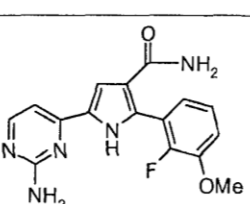
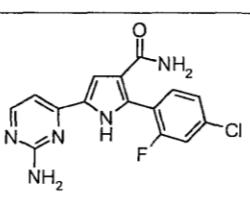
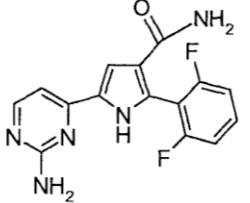
B1		278,1288	278,1280
C1		270,0696	270,0698
C2		254,0924	254,0912
C3		265,1084	265,1078
D1		292,1444	292,1444
E1		282,1037	282,1039
E2		296,1194	296,1191
F1		280,1193	280,1194

<b>F2</b>		294,1349	294,1341
<b>F3</b>		308,1506	308,1511
<b>F4</b>		298,1099	298,1092
<b>F5</b>		330,1349	330,1359
<b>F6</b>		330,1349	330,1350
<b>F7</b>		372,1455	372,1465
<b>F8</b>		356,1506	356,1503
<b>F9</b>		356,1506	356,1521

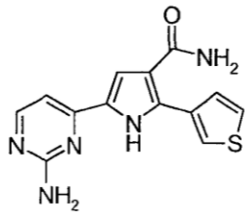
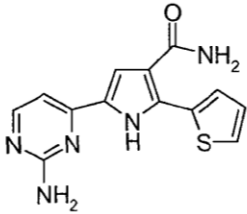
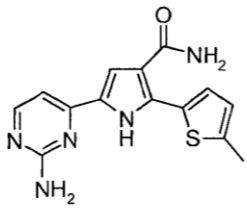
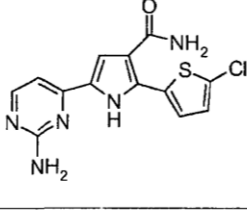
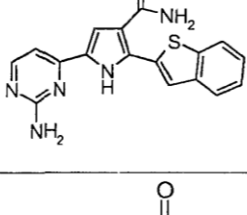
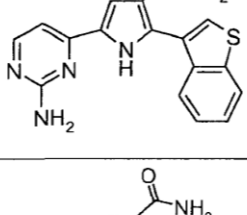
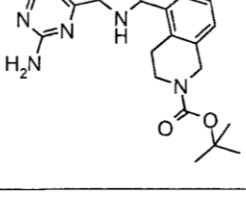
<b>F10</b>		356,1506	356,1507
<b>F11</b>		310,1298	310,1299
<b>F12</b>		324,1091	324,1094
<b>F13</b>		312,1255	312,1258
<b>F14</b>		312,1255	312,1255
<b>F15</b>		308,1506	308,1507
<b>F16</b>		316,1004	316,1007

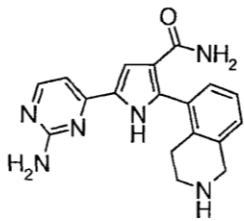
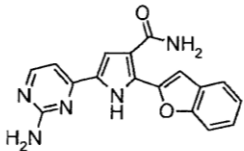
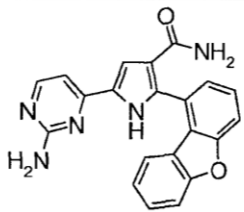
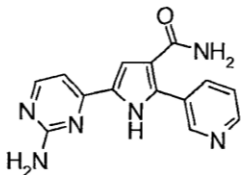
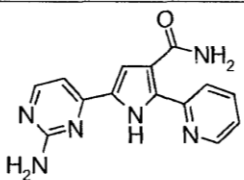
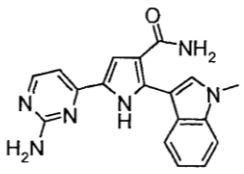
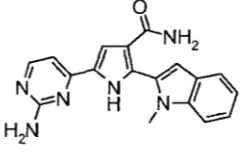
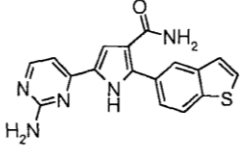
<b>F17</b>		316,1005	316,1014
<b>F18</b>		316,1005	316,1002
<b>F19</b>		314,0803	314,0804
<b>F20</b>		314,0803	314,0815
<b>F21</b>		314,0803	314,0810
<b>F22</b>		336,1819	336,1826
<b>F23</b>		332,0709	332,0713

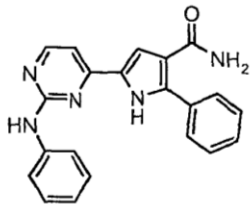
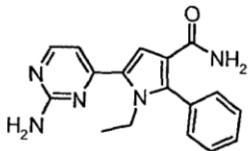
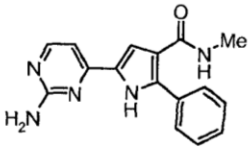
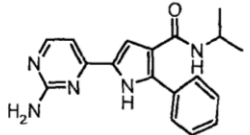
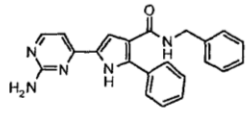
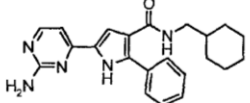
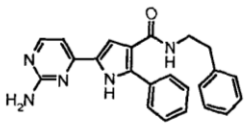
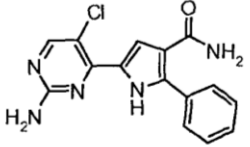
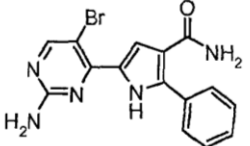
<b>F24</b>		308,1506	308,1507
<b>F25</b>		328,0960	328,0950
<b>F26</b>		348,0414	348,0431
<b>F27</b>		332,0709	332,0704
<b>F28</b>		312,1255	312,1255
<b>F29</b>		312,1255	312,1256
<b>F30</b>		312,1255	312,1249

