

5

10

15

Заявка № 200802332

Заявители Новартис АГ, СН и др.

## ПИРРОЛОПИРИМИДИНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

20

### Уровень техники

В последние годы поиску новых терапевтических средств значительно способствовало лучшее изучение структуры ферментов и других биомолекул, связанных с заболеваниями. Одним важным классом ферментов, оказавшимся объектом многочисленных исследований, являются протеинкиназы.

25

Протеинкиназы представляют собой большую группу структурно родственных ферментов, которые обеспечивают регулирование различных процессов передачи сигналов в клетке. (Hardie, G. and Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, Calif.: 1995). Ввиду сохранения своей структуры и каталитического действия, предполагается, что протеинкиназы образовались из общего анцестрального гена. Почти все киназы включают сходный, содержащий 250-300 аминокислот каталитической домен. Киназы можно разделить на группы в соответствии с субстратами, которых они фосфорилируют (например, протениртирозин, протеинсерин/треонин, липиды и т.

30

п.). Идентифицированы группы последовательностей, которые обычно соответствуют каждой из этих групп киназ (см., например, Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596; Knighton et al., Science 1991, 253, 407-414; Hiles et al., Cell 1992, 70, 419-429; Kunz et al., Cell 1993, 73, 585-596; Garcia-Bustos et al., EMBO J. 1994, 13, 2352-2361).

Обычно протеинкиназы опосредуют внутриклеточные сигналы путем воздействия на перенос фосфорильных групп от нуклеозидтрифосфата к акцепторному белку, который участвует в пути передачи сигнала. Эти акты фосфорилирования выступают в качестве молекулярных переключателей, которые могут модулировать или регулировать биологические функции целевого белка. Эти акты фосфорилирования в конечном счете инициируются в ответ на различные внутриклеточные и другие воздействия. Примеры таких воздействий включают сигналы вызванных окружающей средой и химических стрессов (например, осмотического шока, теплового шока, ультрафиолетового излучения, бактериального эндотоксина и  $H_2O_2$ ), цитокинов (например, интерлейкина-1 (IL-1) и фактора  $\alpha$  некроза опухоли (TNF- $\alpha$ )) и факторов роста (например, колониеобразующего гранулоцитарно-моноцитарно-макрофагального фактора (GM-CSF) и фактора роста фибробластов (FGF)). Внеклеточные воздействия могут влиять на один или большее количество клеточных ответов, связанных с ростом, миграцией, дифференциацией клеток, секрецией гормонов, активацией факторов транскрипции, сокращением мышц, метаболизмом глюкозы, регулированием синтеза белка и регулирования клеточного цикла.

Многие заболевания связаны с аномальными ответами клеток, вызванными опосредуемыми протеинкиназой проявлениями, описанными выше. Эти заболевания включают, но не ограничиваются только ими, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, заболевания кости, метаболические заболевания, неврологические и нейродегенеративные заболевания, рак, сердечно-сосудистые заболевания, аллергии и астму, болезнь Альцгеймера, и связанные с гормонами заболевания. В связи с этим в медицинской химии предпринимались значительные усилия по поиску ингибиторов протеинкиназы, которые эффективны в качестве лекарственных средств.

Киназы Janus (JAK) представляют собой группу тирозинкиназ, включающую JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Киназы JAK играют критически

важную роль в передаче сигналов цитокинов. Расположенные в прямом направлении субстраты киназ группы JAK включают белки, передающие сигналы, и белки, активирующие транскрипцию (STAT). Передача сигналов JAK/STAT участвует в опосредовании многих аномальных иммунных ответов, таких как аллергии, астма, аутоиммунные заболевания, такие как отторжение трансплантата, ревматоидный артрит, боковой амиотрофический склероз и рассеянный склероз, а также в солидных злокачественных заболеваниях и злокачественных заболеваниях крови, таких как лейкозы и лимфомы.

5

10

Фармацевтическое воздействие на путь JAK/STAT освещено в обзоре [Frank Mol. Med. 5: 432-456 (1999) & Seidel, et al, Oncogene 19: 2645-2656 (2000)].

15

JAK1, JAK2, и TYK2 экспрессируются повсеместно, тогда как JAK3 экспрессируется преимущественно в гематopoэтических клетках. JAK3 связываются только с гамма-цепью общего цитокинового рецептора ( $\gamma_c$ ) и активируются с помощью IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, и IL-15. В действительности, показано, что пролиферация и жизнеспособность мастоцитов мышей, индуцированная с помощью IL-4 и IL-9, зависит от передачи сигналов JAK3- и  $\gamma_c$  [Suzuki et al, Blood 96: 2172-2180 (2000)].

20

Сшивка высокоаффинных рецепторов иммуноглобулина (Ig) E сенсibilизированных мастоцитов приводит к высвобождению противовоспалительных медиаторов, включая целый ряд вазоактивных цитокинов, что приводит к острым аллергическим реакциям или немедленным (типа I) реакциям гиперчувствительности [Gordon et al, Nature 346: 274-276 (1990) & Galli, N. Engl. J. Med., 328: 257-265 (1993)]. С помощью исследований *in vitro* и *in vivo* установлена критически важная роль JAK3 для ответов

25

опосредуемых рецептором IgE мастоцитов [Malaviya, et al, Biochem. Biophys. Res. Commun. 257: 807-813 (1999)]. Кроме того, обнаружено предупреждение реакций гиперчувствительности типа I, включая анафилаксию, опосредуемое активацией мастоцитов путем ингибирования JAK3 [Malaviya et al, J. Biol. Chem. 274:27028-27038 (1999)].

30

Также показано, что группа тирозинкиназ JAK участвует в подавлении иммунного ответа и приживлении аллотрансплантата [Kirken, Transpl. Proc. 33: 3268-3270 (2001)], ревматоидном артрите [Muller-Ladner, et al., J. Immunol. 164: 3894-3901 (2000)], наследственном боковом амиотрофическом склерозе [Trieu, et

al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 267: 22-25 (2000)] и лейкозе [Sudbeck, et al., *Clin. Cancer Res.* 5: 1569-1582 (1999)].

Инициирование, прогрессирование и завершение клеточного цикла у млекопитающих регулируется различными комплексами циклин-зависимой киназы (CDK), которые являются критически важными для роста клеток. Эти комплексы включают по меньшей мере каталитическую (сама CDK) и регуляторную (циклин) субъединицы. Некоторые из комплексов, наиболее важных для регуляции клеточного цикла, включают циклин А (CDK1, также обозначаемый, как *cdc2* и CDK2), циклин В1-В3 (CDK1) и циклин D1-D3 (CDK2, CDK4, CDK5, CDK6), циклин Е (CDK2). Каждый из этих комплексов участвует в конкретной фазе клеточного цикла. Однако не все представители группы CDK участвуют только в регулировании клеточного цикла. Так CDK 7, 8, и 9 участвуют в регуляции транскрипции и CDK5 участвует в нейронной и секреторной функции клетки.

Активность CDK регулируется после трансляции с помощью временных ассоциаций с другими белками и с помощью изменения их положения в клетке. Развитие опухоли тесно связано с генетическим изменением и нарушением регуляции CDK и их регуляторов и это показывает, что ингибиторы CDK могут быть полезными противораковыми лекарственными средствами. И действительно, полученные ранее результаты показывают, что изменившиеся и нормальные клетки различаются по их потребности, например, в циклине А/CDK2, и что можно разработать новые противоопухолевые средства, не проявляющие обычной токсичности по отношению к реципиенту, наблюдающейся у обычных цитотоксичных и цитостатических лекарственных средств. Хотя ингибирование связанных с клеточным циклом CDK прямо относится, например, к применению в онкологии, к ней может не относиться ингибирование CDK, регулирующих РНК-полимеразу. С другой стороны, ингибирование функции CDK9/циклин Т недавно было связано с предупреждением репликации ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) и исследование новых биологических характеристик CDK продолжает способствовать появлению новых терапевтических показаний для ингибиторов CDK (Sausville, E. A. *Trends Molec. Med.* 2002, 8, S32-S37).

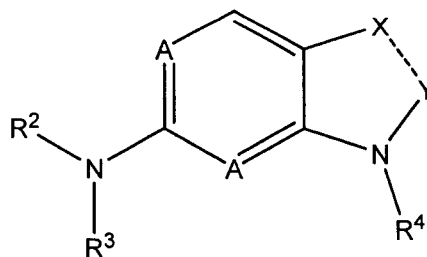
Функцией CDK является фосфорилирование и тем самым активация или дезактивация некоторых белков, включая например, белки ретинобластомы, ламины, гистон H1 и компоненты митотического веретена. Каталитическая стадия, опосредуемая с помощью CDK, включает реакции переноса

5 фосфорсодержащих групп от АТФ (аденозинтрифосфат) к макромолекулярному ферменту субстрата. Обнаружено, что некоторые группы соединений (обзор приведен, например, в публикации Fischer, P. M. Curr. Opin. Drug Discovery Dev. 2001, 4, 623-634) обладают антипролиферативной способностью вследствие CDK-специфического антагонизма к АТФ.

10 Таким образом, постоянно необходимо проводить поиск новых лекарственных средств для лечения заболеваний людей. В соответствии с этим необходимы новые ингибиторы протеинкиназ, таких как Jak1, Jak2 и Jak3, а также CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 и CDK9.

Краткое изложение сущности изобретения

15 Необходимы новые средства и методики лечения нарушений, связанных с протеинкиназой. Также необходимы новые соединения, применимые для устранения, предупреждения или облегчения одного или большего количества симптомов рака, отторжения трансплантатов и аутоиммунных заболеваний. Кроме того, необходимы способы модулирования активности протеинкиназ, таких как Jak1, Jak2 и Jak3, а также CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 и CDK9, с использованием соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Одним объектом настоящего изобретения является соединение формулы I:



I.

25

В одном объекте настоящего изобретения протеинкиназа представляет собой протеинтирозинкиназу. В одном варианте осуществления протеинкиназа выбрана из группы, включающей abl, ATK, ber-abl, Blk, Brk, Btk, c-fms, e-kit, c-met, c-src, CDK, cRaf1, CSFIR, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes,

FGFR1, 25 FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK, Gst-Flkl, Hck, Her-2, Her-4, IGF- IR, INS-R, Jak, JNK, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PANKER, PDGFR, PLK, PKC, PYK2, Raf, Rho, ros, SRC, t'eII t'e2, TRK, TYK2, UL97, VEGFR, Yes, и Zap70. В другом варианте осуществления протеинкиназа  
5 выбрана из группы, включающей CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 и CDK9. В еще одном варианте осуществления протеинкиназа выбрана из группы, включающей Jak1, Jak2 и Jak3. В еще одном варианте осуществления протеинкиназа выбрана из группы, включающей Jak3 и CDK4.

10 В другом объекте настоящего изобретения протеинкиназа находится в культуре клеток. В еще одном объекте протеинкиназа находится в млекопитающем.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения нарушения, связанного с протеинкиназой, который включает введение  
15 нуждающемуся в нем субъекту фармацевтически приемлемого количества соединения формулы I, так что подвергается лечению нарушение, связанное с протеинкиназой. В одном варианте осуществления протеинкиназа выбрана из группы, включающей CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, Jak1, Jak2 и Jak3. В предпочтительном варианте осуществления протеинкиназа  
20 выбрана из группы, включающей Jak3 и CDK4.

В другом варианте осуществления нарушение, связанное с протеинкиназой,  
25 выбрано из группы, включающей пролиферативные нарушения кровеносных сосудов, фиброзные нарушения, пролиферативные нарушения мезангиальных клеток, нарушения метаболизма, аллергии, астму, тромбоз, заболевания нервной системы и рак.

30 В другом варианте осуществления нарушение, связанное с протеинкиназой, представляет собой рак. В еще одном варианте осуществления рак выбран из группы, включающей рак молочной железы, желудка, яичников, толстой кишки, легких, головного мозга, гортани, лимфатической системы, мочеполового тракта (включая мочевого пузыря и предстательной железы), яичников, желудка, кости  
и поджелудочной железы.

В другом варианте осуществления нарушение, связанное с протеинкиназой, выбрано из группы, включающей отторжение трансплантата органа, ксенотрансплантацию, волчанку, рассеянный склероз, ревматоидный артрит,

псориаз, диабет типа 1 и осложнения при диабете, рак, астму, atopический дерматит, аутоиммунные нарушения щитовидной железы, язвенный колит, болезнь Крона, болезнь Альцгеймера и лейкоз.

В еще одном варианте осуществления заболевание выбрано из группы, включающей иммунный ответ, аутоиммунное заболевание, нейродегенеративное заболевание и солидное и гематологическое злокачественное новообразование. В еще одном варианте осуществления заболевание выбрано из группы, включающей аллергическую реакцию и реакцию гиперчувствительности типа I, астму, реакцию "трансплантат против хозяина", ревматоидный артрит, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, наследственный боковой амиотрофический склероз, лейкоз и лимфому

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения аутоиммунного заболевания, в котором лечение включает введение нуждающемуся в нем субъекту фармацевтически приемлемого количества соединения формулы I, так что подвергается лечению аутоиммунное заболевание. В одном варианте осуществления аутоиммунное заболевание выбрано из группы, включающей аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную тромбоцитопению новорожденных, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную цитопению, гемолитическую анемию, антифосфолипидный синдром, дерматит, аллергический энцефаломиелит, миокардит, рецидивирующую полихондрию, ревматический порок сердца, гломерулонефрит, рассеянный склероз, неврит, увеит, офтальмит, полиэндокринные синдромы, пурпуру, болезнь Рейтера, синдром негнущегося человека, аутоиммунное воспаление легких, аутизм, синдром Гийена - Барре, сахарный инсулинозависимый диабет, аутоиммунное воспаление глаза, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, системную красную волчанку, синдром Гудпасчера, пемфигоид, аутоиммунные реакции рецептора, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру, ревматоидный артрит, смешанное заболевание соединительной ткани, полимиозит/дерматомиозит, пернициозную анемию, идиопатическую Аддисонову болезнь, бесплодие, гломерулонефрит, буллезный пемфигоид, синдром Шегрена, сахарный диабет, адренергическую резистентность к лекарственному средству, хронический активный гепатит, первичный

биллиарный цирроз, витилиго, васкулит, состояние после инфаркта миокарда, посткардиотомный синдром, уртикарию, атопический дерматит, астму, воспалительные миопатии, хронический активный гепатит, первичный биллиарный цирроз и опосредуемые Т-клетками аллергические заболевания.

5 Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения отторжения трансплантата, в котором лечение включает введение нуждающемуся в нем субъекту фармацевтически приемлемого количества соединения формулы I, так что подвергается лечению отторжение трансплантата. В одном варианте осуществления отторжение трансплантата  
10 выбрано из группы, включающей реакцию "трансплантант против хозяина", отторжение, связанное с ксенотрансплантацией, отторжение, связанное с трансплантацией органа, отторжение, связанное с неотложной трансплантацией, отторжение гетеротрансплантата или гомотрансплантата и ишемическое или реперфузионное поражение, возникшее при трансплантации органа.

15 Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения рака, который включает введение нуждающемуся в нем субъекту фармацевтически приемлемого количества соединения формулы I, так что подвергается лечению раковое заболевание или нарушение. В одном варианте осуществления рак  
20 выбран из группы, включающей мочевого пузыря, головы и шеи, молочной железы, желудка, яичников, толстой кишки, легких, головного мозга, гортани, лимфатической системы, мочеполового тракта, желудочно-кишечного тракта, яичников, предстательной железы, желудка, кости, мелкоклеточный рак легких, глиому, колоректальный рак и рак поджелудочной железы.