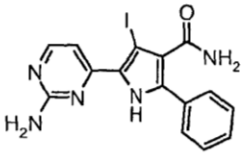
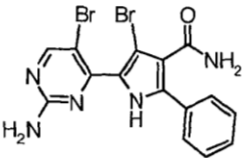
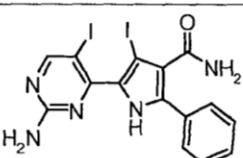
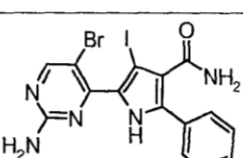
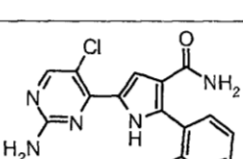
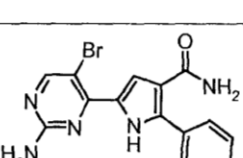
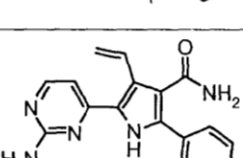
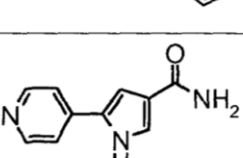
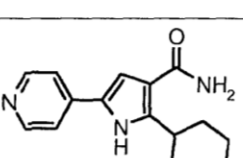
<b>F31</b>		332,0709	332,0696
<b>F32</b>		346,0866	346,0859
<b>F33</b>		332,0709	332,0717
<b>F34</b>		348,0414	348,0415
<b>F35</b>		328,1205	328,1203
<b>F36</b>		332,0709	332,0709
<b>F37</b>		316,1005	316,1000

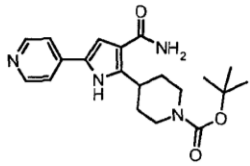
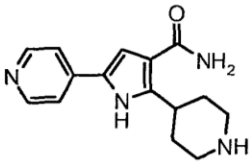
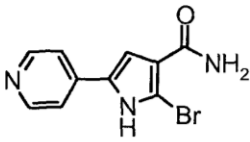
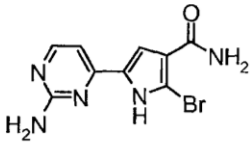
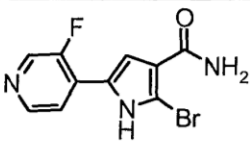
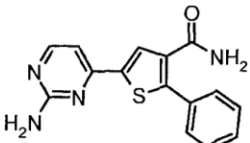
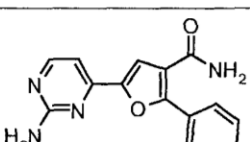
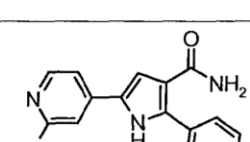
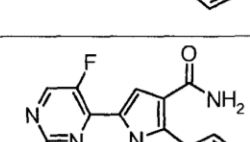


<b>G1</b>		286,0757	286,0756
<b>G2</b>		286,0757	286,0765
<b>G3</b>		300,0914	300,0911
<b>G4</b>		320,0367	320,0355
<b>G5</b>		336,0914	336,0908
<b>G6</b>		336,0914	336,0919
<b>G7</b>		435,2139	435,2141

<b>G8</b>		335,1615	335,1621
<b>G9</b>		320,1142	320,1142
<b>G10</b>		370,1298	370,1304
<b>G11</b>		281,1145	281,1143
<b>G12</b>		281,1145	281,1141
<b>G13</b>		333,1458	333,1463
<b>G14</b>		333,1458	333,1473
<b>G15</b>		336,0914	336,0922

<b>H1</b>		356,1506	356,1518
<b>L1</b>		308,1506	308,1504
<b>M1</b>		294,1349	294,1335
<b>M2</b>		322,1662	322,1667
<b>M3</b>		370,1662	370,1668
<b>M4</b>		376,2132	376,2142
<b>M5</b>		384,1819	384,1806
<b>N1</b>		314,0803	314,0800
<b>N2</b>		358,0298	358,0302

N3		406,0159	406,0143
N4		435,9403	435,9396
N5		531,9126	531,9113
N6		483,9264	483,9260
N7		332,0709	332,0710
N8		376,0204	376,0206
O1		306,1349	306,1363
P1		188,0818	188,0822
Q1		270,1601	270,1602

Q2		371,2078	371,2083
Q3		271,1553	271,1548
R1		265,9923	265,9935
R2		281,9985	281,9981
R3		283,9829	283,9832
S1		297,0805	297,0804
T1		281,1033	281,1023
U1		279,1240	279,1248
V1		298,1099	298,1100