В другом объекте настоящего изобретения соединение формулы I или его  
25 соль вводят одновременно или последовательно с противовоспалительным, антипролиферативным, химиотерапевтическим средством, иммунодепрессантом, противораковым, цитотоксическим средством или ингибитором, которые не являются соединением формулы I или его солью. В одном варианте  
30 осуществления соединение формулы I или его соль вводят одновременно или последовательно с одним или большим количеством следующих средств: ингибитор РТК, циклоспорин А, CTLA4-Ig, антитела, выбранные из группы, включающей анти-ICAM-3, анти-IL-2 рецептора, анти-CD45RB, анти-CD2, анти-CD3, анти-CD4, анти-CD80, анти-CD86 и моноклональные антитела ОКТ3,



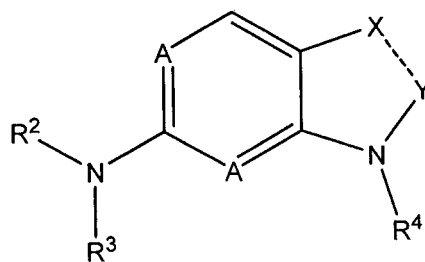
средства, блокирующие взаимодействия между CD40 и gp39, белки слияния, образованные из CD40 и gp39, ингибиторы NF-каппа В функции, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, стероиды, соединения золота, антипролиферативные средства, FK506, микофенолят мотефил, цитотоксические лекарственные средства, ингибиторы TNF- $\alpha$ , анти-TNF антитела или растворимый рецептор TNF, рапамицин, лефлунимид, ингибиторы циклооксигеназы-2, паклитаксел, цисплатин, карбоплатин, доксорубицин, карминомицин, даунорубицин, аминоптерин, метотрексат, метоптерин, митомицин С, ектеинасцидин 743, порфиروмицин, 5-фторурацил, 6-меркаптопурин, гемцитабин, цитозинарабинозид, подофиллотоксин, этопозид, этопозидфосфат, тенипозид, мелфалан, винбластин, винкристин, лейрозидин, эпотилон, виндезин, лейрозин или их производные.

Другим объектом настоящего изобретения является упакованное средство для лечения нарушения, связанного с протеинкиназой, которое включает модулирующее протеинкиназу соединение формулы I, упакованное вместе с инструкциями по применению эффективного количества модулирующего протеинкиназу соединения, предназначенного для лечения нарушения, связанного с протеинкиназой.

#### Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, например, пирролопиримидинам, и к их промежуточным продуктам, а также к фармацевтическим композициям, содержащим соединения, предназначенным для применения для лечения нарушений, связанных с протеинкиназой. Настоящее изобретение также относится к соединениям, предлагаемым в настоящем изобретении, или к их композициям, как модуляторам Jak1, Jak2 и Jak3, а также CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 и CDK9. Настоящее изобретение также относится к способам комбинированной терапии для ингибирования активности протеинкиназы в клетках или для устранения, предупреждения или облегчения одного или большего количества симптомов рака, отторжения трансплантатов и аутоиммунных заболеваний у пациентов с применением соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, или фармацевтических композиций, или их наборов.

Одним объектом настоящего изобретения являются соединения формулы I:



(I)

или их фармацевтически приемлемая соль или сольват, в которой:

штриховая линия обозначает ординарную или двойную связь;

5 А обозначает N или CR<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> обозначает водород или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> все независимо выбраны из группы, включающей водород, гидроксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, замещенный гетероциклил, замещенный арил и замещенный гетероарил;

10 R<sup>4</sup> выбран из группы, включающей водород, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, арил, замещенный арил, гетероарил и замещенный гетероарил;

если связь между X и Y является ординарной связью, X обозначает CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup> или C=O и Y обозначает CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> или C=O;

15 если связь между X и Y является двойной связью, X обозначает N или CR<sup>11</sup> и Y обозначает CR<sup>12</sup>;

в которой R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> все независимо выбраны из группы, включающей арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, водород, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, гетероциклил, замещенный алкил, замещенный циклоалкил и замещенный гетероциклил;

20 R<sup>8</sup> обозначает водород, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил;

R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> все независимо обозначают водород, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил;

R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> все независимо выбраны из группы, включающей галоген, водород, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппу, CN, C=NOH, C=NOCH<sub>3</sub>, C(O)H, C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-

25 алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, замещенный гетероциклил, замещенный арил, замещенный гетероарил, -BNR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -BOR<sup>13</sup>, -BC(O)R<sup>13</sup>, -BC(O)OR<sup>13</sup>, -BC(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; где В обозначает связь, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил; где R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> все независимо выбраны из группы, включающей водород,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, замещенный алкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклил, замещенный арил и замещенный гетероарил.

5 В одном варианте осуществления R<sup>4</sup> обозначает разветвленный или линейный C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, где разветвленная C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильная группа может включать один или большее количество гетероатомов и/или замещена одним или большим количеством гетероатомов, атомов галогенов, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкильных групп, замещенных C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкильных групп, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-гетероциклильных групп, арильных групп, гетероарильных групп, замещенных арильных групп или  
10 замещенных гетероарильных групп.

В другом варианте осуществления R<sup>12</sup> не обозначает водород, R<sup>4</sup> выбран из группы, включающей водород, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-замещенный циклоалкил, арил, замещенный арил, гетероарил и замещенный гетероарил.

15 В еще одном варианте осуществления R<sup>12</sup> не обозначает водород, R<sup>4</sup> обозначает разветвленный или линейный C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, где разветвленная C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильная группа может включать один или большее количество гетероатомов и/или замещена одним или большим количеством гетероатомов, атомов галогенов, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкильных групп, замещенных C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкильных  
20 групп, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-гетероциклильных групп, арильных групп, гетероарильных групп, замещенных арильных групп или замещенных гетероарильных групп.

В еще одном варианте осуществления A обозначает N.

В другом варианте осуществления R<sup>4</sup> выбран из группы, включающей водород, разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, замещенный  
25 фенолом, и C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил.

В еще одном варианте осуществления R<sup>4</sup> обозначает C(H)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(H)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циклопентил или циклогексил.

В еще одном варианте осуществления штриховая линия обозначает ординарную связь, X обозначает CH<sub>2</sub>, C(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил)<sub>2</sub> или N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил) и Y  
30 обозначает C=O. В другом варианте осуществления X обозначает CH<sub>2</sub> или C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и Y обозначает C=O. В еще одном варианте осуществления штриховая линия обозначает двойную связь, X обозначает CH, N, C-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил или C-

(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил) и Y обозначает CH, C-CHO, C-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, C-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппу, C-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, C-C=NOH или C-C=NOCH<sub>3</sub>.

В другом варианте осуществления R<sup>2</sup> обозначает H.

5 В еще одном варианте осуществления R<sup>3</sup> обозначает арильную группу, которая дополнительно независимо один или большее количество раз замещена галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппой, R<sup>15</sup>-амином, R<sup>15</sup>-гетероциклилом или R<sup>15</sup>-гетероарилом, где R<sup>15</sup> обозначает связь, C(O), N(H)C(O), N(H)SO<sub>2</sub>, OC(O) или (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>, где группа (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> может включать O, N(CH<sub>3</sub>) или N(H).

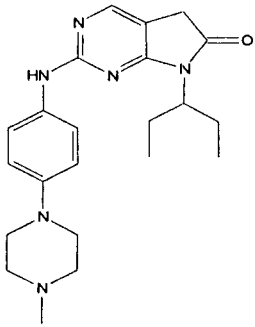
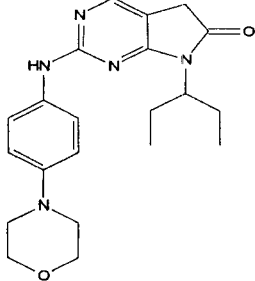
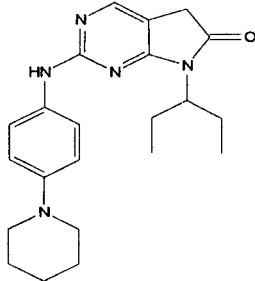
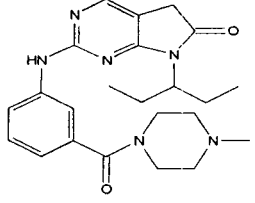
В еще одном варианте осуществления арильной группой является фенил.

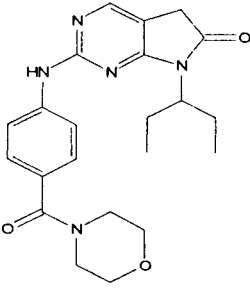
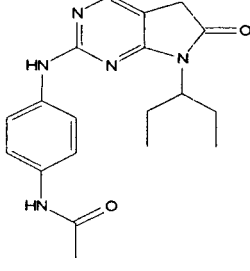
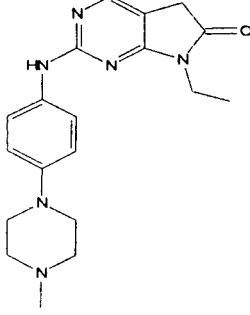
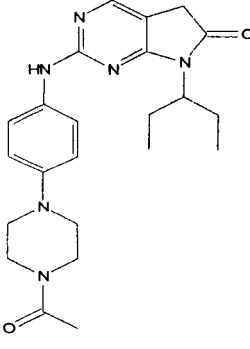
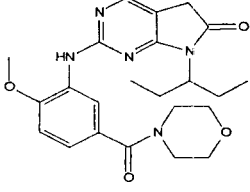
10 В другом варианте осуществления фенильная группа независимо может содержать один или большее количество следующих заместителей: фтор, метоксигруппу, диэтиламин, R<sup>15</sup>-пиперазинил, R<sup>15</sup>-морфолинил, R<sup>15</sup>-пиперидинил, R<sup>15</sup>-триазолил, R<sup>15</sup>-фенил, R<sup>15</sup>-пиридинил, R<sup>15</sup>-пиперазинил, R<sup>15</sup>-индазолил, R<sup>15</sup>-пирролидинил или R<sup>15</sup>-имидазолил, где пиперазинильная, 15 морфолинильная, пиперидинильная, триазолильная, фенильная, пиридинильная, пиперазинильная, индазолильная, пирролидинильная или имидазолильная группы могут дополнительно содержать в качестве заместителей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, S(O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, OH, C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CN или N(H)C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил.

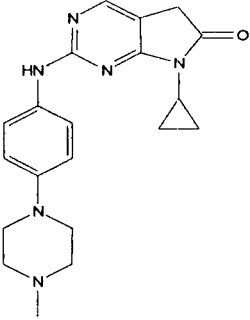
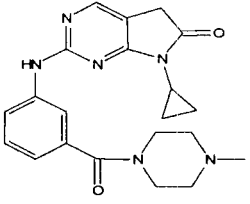
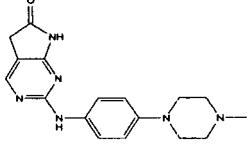
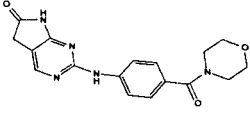
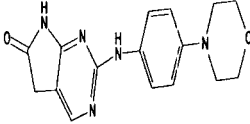
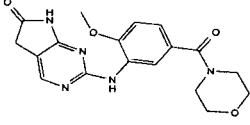
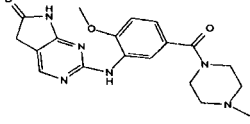
20 В еще одном варианте осуществления фенильная группа содержит в качестве заместителей N(H)C(O)арил, C(O)N(H)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)<sub>2</sub> или C(O)N(H)C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил.

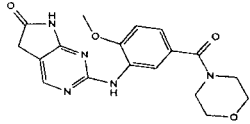
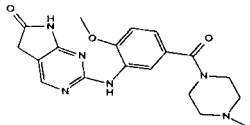
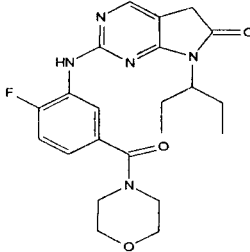
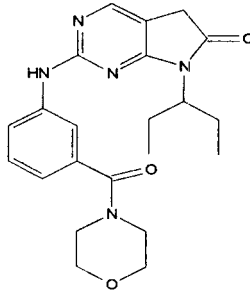
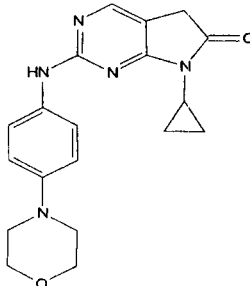
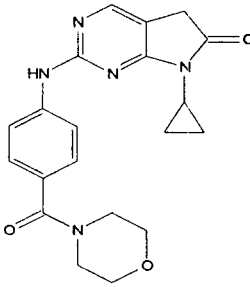
25 Предпочтительные варианты осуществления соединения формулы I (включая его фармацевтически приемлемые соли, а также энантиомеры, стереоизомеры, поворотные изомеры, таутомеры, диастереоизомеры, атропоизомеры или рацематы) приведены ниже в таблице А, таблице В, таблице С и таблице D и также рассматриваются, как "соединения, предлагаемые в настоящем изобретении". Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, в настоящем изобретении также называются "ингибиторами протеинкиназы".

ТАБЛИЦА А

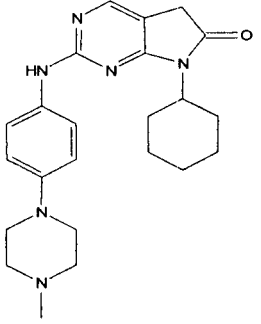
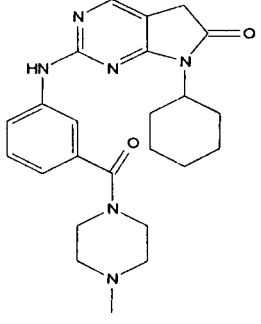
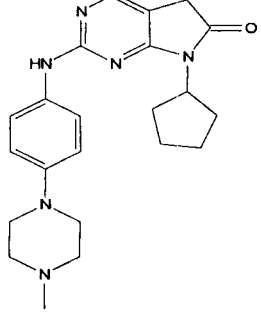
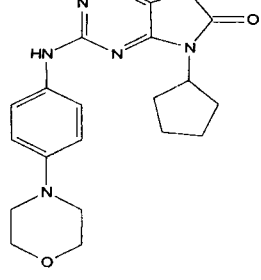
Jak-3 / IC50(нМ)	
	*
	*
	**
	**

 <chem>CC(C)N1C(=O)c2nc3c(ncn32)Nc4ccc(cc4)C(=O)N5CCOCC5</chem>	**		
 <chem>CC(C)N1C(=O)c2nc3c(ncn32)Nc4ccc(cc4)NC(=O)C</chem>	**		
 <chem>CC(C)N1C(=O)c2nc3c(ncn32)Nc4ccc(cc4)N5CCNCC5</chem>	**		
 <chem>CC(C)N1C(=O)c2nc3c(ncn32)Nc4ccc(cc4)N5CCNCC5C(=O)C</chem>	*		
 <chem>CC(C)N1C(=O)c2nc3c(ncn32)Nc4ccc(OC)cc4C(=O)N5CCOCC5</chem>	**		

	**			
	**			
	**			
	**			
	**			
	**			
	**			

	**		
	**		
	**		
	**		
	**		
	**		



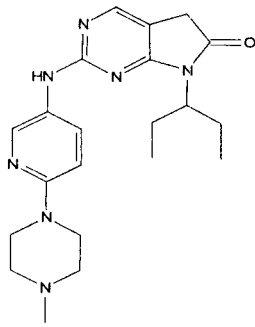
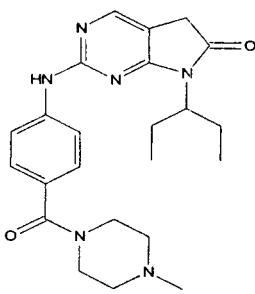
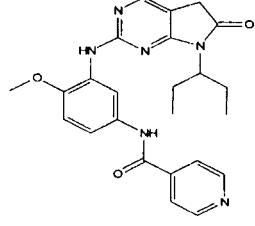
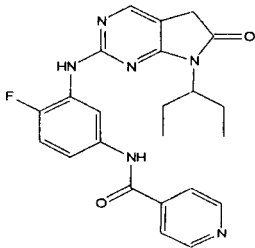
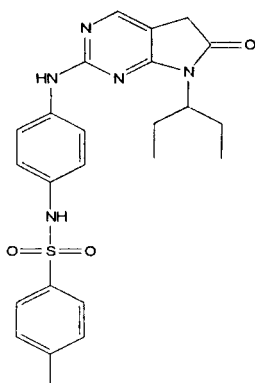
			
			
			
			

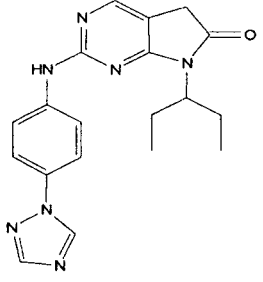
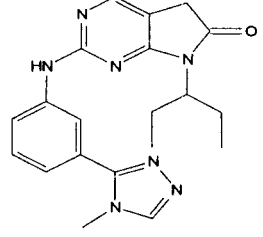
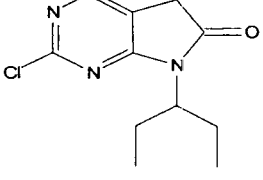
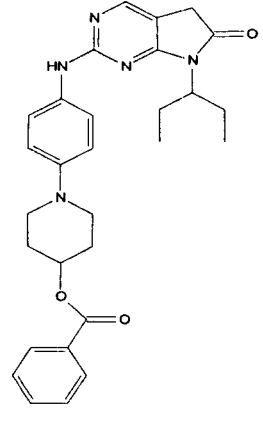
\*

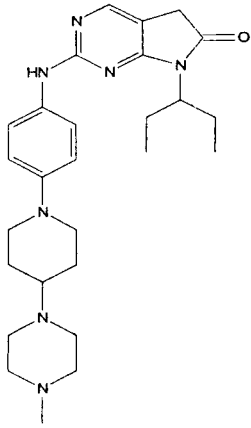
\*\*

\*\*

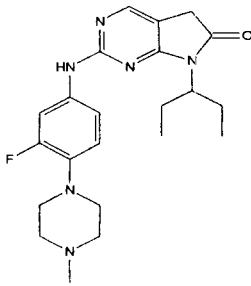
\*\*

				
			**	
				
			**	
				
			**	
				
			**	
				
			**	

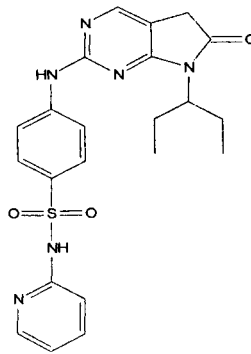
 <chem>CC(C)N1C(=O)c2nc3c(ncn3N1)Nc4ccc(cc4)N5C=NC=N5</chem>	<p style="text-align: center;"><b>**</b></p>
 <chem>CC(C)N1C(=O)c2nc3c(ncn3N1)Nc4ccc(cc4)N5C=NC(=N)N5C</chem>	<p style="text-align: center;"><b>**</b></p>
 <chem>CC(C)N1C(=O)c2nc3c(ncn3N1)Nc4ccc(Cl)c4</chem>	<p style="text-align: center;"><b>**</b></p>
 <chem>CC(C)N1C(=O)c2nc3c(ncn3N1)Nc4ccc(cc4)N5CCN(CC5)C(=O)c6ccccc6</chem>	<p style="text-align: center;"><b>**</b></p>



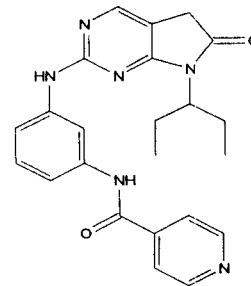
\*



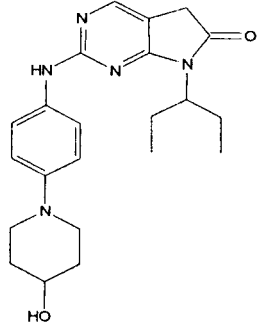
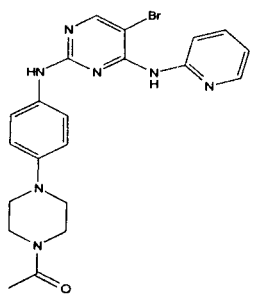
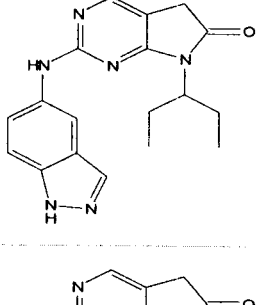
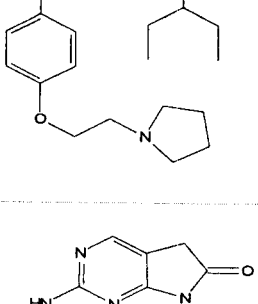
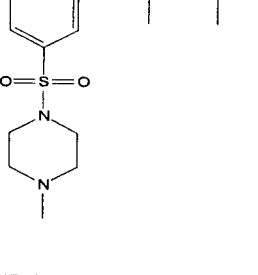
\*

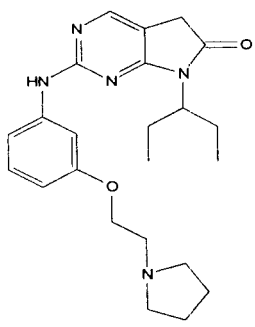
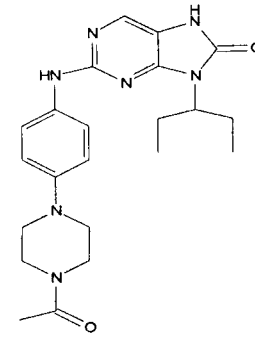


\*\*



\*

	*		
	*		
	**		
	*		
	**		

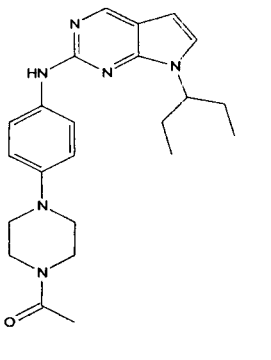
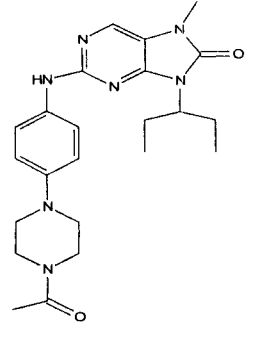
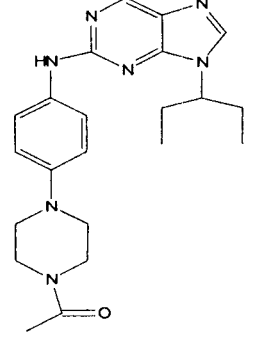
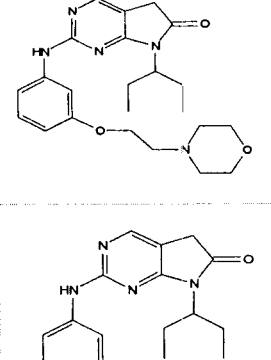
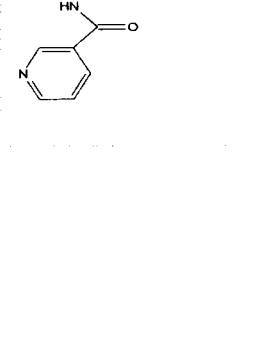
 <chem>CCN(CC)C1=CN2C(=N1)C(=N2)NC3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4</chem>			
 <chem>CCN(CC)C1=CN2C(=N1)C(=N2)NC3=CC=C(C=C3)N4CCN(C4)S(=O)(=O)C</chem>			
 <chem>CC(=O)N1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)NC3=NC4=NC(=N3)C(=O)N4C5(C)CC</chem>			
 <chem>CC(C)(C)C1=CN2C(=N1)C(=N2)NC3=CC=C(C=C3)N4CCN(C4)C(=O)C</chem>			

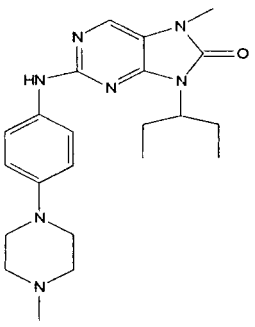
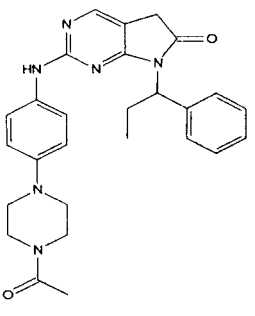
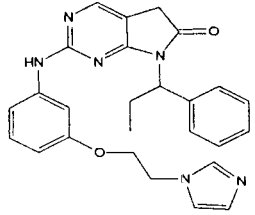
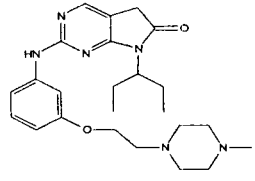
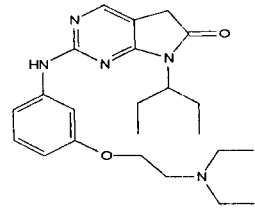
\*

\*

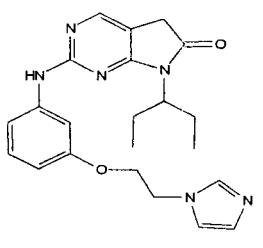
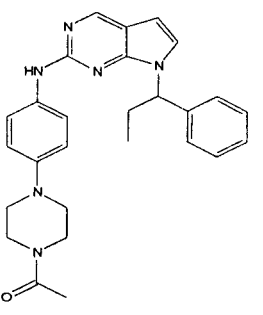
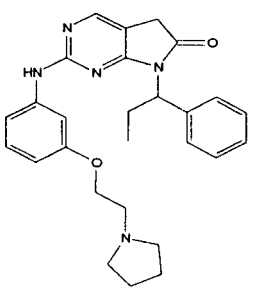
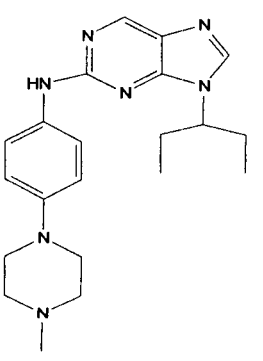
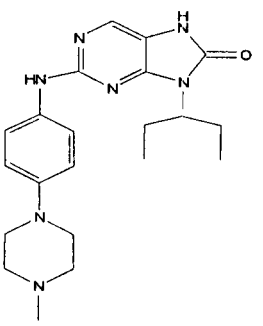
\*\*

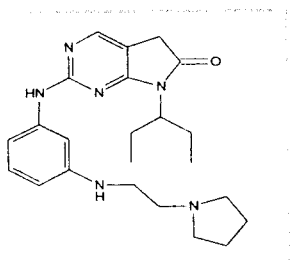
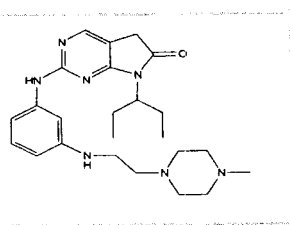
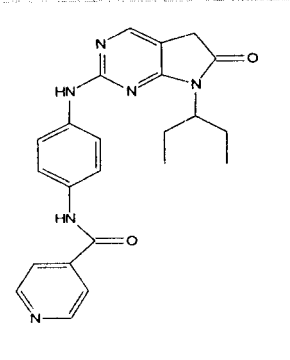
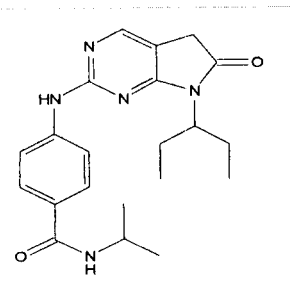
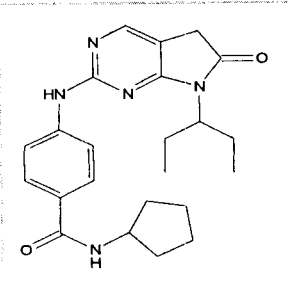
\*\*

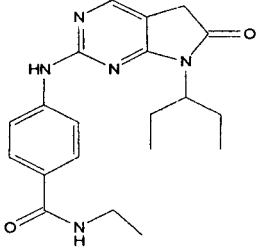
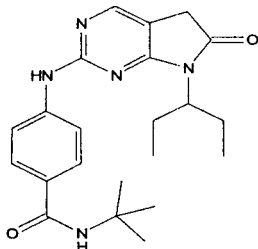
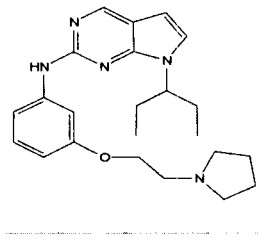
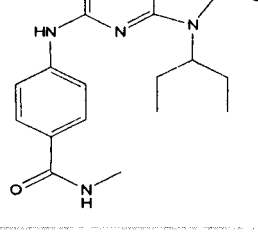
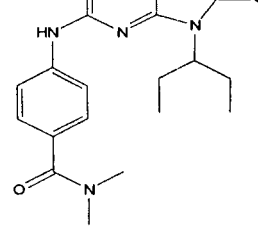
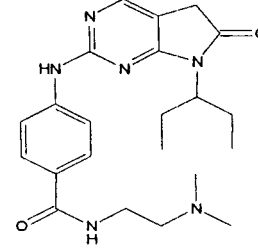
	*
	*
	**
	**
	**

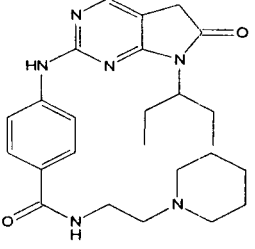
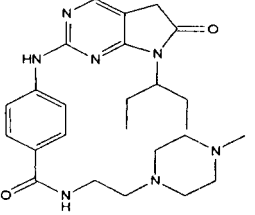
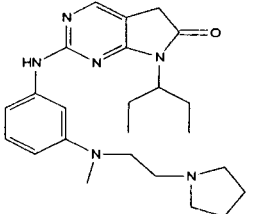
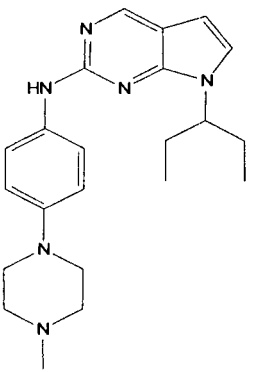
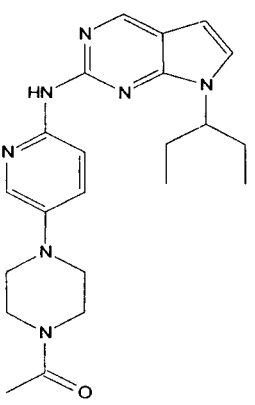
 <chem>CN1CCN(C1)C2=CC=C(NC3=NC4=NC(=O)N(C)C4=N3)C=C2</chem>	<p style="text-align: center;">★</p>
 <chem>CC(=O)N1CCN(C1)C2=CC=C(NC3=NC4=NC(=O)N(C)C4=N3)C=C2C5=CC=CC=C5</chem>	<p style="text-align: center;">★★</p>
 <chem>CC1=CC=C(NC2=NC3=NC(=O)N(C)C3=N2)C=C1OCCN4C=CN=C4</chem>	<p style="text-align: center;">★★</p>
 <chem>C1CCN(C1)C2=CC=C(NC3=NC4=NC(=O)N(C)C4=N3)C=C2OCCN5CCNCC5</chem>	<p style="text-align: center;">★★</p>
 <chem>CCN(CC)CC1=CC=C(NC2=NC3=NC(=O)N(C)C3=N2)C=C1OCCN4CCNCC4</chem>	<p style="text-align: center;">★★</p>

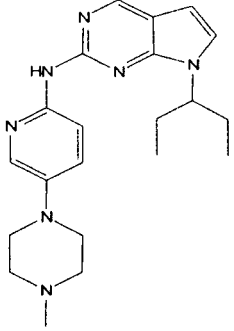
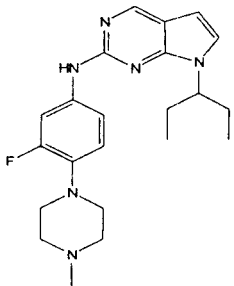
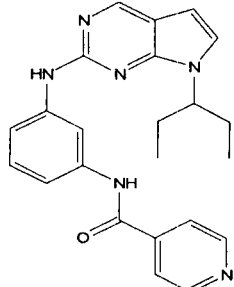
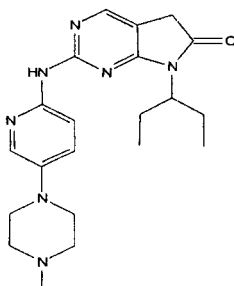
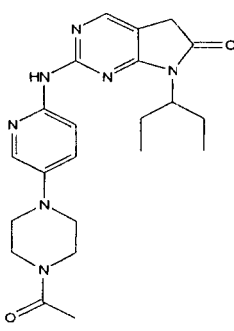


	**		
	*		
	**		
	**		
	*		

					*
					*
					**
					**
					*

	*		
	**		
	*		
	**		
	**		
	**		

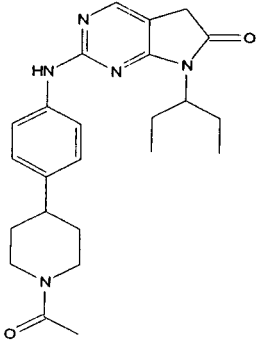
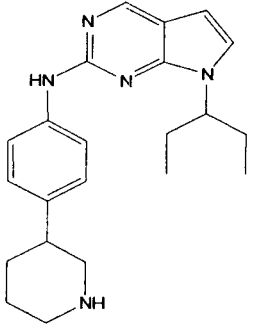
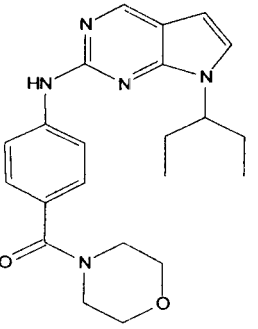
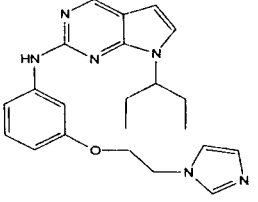
	**		
	**		
	**		
	*		
	**		

	<b>**</b>		
	<b>*</b>		
	<b>*</b>		
	<b>**</b>		
	<b>**</b>		

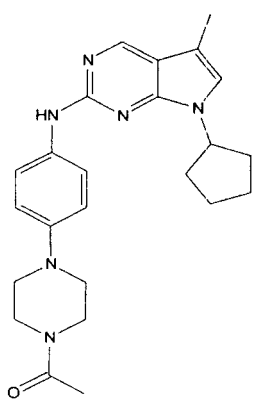
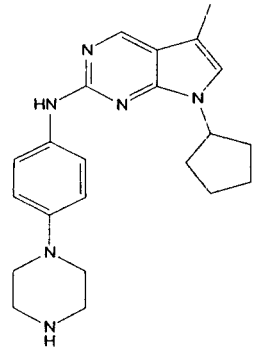
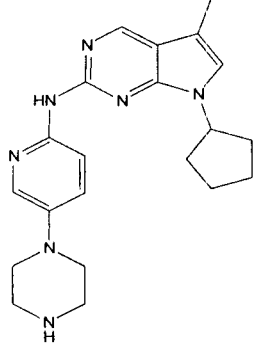
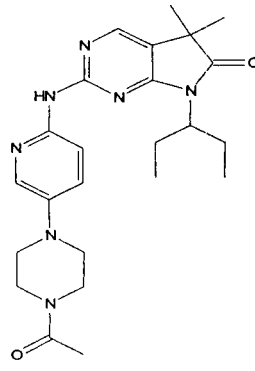
таблице А  
\* < 100 нМ  
100 нМ < \*\*

Обозначения в

ТАБЛИЦА В

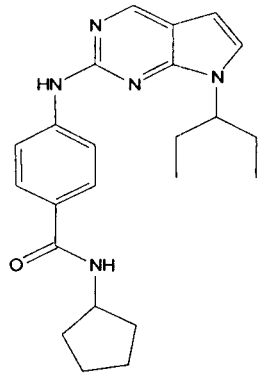
	Jak-3 Lance / IC50 [нмоль/л]
	
	
	
	



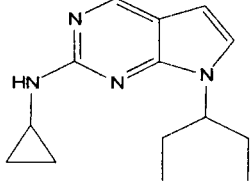
	
	
	
	

\*\*

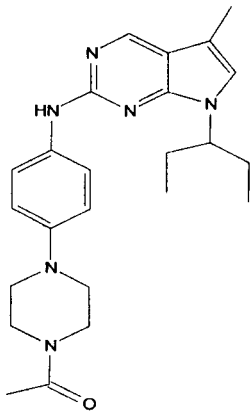




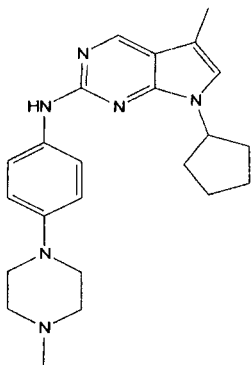
\*



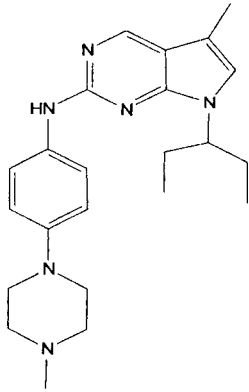
\*\*



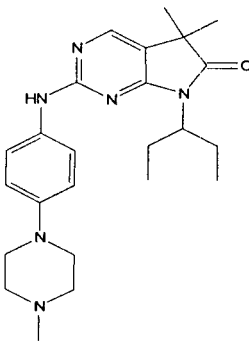
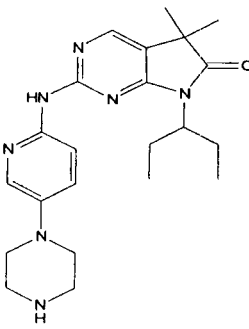
\*\*



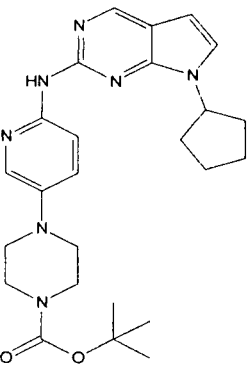
\*\*

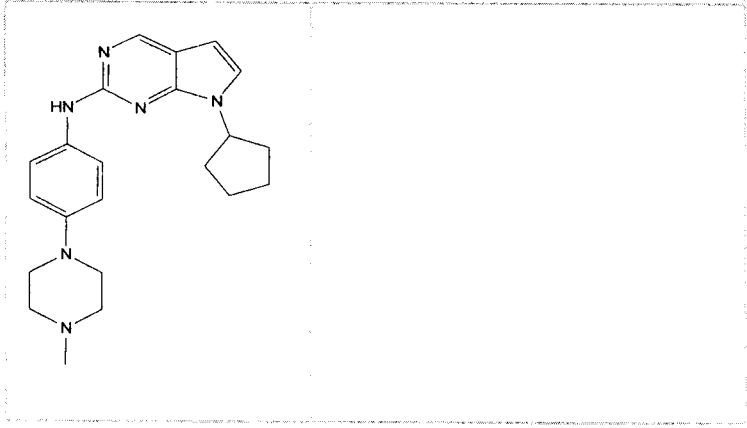
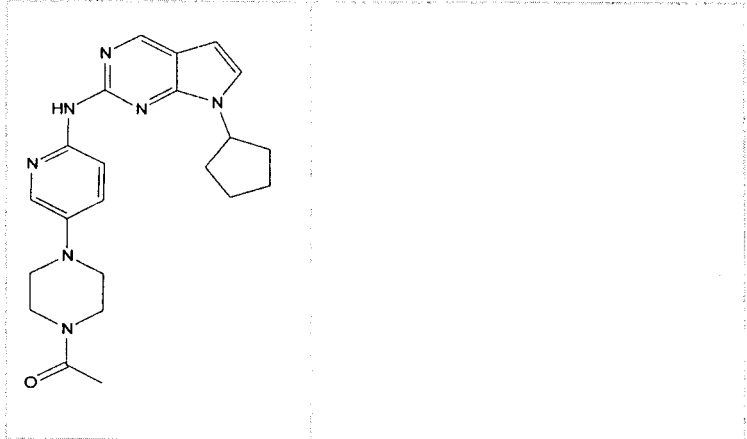
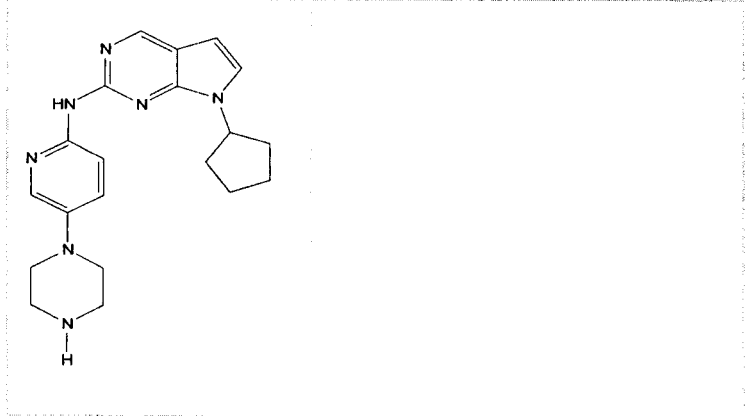
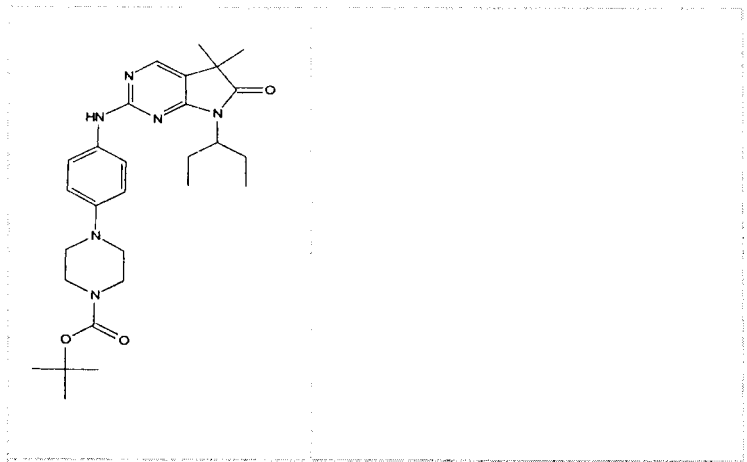


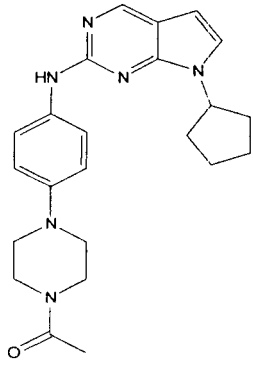
\*\*



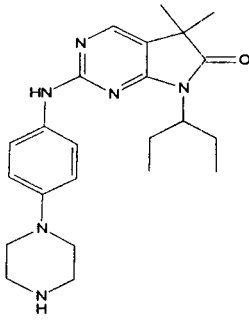
\*\*



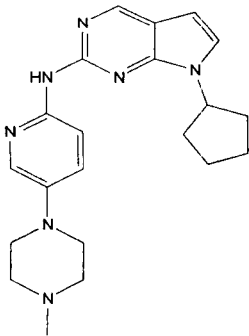
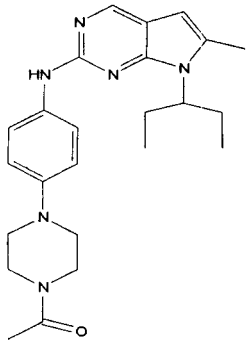


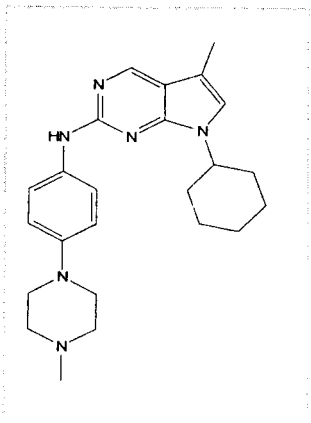


\*\*

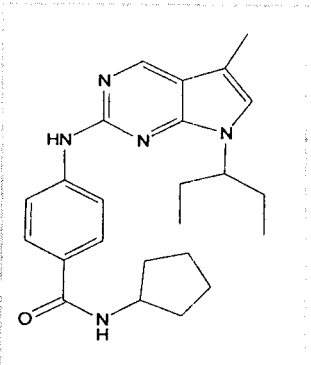


\*\*

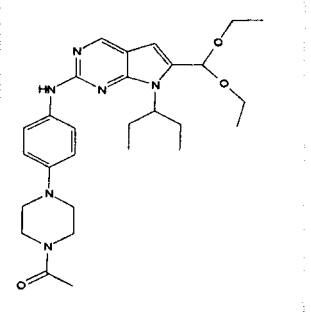




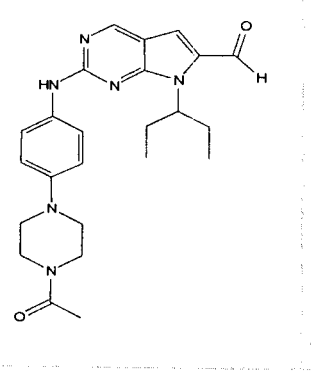
\*\*



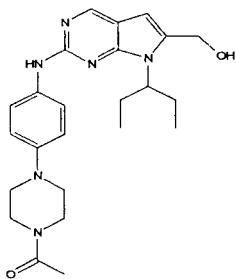
\*\*



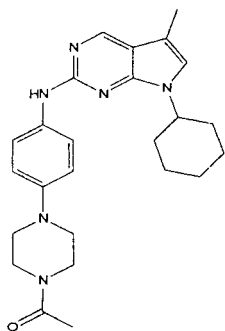
\*\*



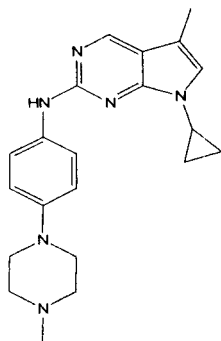
\*



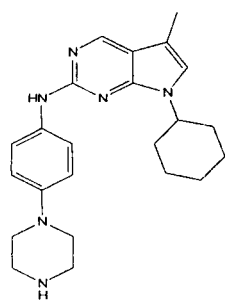
★



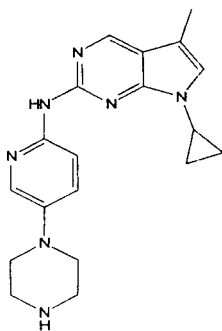
★★



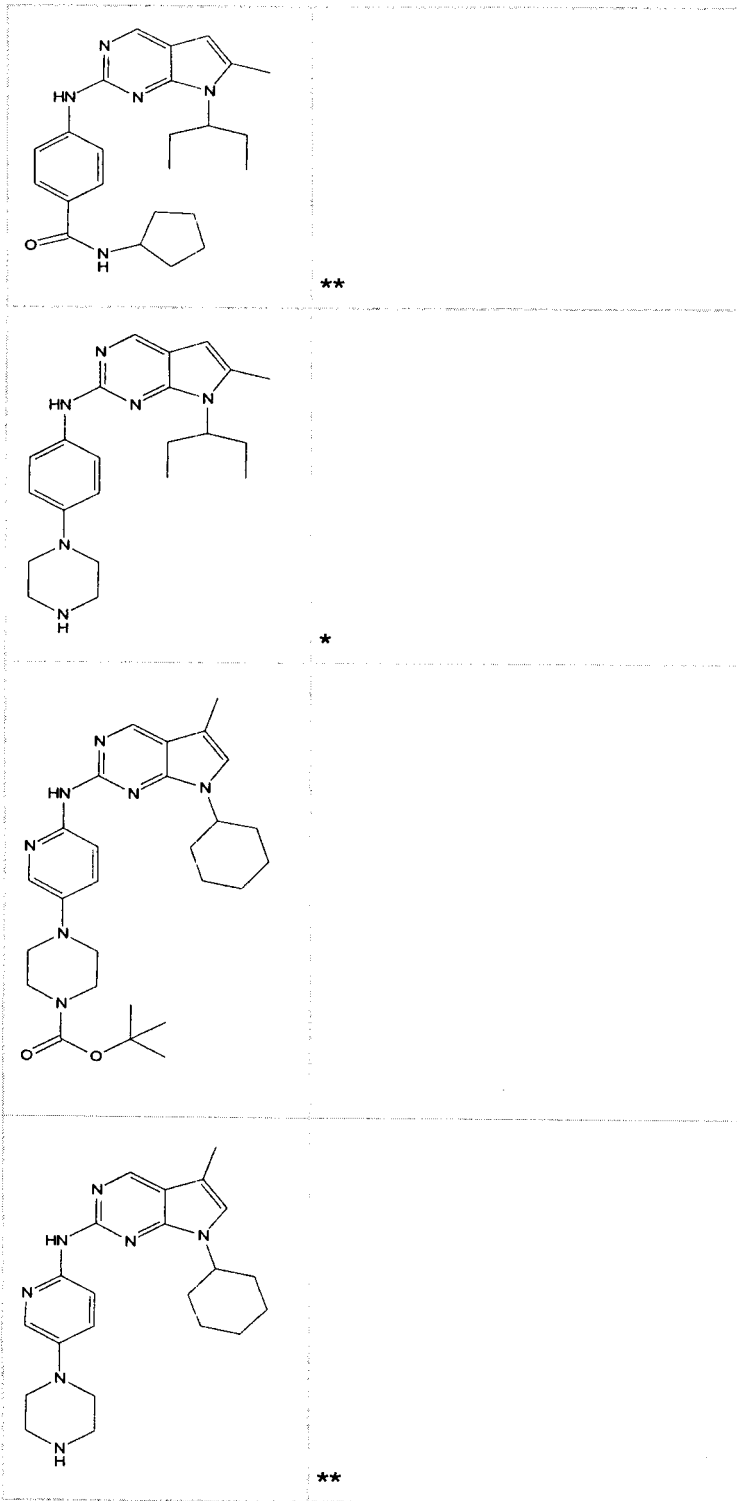
★★

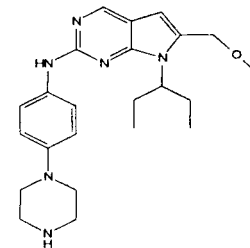
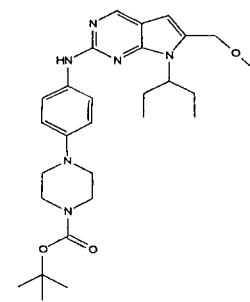
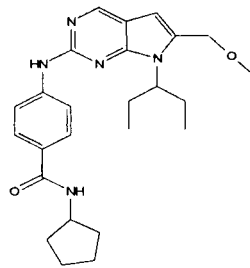
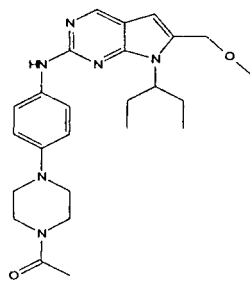
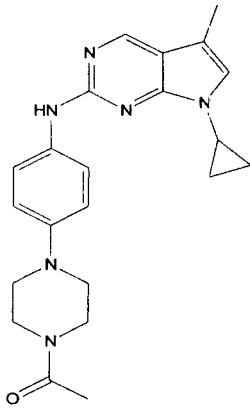


★★

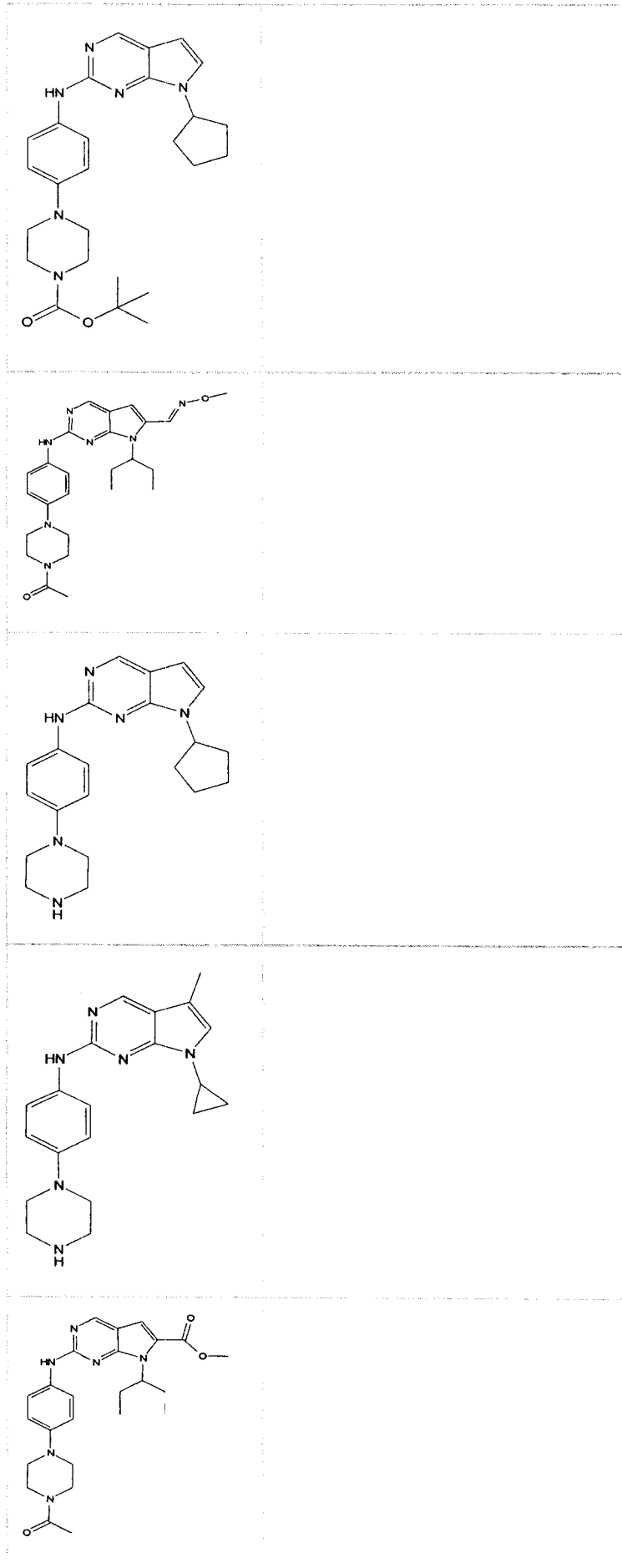


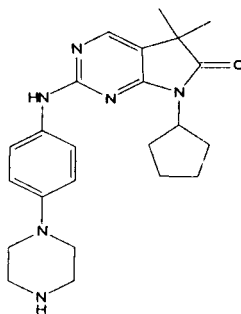
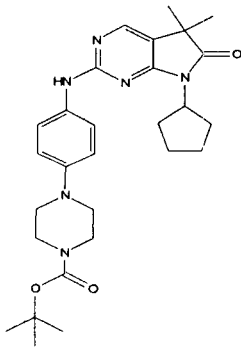
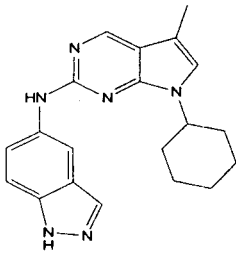
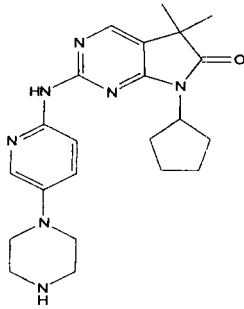
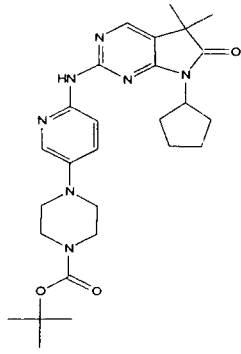
★★

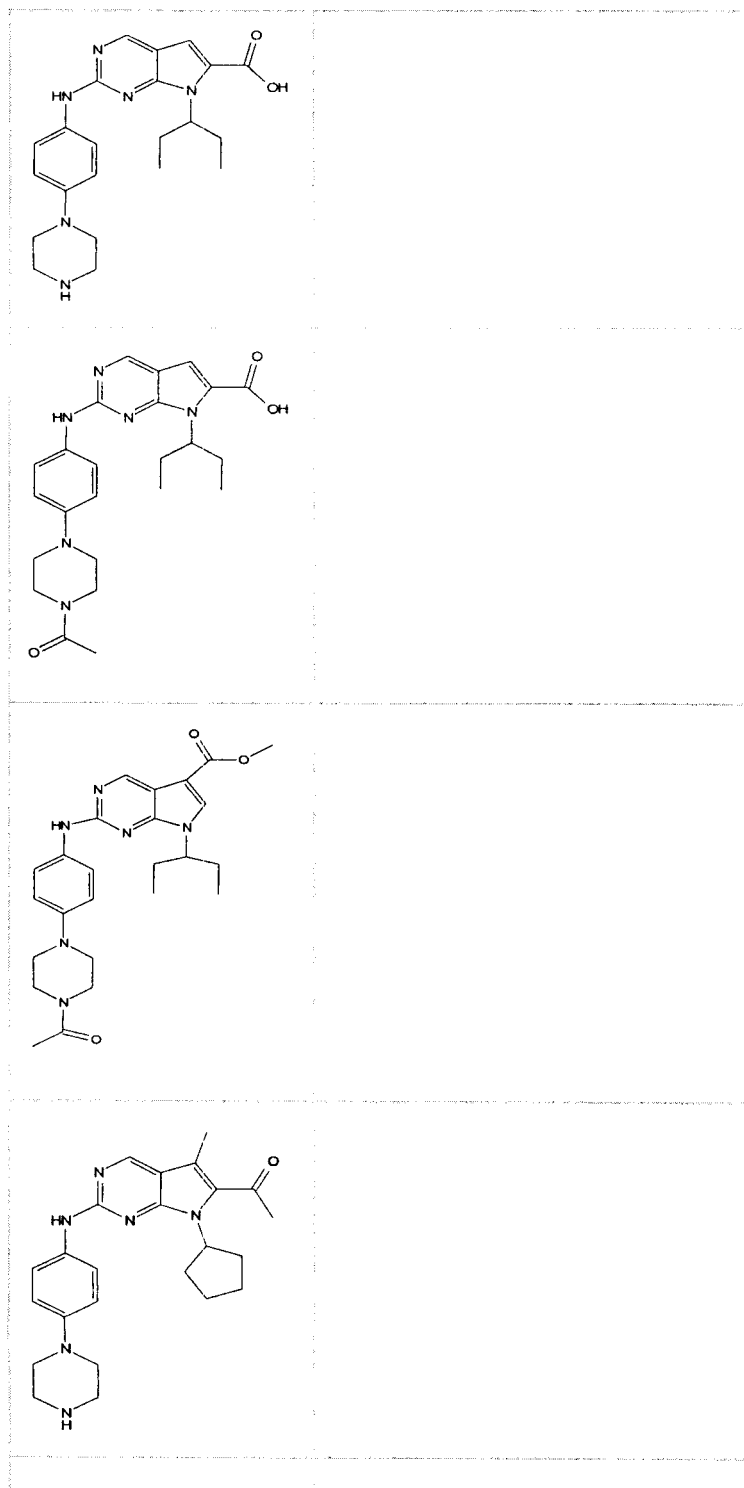










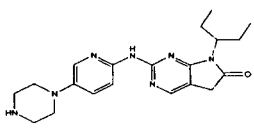
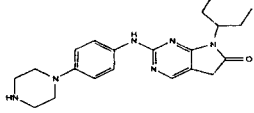
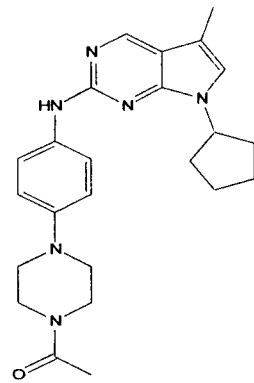
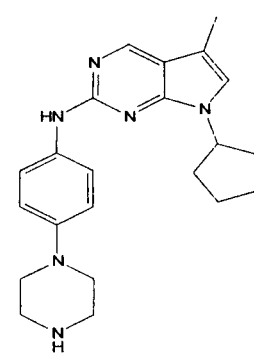
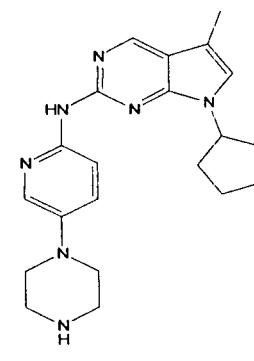


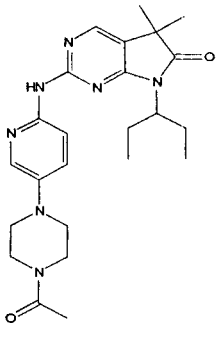
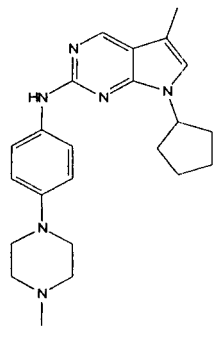
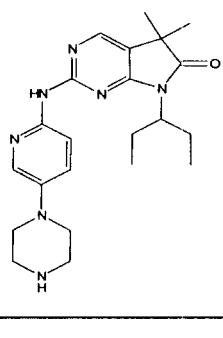
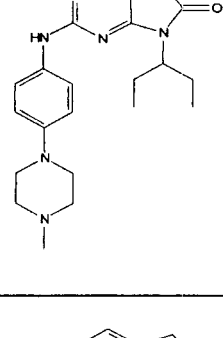
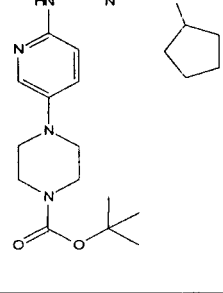
Обозначения в таблице В

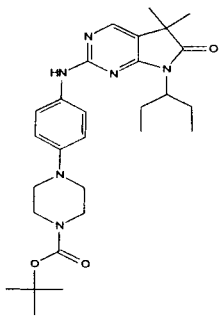
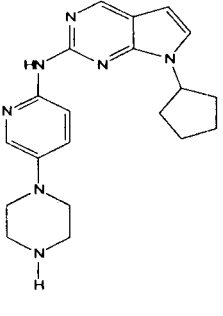
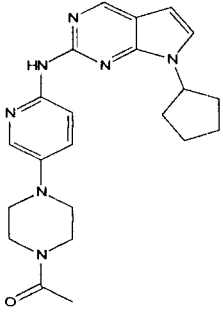
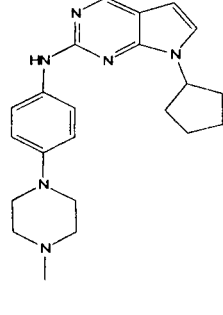
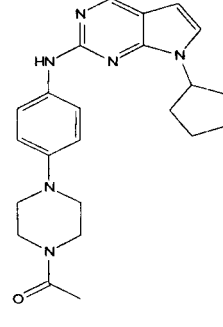
\* < 100 нмоль<sup>-1</sup>

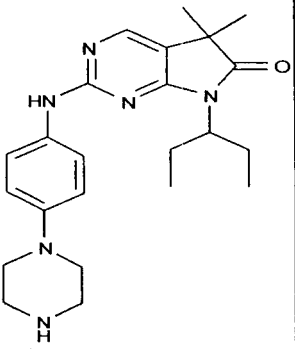
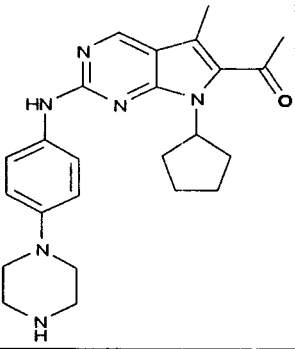
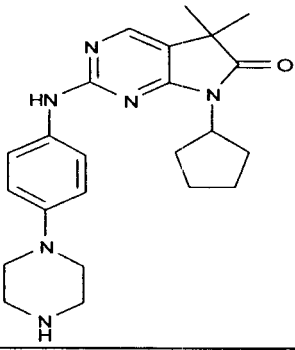
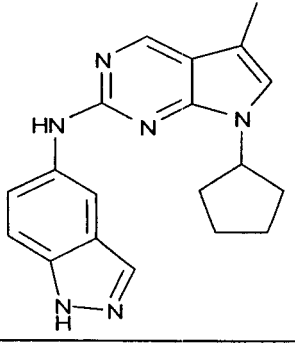
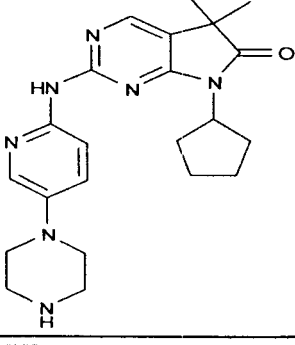
5 100 нмоль<sup>-1</sup> < \*\*

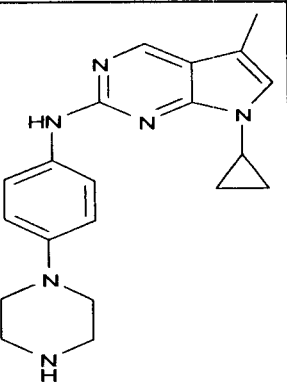
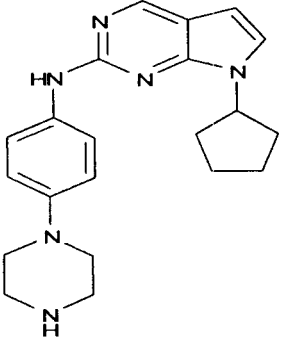
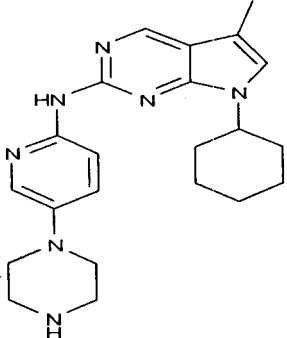
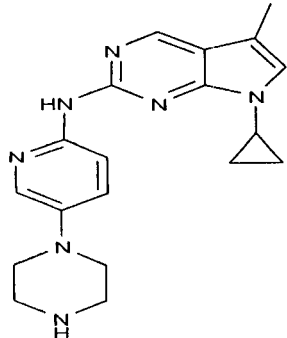
ТАБЛИЦА С

	CDK4 IC50, мкМ	CDK2 IC50, мкМ
	**	*
	*	
	*	*
	*	*
	*	**

	**	**
	*	**
	*	**
	*	*
	**	

	**
	**
	**
	*
	**

	*
	
	
	*
	*

	*	
	*	
	*	
	*	

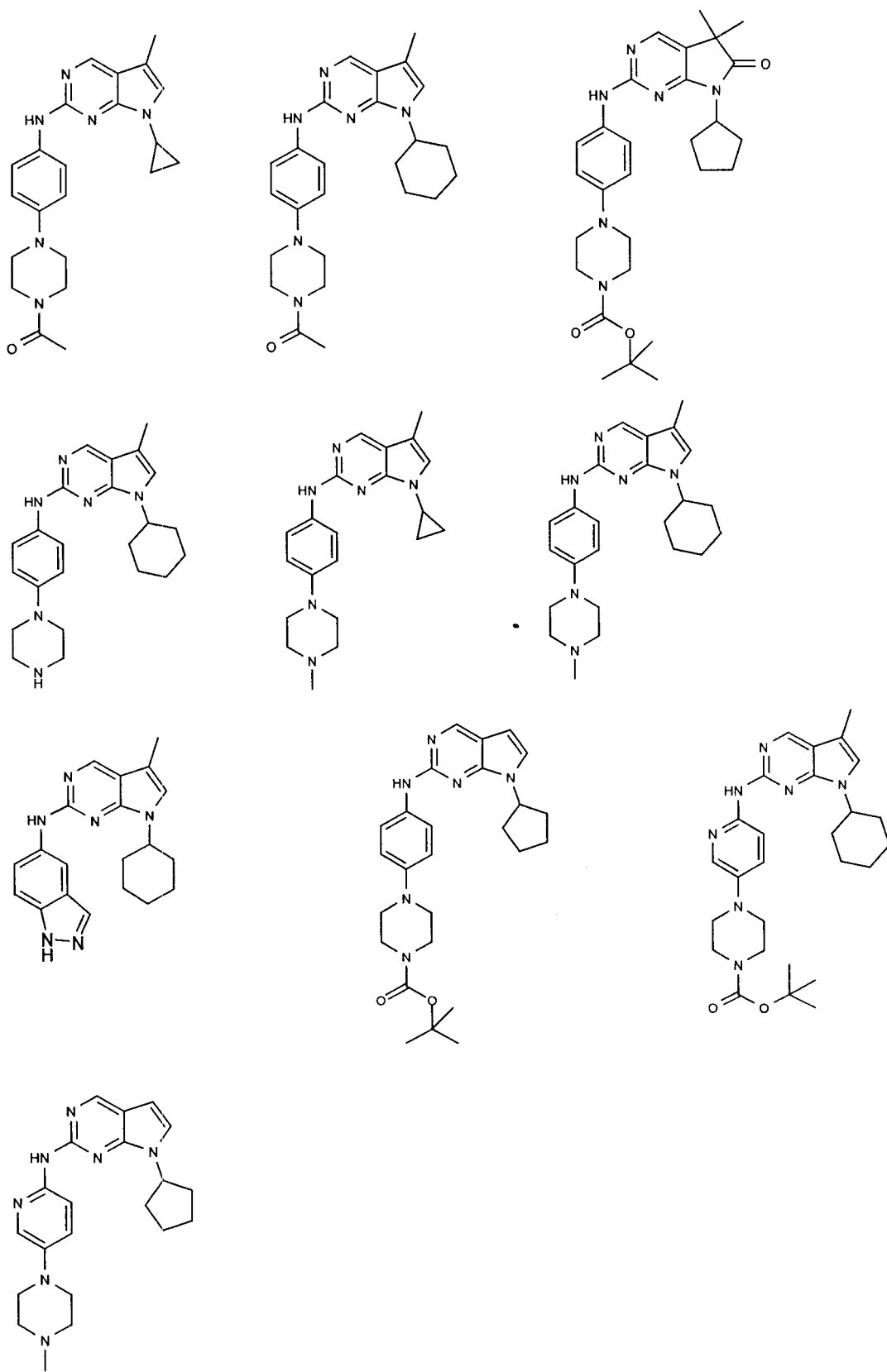
Обозначения в таблице С

\* < 10 мкМ

10 мкМ < \*\*



ТАБЛИЦА D



В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также характеризуется, как модулятор протеинкиназы,

включая, но не ограничиваясь только ими, протеинкиназы, выбранные из группы, включающей abl, ATK, ber-abl, Blk, Brk, Btk, c-fms, e-kit, c-met, c-src, CDK, cRaf1, CSFIR, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFR1, 25 FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK, Gst-F1kl, Hck, Her-2, Her-4, IGF-1R, INS-R, Jak, JNK, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PANKER, PDGFR, PLK, PKC, PYK2, Raf, Rho, ros, SRC, t'eII t'e2, TRK, TYK2, UL97, VEGFR, Yes и Zap70.

В предпочтительном варианте осуществления протеинкиназа выбрана из группы, включающей CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 и CDK9. В другом предпочтительном варианте осуществления протеинкиназа выбрана из группы, включающей Jak1, Jak2 и Jak3. В особенно предпочтительном варианте осуществления протеинкиназа выбрана из группы, включающей Jak3 и CDK4.

В других вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применяют для лечения нарушений, связанных с протеинкиназой. При использовании в настоящем изобретении, термин "нарушение, связанное с протеинкиназой" включает нарушения и состояния (например, патологические состояние), которые связаны с активностью протеинкиназы, например, CDK4 и Jak3. Неограничивающие примеры нарушения, связанного с протеинкиназой, включают пролиферативные нарушения кровеносных сосудов, фиброзные нарушения, пролиферативные нарушения мезангиальных клеток, нарушения метаболизма, аллергии, астму, тромбоз, заболевания нервной системы, отторжение трансплантата органа, аутоиммунных заболеваний и рак. В другом варианте осуществления соединения, предлагаемое в настоящем изобретении, дополнительно характеризуется, как модулятор комбинации протеинкиназ, например, Jak3 и CDK4.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемое в настоящем изобретении, применяют для лечения нарушений, связанных с протеинкиназой, и соединения, предлагаемое в настоящем изобретении, применяют в качестве ингибитора любой одной или большего количества протеинкиназ. Подразумевается, что применением может быть лечение, представляющее собой ингибирование одной или большего количества изоформ протеинкиназ.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются ингибиторами ферментов циклинзависимых киназ (CDK). Если не ограничиваться теоретическими соображениями, то можно полагать, что ингибирование комплекса CDK4/циклин D1 блокирует фосфорилирование Rb/инактивного E2F комплекса и тем самым предупреждает высвобождение активированного E2F и в конечном счете блокирует E2F-зависимую транскрипцию ДНК. Это приводит к остановке клеточного цикла G<sub>1</sub>. В частности, показано, что путь CDK4 характеризуется опухолеспецифическим дерегулированием и цитотоксическими эффектами.

10 Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, возможно, обладают способностью блокировать распространение ауто- и аллореактивных Т-клеток и поэтому оказывают благоприятные воздействия при аутоиммунных заболеваниях, а также отторжении трансплантатов.

Настоящее изобретение относится к устранению одного или большего количества симптомов рака, отторжения трансплантатов и аутоиммунных заболеваний, а также нарушений, связанных с протеинкиназой, описанных выше, но настоящее изобретение не ограничивается тем, каким путем соединение осуществляет свое воздействие при лечении заболевания. Настоящее изобретение относится к лечению заболеваний, описанных в настоящем изобретении, любым путем, который позволяет проводить лечение, например, рака, отторжения трансплантатов и аутоиммунных заболеваний.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции любого из соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. В родственном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции любого из соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель или инертный наполнитель для любого из этих соединений. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, как к новым химическим объектам.

30 В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к упакованному средству, предназначенному для лечения нарушения, связанного с протеинкиназой. Упакованное средство включает соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, упакованное вместе с инструкциями для применения по

назначению эффективного количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, пригодны для применения в качестве активных средств в фармацевтических композициях, которые эффективны преимущественно для лечения нарушений, связанных с протеинкиназой, например, рака, отторжения трансплантатов и аутоиммунных заболеваний. Фармацевтическая композиция в различных вариантах осуществления содержит фармацевтически эффективное количество активного средства, предлагаемого в настоящем изобретении, вместе с другими фармацевтически приемлемыми инертными наполнителями, носителями, наполнителями, разбавителями и т. п. Выражение "фармацевтически эффективное количество" при использовании в настоящем изобретении указывает количество, которое необходимо вводить реципиенту, в клетку, ткань или орган реципиента для обеспечения терапевтического результата, предпочтительно - для регулирования, модулирования или ингибирования активности протеинкиназы, например, ингибирования активности протеинкиназы или лечения рака, отторжения трансплантатов или аутоиммунных заболеваний.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности протеинкиназы. Способ включает взаимодействие клетки с любым из соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. В родственном варианте осуществления способ дополнительно включает соединение, содержащееся в количестве, эффективном для селективного ингибирования активности протеинкиназы.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению любого из соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения у субъекта рака, отторжения трансплантатов или аутоиммунных заболеваний.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу приготовления лекарственного средства, включающему приготовление препарата любого из соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, предназначенного для лечения субъекта.

#### Определения

Термин "лечение", "лечить" включает уменьшение проявления или ослабление по меньшей мере одного симптома, связанного с подвергающимся лечению патологическим состоянием, нарушением или заболеванием или вызванным им. В некоторых вариантах осуществления лечение включает

5 вызывание нарушения, связанного с протеинкиназой, с последующей активацией соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, которое, в свою очередь, уменьшает проявление или ослабляет по меньшей мере один симптом, связанный с подвергающимся лечению нарушением, связанным с

10 протеинкиназой, или вызванный им. Например, лечение может ослабить один или несколько симптомов нарушения или привести к полному устранению нарушения.

Термин "субъект" включает организмы, например, прокариоты и эукариоты, которые способны страдать от заболевания, нарушения или патологического состояния, связанного с активностью протеинкиназы, или

15 которых оно может поражать. Примеры субъектов включают млекопитающих, например, людей, собак, крупный рогатый скот, лошадей, свиней, овец, коз, кошек, кроликов, крыс и трансгенных животных, не являющихся людьми. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек, например, человек, страдающий или подвергающийся опасности страдать, или который

20 может страдать от рака, отторжения трансплантатов и аутоиммунных заболеваний и других заболеваний или патологических состояний, описанных в настоящем изобретении. В другом варианте осуществления субъектом является клетка.

Выражение "соединение, модулирующее протеинкиназу", "модулятор протеинкиназы" или "ингибитор протеинкиназы" означает соединения, которые модулируют, например, ингибируют или иным образом изменяют активность

25 протеинкиназы. Примеры соединений, модулирующих протеинкиназу, включают соединения формулы I, а также приведенные в таблице А, таблице В, таблице С, таблице D и таблице E и другие примеры, описанные в настоящем изобретении

30 (включая их фармацевтически приемлемые соли, а также энантиомеры, стереоизомеры, поворотные изомеры, таутомеры, диастереоизомеры, атропоизомеры или рацематы)

Соответственно, способ, предлагаемый в настоящем изобретении, включает введение субъекту эффективного количества соединения, модулирующего протеинкиназу, предлагаемого в настоящем изобретении, например, соединений, модулирующих протеинкиназу, формулы I, а также приведенные в таблице A, 5 таблице B, таблице C, таблице D и таблице E и другие примеры, описанные в настоящем изобретении (включая их фармацевтически приемлемые соли, а также энантиомеры, стереоизомеры, поворотные изомеры, таутомеры, диастереоизомеры, атропоизомеры или рацематы).

10 Термин "алкил" включает насыщенные алифатические группы, включая обладающие линейной цепью алкильные группы (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил и т. п.), обладающие разветвленной цепью алкильные группы (изопропил, трет-бутил, изобутил и т. п.), циклоалкил (алициклические) группы (циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил), алкил замещенный циклоалкильные 15 группы, и циклоалкил замещенный алкильные группы. Термин "алкил" также включает алкенильные группы и алкинильные группы. Кроме того, выражение "C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>-алкил", в котором x равно 1-5 и y равно 2-10, указывает на конкретную алкильную группу (обладающую линейной или разветвленной цепью), содержащую конкретный диапазон количеств атомов углерода. Например, 20 выражение C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил включает, но не ограничивается только ими, метил, этил, пропил, бутил, изопропил, трет-бутил и изобутил. Кроме того, термин C<sub>3-6</sub>-циклоалкил включает, но не ограничивается только ими, циклопропил, циклопентил, и циклогексил. Как отмечено ниже, эти алкильные группы, а также циклоалкильные группы, могут быть дополнительно замещенными.

25 Термин "галоген" при использовании в настоящем изобретении включает фтор, хлор, бром и йод, предпочтительно - фтор и хлор.

Термин алкил также включает алкильные группы, которые могут дополнительно включать атомы кислорода, азота, серы или фосфора, заменяющие один или большее количество атомов углерода основной цепи 30 углеводорода. В одном варианте осуществления обладающий линейной или разветвленной цепью алкил содержит в основной цепи 10 или меньшее количество атомов углерода (например, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> для линейной цепи, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> для разветвленной цепи), и более предпочтительно, если они содержат 6 или

меньшее количество атомов углерода. Аналогичным образом, предпочтительные циклоалкилы содержат в своей кольцевой структуре 4-7 атомов углерода и более предпочтительно, если они содержат в своей кольцевой структуре 5 или 6 атомов углерода.

5 Кроме того, алкил (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил и т. п.) включает "незамещенный алкил" и "замещенный алкил", последний из которых означает алкильные фрагменты, содержащие заместители, заменяющие водород у одного или большего количества атомов углерода основной цепи углеводорода, что обеспечивает необходимые характеристики молекулы.

10 Термин "замещенный" означает фрагменты, содержащие заместители, заменяющие водород у одного или большего количества атомов молекулы, например, С, О или N. Такие заместители могут включать, например, оксогруппу, алкил, алкоксигруппу, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилксигруппу, арилкарбонилксигруппу,  
15 алкоксикарбонилксигруппу, арилоксикарбонилксигруппу, карбоксигруппу, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфатную группу, фосфонатную группу, фосфинатную группу, аминоксигруппу (включая алкиламиноксигруппу, диалкиламиноксигруппу, ариламиноксигруппу,  
20 диариламиноксигруппу и алкилариламиноксигруппу), ациламиноксигруппу (включая алкилкарбониламиноксигруппу, алкилкарбониламиноксигруппу, карбамоил и уреидную группу), амидиновую группу, иминовую группу, сульфгидрил, алкилтиогруппу, арилтиогруппу, тиокарбоксигруппу, сульфогруппы, алкилсульфинил, сульфатную группу, сульфоамид, сульфонамидную группу, нитрогруппу,  
25 трифторметил, цианогруппу, азидную группу, гетероциклический, алкиларил, морфолиновую группу, фенол, бензил, фенил, пиперазин, циклопентан, циклогексан, пиридин, 5Н-тетразол, триазол, пиперидин или ароматический или гетероароматический фрагмент и любую их комбинацию.

Другие примеры заместителей, предлагаемых в настоящем изобретении,  
30 которые не являются ограничивающими, включают фрагменты, выбранные из группы, включающей обладающие линейной или разветвленной цепью алкил (предпочтительно - C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), циклоалкил (предпочтительно - C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), алкоксигруппу (предпочтительно - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), тиоалкил (предпочтительно - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

алкенил (предпочтительно - C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), алкинил (предпочтительно - C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), гетероциклил, карбоциклил, арил (например, фенил), арилоксигруппу (например, феноксигруппу), арилалкил (например, бензил), арилоксиалкил (например, фенилоксиалкил), арилацетамидоил, алкиларил, гетероарилалкил, алкилкарбонил и арилкарбонил или другую такую ацильную группу, гетероарилкарбонильную или гетероарильную группу, (CR'R'')<sub>0-3</sub>NR'R'' (например, -NH<sub>2</sub>), (CR'R'')<sub>0-3</sub>CN (например, -CN), -NO<sub>2</sub>, галоген (например, -F, -Cl, -Br или -I), (CR'R'')<sub>0-3</sub>C(галоген)<sub>3</sub> (например, -CF<sub>3</sub>), (CR'R'')<sub>0-3</sub>CH(галоген)<sub>2</sub>, (CR'R'')<sub>0-3</sub>CH<sub>2</sub>(галоген), (CR'R'')<sub>0-3</sub>CONR'R'', (CR'R'')<sub>0-3</sub>(CNH)NR'R'', (CR'R'')<sub>0-3</sub>S(O)<sub>1-2</sub>NR'R'', (CR'R'')<sub>0-3</sub>CHO, (CR'R'')<sub>0-3</sub>O(CR'R'')<sub>0-3</sub>H, (CR'R'')<sub>0-3</sub>S(O)<sub>0-3</sub>R' (например, -SO<sub>3</sub>H, -OSO<sub>3</sub>H), (CR'R'')<sub>0-3</sub>O(CR'R'')<sub>0-3</sub>H (например, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> и -OCH<sub>3</sub>), (CR'R'')<sub>0-3</sub>S(CR'R'')<sub>0-3</sub>H (например, -SH и -SCH<sub>3</sub>), (CR'R'')<sub>0-3</sub>OH (например, -OH), (CR'R'')<sub>0-3</sub>COR', (CR'R'')<sub>0-3</sub>(замещенный или незамещенный фенил), (CR'R'')<sub>0-3</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил), (CR'R'')<sub>0-3</sub>CO<sub>2</sub>R' (например, -CO<sub>2</sub>H), или группу (CR'R'')<sub>0-3</sub>OR', или боковую цепь любой природной аминокислоты; где R' и R'' все независимо обозначают водород, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкилильную, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкенилильную, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкинилильную или арильную группу. Такие заместители могут включать, например, галоген, гидроксил, алкилкарбонилксигруппу, арилкарбонилксигруппу, алкоксикарбонилксигруппу, арилоксикарбонилксигруппу, карбоксигруппу, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфатную группу, фосфонатную группу, фосфинатную группу, цианогруппу, аминогруппу (включая алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу, ариламиногруппу, диариламиногруппу и алкилариламиногруппу), ациламиногруппу (включая алкилкарбониламиногруппу, алкилкарбониламиногруппу, карбамоил и уреидную группу), амидиновую группу, иминовую группу, оксимную группу, сульфгидрил, алкилтиогруппу, арилтиогруппу, тиокарбоксигруппу, сульфогруппы, сульфатную группу, сульфоамидную группу, нитрогруппу, трифторметил, цианогруппу, азидную группу, гетероциклил или ароматический или гетероароматический фрагмент и любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления карбонильный фрагмент (C=O) может быть дополнительно превращен в производное с оксимным фрагментом, например, альдегидный фрагмент можно превратить в его оксимный (-C=N-OH) аналог.



Специалисты в данной области техники должны понимать, что фрагменты, замещенные по углеводородной цепи, сами могут быть замещенными, если это является подходящим. Циклоалкилы могут быть дополнительно замещены, например, заместителями, описанными выше. "Арилалкильный" фрагмент  
5 означает алкил, замещенный арилом (например, фенилметил (т. е. бензил)).

Термин "алкенил" включает ненасыщенные алифатические группы, по длине и возможным заместителям аналогичные алкилам, описанными выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную связь.

Например, термин "алкенил" включает обладающие линейной цепью  
10 алкенильные группы (например, этинил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил и т. п.), обладающие разветвленной цепью алкенильные группы, циклоалкенильные (алициклические) группы (циклопропенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил), алкил- или алкенилзамещенные циклоалкенильные группы и циклоалкил- или  
15 циклоалкенилзамещенные алкенильные группы. Термин алкенил дополнительно включает алкенильные группы, которые содержат атомы кислорода, азота, серы или фосфора, заменяющие один или большее количество атомов углерода основной цепи углеводорода. В некоторых вариантах осуществления обладающая линейной или разветвленной цепью алкенильная группа содержит в  
20 основной цепи 6 или менее атомов углерода (например, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> для линейной цепи, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> для разветвленной цепи). Аналогичным образом, циклоалкенильные группы могут содержать в своей кольцевой структуре 3-8 атомов углерода и более предпочтительно, если они содержат в кольцевой структуре 5 или 6 атомов углерода. Термин C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> включает алкенильные группы, содержащие от 2  
25 до 6 атомов углерода.

Кроме того, термин алкенил включает "незамещенные алкенилы" и "замещенные алкенилы", последние из которых означают алкенильные фрагменты, содержащие заместители, заменяющие водород у одного или  
30 большего количества атомов углерода основной цепи углеводорода. Такие заместители могут включать, например, алкильные группы, алкинильные группы, галогены, гидроксил, алкилкарбонилксигруппу, арилкарбонилксигруппу, алкоксикарбонилксигруппу, арилоксикарбонилксигруппу, карбоксигруппу, алкилкарбонил, арилкарбонил,

алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфатную группу, фосфонатную группу, фосфинатную группу, цианогруппу, аминогруппу (включая алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу, ариламиногруппу, диариламиногруппу и алкилариламиногруппу), ациламиногруппу (включая алкилкарбониламиногруппу, алкилкарбониламиногруппу, карбамоил и уреидную группу), амидиновую группу, иминовую группу, сульфгидрил, алкилтиогруппу, арилтиогруппу, тиокарбоксигруппу, сульфогруппы, алкилсульфинил, сульфатную группу, сульфамоил, сульфонамидную группу, нитрогруппу, трифторметил, цианогруппу, азидную группу, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

Термин "алкинил" включает ненасыщенные алифатические группы, по длине и возможным заместителям аналогичные алкилам, описанными выше, но которые содержат по меньшей мере одну тройную связь.

Например, термин "алкинил" включает обладающие линейной цепью алкинильные группы (например, этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил и т. п.), обладающие разветвленной цепью алкинильные группы и циклоалкил- или циклоалкенилзамещенные алкинильные группы. Термин алкинил дополнительно включает алкинильные группы, которые содержат атомы кислорода, азота, серы или фосфора, заменяющие один или большее количество атомов углерода основной цепи углеводорода. В некоторых вариантах осуществления обладающая линейной или разветвленной цепью алкинильная группа содержит в основной цепи 6 или менее атомов углерода (например, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> для линейной цепи, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> для разветвленной цепи). Термин C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> включает алкинильные группы, содержащие от 2 до 6 атомов углерода.

Кроме того, термин алкинил включает "незамещенные алкинилы" и "замещенные алкинилы", последние из которых означают алкинильные фрагменты, содержащие заместители, заменяющие водород у одного или большего количества атомов углерода основной цепи углеводорода. Такие заместители могут включать, например, алкильные группы, алкинильные группы, галогены, гидроксил, алкилкарбонилксигруппу, арилкарбонилксигруппу, алкоксикарбонилксигруппу,

арилоксикарбонилокси группу, карбокси группу, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонатную группу, фосфинатную группу, цианогруппу, аминогруппу (включая

5 алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу, ариламиногруппу, диариламиногруппу и алкилариламиногруппу), ациламиногруппу (включая алкилкарбониламиногруппу, алкилкарбониламиногруппу, карбамоил и уреидную группу), амидиновую группу, иминовую группу, сульфгидрил, алкилтиогруппу, арилтиогруппу, тиокарбокси группу, сульфогруппы, алкилсульфинил,

10 сульфатную группу, сульфамоил, сульфонамидную группу, нитрогруппу, трифторметил, цианогруппу, азидную группу, гетероцикл, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

Термин "амин" или "аминогруппа" следует понимать, как применимый в широком смысле к молекуле или фрагменту, или к функциональной группе, как

15 обычно понимают в данной области техники, и амин может быть первичным, вторичным или третичным. Термин "амин" или "аминогруппа" включает соединения, которых атом азота ковалентно связан по меньшей мере с одним атомом углерода, водорода или гетероатомом. Термины, например, включают, но не ограничиваются только ими, "алкиламиногруппу," "ариламиногруппу,"

20 "диариламиногруппу," "алкилариламиногруппу," "алкиламиноарил," "ариламиноалкил," "алкаминоалкил," "амид," "амидную группу," и "аминокарбонил." Термин "алкиламиногруппа" включает группы и соединения, в которых атом азота связан по меньшей мере с одной дополнительной алкильной группой. Термин "диалкиламиногруппа" включает группы, в которых атом азота

25 связан по меньшей мере с двумя дополнительными алкильными группами. Термин "ариламиногруппа" и "диариламиногруппа" включают группы, в которых атом азота связан по меньшей мере с одной или двумя арильными группами соответственно. Термин "алкилариламиногруппа", "алкиламиноарил" или "ариламиноалкил" означает аминогруппу, которая связана по меньшей мере

30 с одной алкильной группой и по меньшей мере с одной арильной группой. Термин "алкаминоалкил" означает алкильную, алкенильную или алкинильную группу, связанную с атомом азота, который также связан с алкильной группой.

Термин "амид", "амидная группа" или "аминокарбонил" включает соединения или фрагменты, которые содержат атома азота, связанный с атомом углерода карбонильной или тиокарбонильной группы. Термин включает "алкиламинокарбонильные" группы, которые содержат алкильные, алкенильные, арильные или алкинильные группы, связанные с аминогруппой, связанной с карбонильной группой. Он включает ариламинокарбонильные группы и алкилкарбониламиногруппы, которые содержат арильные или гетероарильные фрагменты, связанные с аминогруппой, которая связана с атомом углерода карбонильной или тиокарбонильной группы. Термины "алкиламинокарбонил", "алкениламинокарбонил," "алкиниламинокарбонил," "ариламинокарбонил," "алкилкарбониламиногруппа", " алкилкарбониламиногруппа", "алкинилкарбониламиногруппа" и "алкилкарбониламиногруппа" входят в термин "амидная группа". Амиды также включают мочевиные группы (аминокарбониламиногруппы) и карбаматы (оксикарбониламиногруппы).

Термин "арил" включает группы, содержащие 5- и 6-членные моноциклические ароматические группы, которые могут содержать от 0 до 4 гетероатомов, например, фенил, пиррол, фуран, тиофен, тиазол, изотиазол, имидазол, триазол, тетразол, пиразол, оксазол, изоксазол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и т. п. Кроме того, термин "арил" включает полициклические арильные группы, например, трициклические, бициклические, например, нафталин, бензоксазол, бензодиоксазол, бензотиазол, бензимидазол, бензотиофен, метилendiоксифенил, хинолин, изохинолин, антрил, фенантрил, нафтиридин, индол, бензофуран, пурин, бензофуран, деазапурин и индолизин. Арильные группы, содержащиеся в кольцевой структуре гетероатомы, также могут называться "арилгетероциклическими", "гетероциклическими", "гетероарильными " или "гетероароматическими." Ароматическое кольцо в одном или большем количестве положений цикла может содержать заместители, такие как описанные выше, например, алкил, галоген, гидроксил, алкоксигруппу, алкилкарбонилксигруппу, арилкарбонилксигруппу, алкоксикарбонилксигруппу, арилоксикарбонилксигруппу, карбоксигруппу, алкилкарбонил, алкиламинокарбонил, арилалкиламинокарбонил, алкениламинокарбонил, алкилкарбонил, арилкарбонил, арилалкилкарбонил, алкенилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкилтиокарбонил, фосфат,

фосфонатную группу, фосфинатную группу, цианогруппу, аминогруппу (включая алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу, ариламиногруппу, диариламиногруппу и алкилариламиногруппу), ациламиногруппу (включая алкилкарбониламиногруппу, алкилкарбониламиногруппу, карбамоил и уреидную 5 группу), амидиновую группу, иминовую группу, сульфгидрил, алкилтиогруппу, арилтиогруппу, тиокарбоксихгруппу, сульфогруппы, алкилсульфинил, сульфнатную группу, сульфоамидную группу, нитрогруппу, трифторметил, цианогруппу, азидную группу, гетероцикл, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Арильные группы также 10 могут быть сконденсированными или образовывать мостиковые структуры с алициклическими или гетероциклическими кольцами, которые не являются ароматическими, с образованием полицикла (например, тетралина).

Термин "гетероарил", при использовании в настоящем изобретении, означает стабильное моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее 15 до 7 атомов в каждом кольце, в котором по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, включающей O, N и S. Гетероарильные группы в объеме этого определения включают, но не ограничиваются только ими: акридинил, карбазолил, циннолинил, хиноксалинил, пиразолил, индолил, бензотриазолил, фуранил, 20 тиенил, бензотиенил, бензофуранил, хинолинил, изохинолинил, оксазолил, изоксазолил, индолил, пиразинил, пиридазинил, пиридинил, пиримидинил, пирролил, тетрагидрохинолин. В соответствии с приведенным ниже определением гетероцикла, "гетероарил" также включает N-оксидное производное любого азотсодержащего гетероарила. В случаях, когда 25 гетероарильный заместитель является бициклическим и одно кольцо является неароматическим или не содержит гетероатомов, присоединение происходит через ароматическое кольцо или через кольцо, содержащее гетероатом, соответственно.

Термин "гетероцикл" или "гетероцикл" при использовании в настоящем 30 изобретении означает 5- – 10-членный ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, включающей O, N и S, и включает бициклические группы. Поэтому "гетероцикл" включает указанные выше гетероарилы, а также их дигидро- и

тетрагидроаналоги. Другие примеры "гетероциклила" включают, но не ограничивается только ими, следующие: бензимидазолил, бензофуранил, бензофуразанил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензотиофенил, бензоксазолил, карбазолил, карболинил, циннолинил, фуранил, имидазолил, индолинил, индолил, индолзаинил, индазолил, изобензофуранил, изоиндолил, изохинолил, изотиазолил, изоксазолил, нафтпиридилил, оксадиазолил, оксазолил, оксазолин, изоксазолин, оксетанил, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридопиридинил, пиридазинил, пиридил, пиримидил, пирролил, хиназолинил, хинолил, хиноксалинил, тетрагидропиранил, тетразолил, тетразолопиридил, тиadiaзолил, тиазолил, тиенил, триазолил, азетидинил, 1,4-диоксанил, гексагидроазепинил, пиперазинил, пиперидинил, пиридин-2-онил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, дигидробензимидазолил, дигидробензофуранил, дигидробензотиофенил, дигидробензоксазолил, дигидрофуранил, дигидроимидазолил, дигидроиндолил, дигидроизооксазолил, дигидроизотиазолил, дигидрооксадиазолил, дигидрооксазолил, дигидропиразинил, дигидропиразолил, дигидропиридинил, дигидропиримидинил, дигидропирролил, дигидрохинолинил, дигидротетразолил, дигидротиадиазолил, дигидротиазолил, дигидротиенил, дигидротриазолил, дигидроазетидинил, метиленлдиоксибензоил, тетрагидрофуранил и тетрагидротиенил и их N-оксиды. Присоединение гетероциклильного заместителя может происходить по атому углерода или по гетероатому.

Термин "ацил" включает соединения и фрагменты, которые содержат ацильный радикал ( $\text{CH}_3\text{CO}-$ ) или карбонильную группу. Термин "замещенный ацил" включает ацильные группы, в которых один или большее количество атомов водорода заменены, например, на алкильные группы, алкинильные группы, галогены, гидроксил, алкилкарбонилксигруппу, арилкарбонилксигруппу, алкоксикарбонилксигруппу, арилоксикарбонилксигруппу, карбокксигруппу, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонатную группу, фосфинатную группу, цианогруппу, аминоксигруппу (включая алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу, ариламиногруппу, диариламиногруппу



фторметоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, хлорметоксигруппу, дихлорметоксигруппу, трихлорметоксигруппу и т. п.

5 Термин "карбонил" или "карбоксигруппа" включает соединения и фрагменты, которые содержат атом углерода, соединенный двойной связью с атомом кислорода, и их таутомерные формы. Примеры фрагментов, которые содержат карбонил, включают альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты, амиды, сложные эфиры, ангидриды и т. п. Термин "карбокисильный фрагмент" или "карбонильный фрагмент" означает группы, такие как "алкилкарбонильные" группы, в которых алкильная группа ковалентно связана с карбонильной группой, "алкенилкарбонильные" группы, в которых алкенильная группа ковалентно связана с карбонильной группой, "алкинилкарбонильные" группы, в которых алкинильная группа ковалентно связана с карбонильной группой, "арилкарбонильные" группы, в которых арильная группа ковалентно связана с карбонильной группой. Кроме того, термин также означает группы, в которых 15 один или большее количество гетероатомов ковалентно связаны с карбонильным фрагмент. Например, термин включает фрагменты, такие как, например, аминокарбонильные фрагменты (в которых атом азота связан с атомом углерода карбонильной группы, например, амид), аминокарбонилкисильные фрагменты, в которых атом кислорода и атом азота оба связаны с атомом углерода карбонильной группы (например, также называющийся "карбаматом"). Кроме 20 того, аминокарбониламиногруппы (например, мочевиные) также включают и другие комбинации карбонильных групп, связанных с гетероатомами (например, азотом, кислородом, серой и т. п. а также атомами углерода). Кроме того, гетероатом может быть дополнительно замещен одним или большим 25 количеством алкильных, алкенильных, алкинильных, арильных, арилалкильных, ацильных и т. п. фрагментов.

Термин "тиокарбонил" или "тиокарбокисигруппа" включает соединения и фрагменты, которые содержат атом углерода, связанный двойной связью с атомом серы. Термин "тиокарбонильный фрагмент" включает фрагменты, 30 которые аналогичны карбонильным фрагментам. Например, "тиокарбонильные" фрагменты включают аминотиокарбонил, в котором аминогруппа связана с атомом углерода тиокарбонильной группы, кроме того, другие тиокарбонильные



фрагменты включают, окситиокарбонильные группы (атом кислорода связан с атомом углерода), аминотиокарбониламиногруппы и т. п.

5 Термин "простой эфир" включает соединения или фрагменты, которые содержат атом кислорода, связанный с двумя разными атомами углерода или гетероатомами. Например, термин включает "алкоксиалкил", который означает алкильную, алкенильную или алкинильную группу, ковалентно связанную с атомом кислорода, который ковалентно связан с другой алкильной группой.

10 Термин "сложный эфир" включает соединения и фрагменты, которые содержат атом углерода или гетероатом, связанный с атомом кислорода, который связан с атомом углерода карбонильной группы. Термин "сложный эфир" включает алкоксикарбоксигруппы, такие как метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил, пентоксикарбонил и т. п. Алкильные, алкенильные и алкинильные группы являются такими, как определено выше.

15 Термин "простой тиоэфир" включает соединения и фрагменты, которые содержат атом серы, связанный с двумя разными атомами углерода или гетероатомами. Примеры простых тиоэфиров включают, но не ограничиваются только ими алкилтиоалкилы, алкилтиоалкенилы и алкилтиоалкинилы. Термин "алкилтиоалкилы" включает соединения с алкильной, алкенильной или алкинильной группой, связанной с атомом серы, который связан с алкильной группой. Аналогичным образом, термины "алкилтиоалкенилы" и "алкилтиоалкинилы" означают соединения или фрагменты в которых алкильная, алкенильная или алкинильная группа, связана с атомом серы, который ковалентно связан с алкинильной группой.

25 Термин "гидроксигруппа" или "гидроксил" включает группы, содержащие –ОН или –O<sup>-</sup>.

Термин "галоген" включает фтор, бром, хлор, йод и т. п. Термин "пергалогенированный" означает фрагмент в котором все атомы водорода заменены на атомы галогенов.

30 Термины "полициклит" или "полициклический радикал" включают фрагменты, содержащие два или большее количество колец (например, циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы и/или гетероциклилы), в которых два или большее количество атомов углерода являются общими для

двух соседних колец, например, кольца являются "конденсированными кольцами". Кольца, которые соединены двумя несоседними атомами, называются "мостиковыми кольцами". Каждое их колец полициклической системы может быть содержать в качестве заместителей, такие группы, как

5 описанные выше, например, галоген, гидроксил, алкилкарбонилксигруппу, арилкарбонилксигруппу, алкоксикарбонилксигруппу, арилоксикарбонилксигруппу, карбоксигруппу, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, алкиламинокарбонил, арилалкиламинокарбонил, алкениламинокарбонил, алкилкарбонил, арилкарбонил, арилалкилкарбонил,

10 алкенилкарбонил, аминокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонатную группу, фосфинатную группу, цианогруппу, аминогруппу (включая алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу, ариламиногруппу, диариламиногруппу и алкилариламиногруппу), ациламиногруппу (включая алкилкарбониламиногруппу, алкилкарбониламиногруппу, карбамоил и уреидную

15 группу), амидиновую группу, иминовую группу, сульфгидрил, алкилтиогруппу, арилтиогруппу, тиокарбоксигруппу, сульфогруппы, алкилсульфинил, сульфнатную группу, сульфоамидную группу, нитрогруппу, трифторметил, цианогруппу, азидную группу, гетероцикл, алкил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

20 Термин "гетероатом" включает атомы любого элемента кроме углерода и водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород, сера и фосфор.

Кроме того, выражение "любая их комбинация" означает, что любое количество указанных функциональных групп и молекул можно объединить с

25 образованием более крупной молекулярной системы. Например, термины "фенил," "карбонил" (или " $=O$ "), " $-O-$ ," " $-OH$ ," и  $C_1-C_6$  (т. е.  $-CH_3$  и  $-CH_2CH_2CH_2-$ ) можно объединить с образованием 3-метокси-4-пропоксибензокарбонильного заместителя. Следует понимать, что при объединении функциональных групп и молекул с образованием более крупной молекулярной системы можно удалять

30 или присоединять атомы водорода в соответствии с валентностью каждого атома.

Следует понимать, что все соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, описанные выше, дополнительно включают связи между

соседними атомами и/или с атомами водорода в соответствии с валентностью каждого атома. Это означает, что связи и/или атомы водорода прибавляют, чтобы для каждого из указанных ниже типов атомов образовывалось следующее количество связей: углерод - четыре связи, азот - три связи, кислород - две связи и сера - две-шесть связей.

Следует отметить, что структура некоторых из соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включает асимметрические атомы углерода. В соответствии с этим следует понимать, что все изомеры, образование которых обусловлено такой асимметрией (например, все энантиомеры, стереоизомеры, вращательные изомеры, таутомеры, диастереоизомеры и рацематы), входят в объем настоящего изобретения. Такие изомеры можно получить в основном в чистом виде с помощью классических методик разделения и стереохимически контролируемым синтезом. Кроме того, структуры и другие соединения и фрагменты, рассмотренные в настоящей заявке, также включают все их таутомеры. Соединения, описанные в настоящем изобретении, можно получить по схемам синтеза, известным в данной области техники.

Также следует отметить, что заместители некоторых из соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают изомерные циклические структуры. В соответствии с этим следует понимать, что структурные изомеры конкретных заместителей включены в объем настоящего изобретения, если не указано иное. Например, термин "тетразол" включает тетразол, 2*H*-тетразол, 3*H*-тетразол, 4*H*-тетразол и 5*H*-тетразол.

#### Применение при раке, отторжениях трансплантатов и аутоиммунных заболеваниях

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают ценными фармакологическими характеристиками и применимы для лечения заболеваний. В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения пролиферативного заболевания или рака.

Пролиферативными заболеваниями преимущественно являются опухолевые заболевания (или рак) (и/или любые метастазы). Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, являются особенно подходящими для лечения опухолевых заболеваний, которыми являются рак молочной железы, рак мочеполовой системы, рак легких, рак желудочно-кишечного тракта,

эпидермоидный рак, меланома, рак яичников, рак поджелудочной железы, нейробластома, рак головы и/или шеи или рак мочевого пузыря, или, в более широком смысле, рак почек, головного мозга или желудка; в частности, (i) опухоль молочной железы; эпидермоидная опухоль, такая как эпидермоидная опухоль головы и/или шеи или опухоль рта; опухоль легких, например, мелкоклеточная или немелкоклеточная опухоль легких; опухоль желудочно-кишечного тракта, например, колоректальная опухоль; или опухоль мочеполовой системы, например, опухоль предстательной железы (в особенности стойкая к гормонам опухоль предстательной железы); или (ii) пролиферативное заболевание, которая является устойчивым к лечению другими химиотерапевтическими средствами; или (iii) опухоль, которая является устойчивой к лечению другими химиотерапевтическими средствами вследствие множественной лекарственной устойчивости.

В более широком смысле в настоящем изобретении пролиферативное заболевание также может включать гиперпролиферативное патологическое состояние, такое как лейкоз, гиперплазия, фиброз (в особенности легких, но и другие типы фиброза, такие как фиброз почек), ангиогенез, псориаз, атеросклероз и пролиферацию гладких мышц в кровеносные сосуды, такую как рестеноз или рестеноз после ангиопластики.

Если указывается опухоль, опухолевое заболевание, карцинома или рак, то альтернативно или в дополнение подразумевается и метастазирование в основной орган или ткань и/или в любое другое положение вне зависимости от расположения опухоли и/или метастазов.

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, селективно токсичны или более токсичны по отношению к быстро пролиферирующим клеткам, чем по отношению к нормальным клеткам, в особенности клеткам рака человека, например, злокачественных опухолей, соединение обладает значительным антипролиферативным воздействием и стимулирует дифференциацию, например, остановку клеточного цикла и апоптоз.

В некоторых других вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения отторжения трансплантатов. Примеры отторжения трансплантатов, которые можно лечить соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются

только ими, реакцию "трансплантант против хозяина", отторжение, связанное с ксенотрансплантацией, отторжение, связанное с трансплантацией органа, отторжение, связанное с неотложной трансплантацией, отторжение гетеротрансплантата или гомотрансплантата и ишемическое или реперфузионное поражение, возникшее при трансплантации органа.

В некоторых других вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения аутоиммунных заболеваний.

Примеры аутоиммунных заболеваний, подвергающихся лечению соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются

только ими, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную тромбоцитопению новорожденных, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную цитопению, гемолитическую анемию,

антифосфолипидный синдром, дерматит, аллергический энцефаломиелит, миокардит, рецидивирующую полихондрию, ревматический порок сердца,

гломерулонефрит, рассеянный склероз, неврит, увеит, офтальмит,

полиэндокринные синдромы, пурпуру, болезнь Рейтера, синдром негнущегося человека, аутоиммунное воспаление легких, аутизм, синдром Гийена - Барре,

сахарный инсулинозависимый диабет, аутоиммунное воспаление глаза,

аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, системную красную волчанку, синдром

Гудпасчера, пемфигоид, аутоиммунные реакции рецептора, аутоиммунную

гемолитическую анемию, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру,

ревматоидный артрит, смешанное заболевание соединительной ткани,

полимиозит/дерматомиозит, пернициозную анемию, идиопатическую

Аdditонову болезнь, бесплодие, гломерулонефрит, буллезный пемфигоид,

синдром Шегрена, сахарный диабет, адренергическую резистентность к

лекарственному средству, хронический активный гепатит, первичный

биллиарный цирроз, витилиго, васкулит, состояние после инфаркта миокарда,

посткардиотомный синдром, уртикарию, atopический дерматит, астму,

воспалительные миопатии, хронический активный гепатит, первичный

биллиарный цирроз и опосредуемые Т-клетками аллергические заболевания.

Термин "применение" включает любой один или большее количество следующих вариантов осуществления настоящего изобретения соответственно: применение для лечения нарушений, связанных с протеинкиназой; применение

для приготовления фармацевтических композиций, предназначенных для применения для лечения этих заболеваний, например, для приготовления лекарственного средства; способы применения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, для лечения этих заболеваний; фармацевтическим 5 препараты, содержащие соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, предназначенные для лечения этих заболеваний; и соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, предназначенные для применения для лечения этих заболеваний; если это является целесообразным и подходящим, если не указано иное. В частности, подвергающиеся лечению заболевания и таким образом 10 являющиеся предпочтительными для применения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, выбраны из группы, включающей рак, отторжения трансплантатов и аутоиммунные заболевания, а также заболевания, которые зависят от активности протеинкиназ. Термин "применение" также включает варианты осуществления композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, 15 которые связываются с протеинкиназой в такой степени, что они могут выступать в качестве маркировки или метки, так что при связывании с флуоресцентной или обычной меткой или при приобретении радиоактивности их можно использовать в качестве реагента для научных исследований или в качестве диагностирующего или визуализирующего реагента.

#### 20 Анализы

Ингибирование активности протеинкиназы соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, можно исследовать с помощью целого ряда анализов, использующихся в данной области техники. Примеры таких анализов описаны в представленном ниже разделе "Примеры осуществления изобретения".

#### 25 Фармацевтические композиции

Выражение "эффективное количество" соединения означает количество, необходимое или достаточное для лечения или предупреждения нарушения, связанного с протеинкиназой, например, предупреждения различных морфологических и соматических симптомов нарушения и/или заболевания или 30 патологического состояния, связанного с протеинкиназой, описанного в настоящем изобретении. В одном примере эффективное количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, означает количество, достаточное для лечения у субъекта нарушения, связанного с протеинкиназой. Эффективное

количество может меняться в зависимости от таких факторов, как размер и масса субъекта, тип заболевания или конкретное используемое соединение, предлагаемое в настоящем изобретении. Например, выбор соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, может повлиять на то, что составляет "эффективное количество". Специалист с общей подготовкой в данной области техники должен уметь исследовать факторы, указанные в настоящем изобретении, и без чрезмерного количества экспериментальных исследований определить эффективное количество соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

10           Режим введения может повлиять на то, что составляет эффективное количество. Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить субъекту до или после возникновения нарушения, связанного с протеинкиназой. Кроме того, ежедневно можно вводить несколько разделенных доз, а также вводить поочередно, или дозу можно вводить путем вливания или болюсного вливания. Кроме того, дозы соединения (соединений), предлагаемого в настоящем изобретении, можно пропорционально увеличивать или уменьшать в соответствии с требованиями текущего лечения или профилактики.

15           Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять для лечения патологических состояний, нарушений или заболеваний, описанных в настоящем изобретении, или для приготовления фармацевтических композиций, предназначенных для применения для лечения этих заболеваний. Способы применения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, для лечения этих заболеваний, или фармацевтические препараты, содержащие соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, предназначенные для лечения этих заболеваний.

20           Выражение "фармацевтическая композиция" включает препараты, пригодные для введения млекопитающим, например, людям. Если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, вводят в виде фармацевтических средств млекопитающим, например, людям, их можно вводить в чистом виде или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 30 99,5% (более предпочтительно - от 0,5 до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Выражение "фармацевтически приемлемый носитель" известно в данной области техники и включает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или разбавитель, пригодный для введения млекопитающим соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Носители включают жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, инертный наполнитель, растворитель или капсулирующее вещество, участвующее в переносе или транспортировке соответствующего средства от органа или части органа к другому органу или в другую часть организма. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в том смысле, что он должен быть совместим с другими ингредиентами композиции и не быть вредным для пациента. Некоторые примеры веществ, которые могут выступать в качестве фармацевтически приемлемых носителей включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетилцеллюлоза; порошкообразную трагакантовую камедь; мальтозу; желатин; тальк; инертные наполнители, такие как масло какао и воск для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные вещества, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических препаратах.

В композициях также могут содержаться смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также окрашивающие агенты, агенты, обеспечивающие отделение от пресс-форм, агенты для нанесения покрытий, подсластители, вкусовые добавки и отдушки, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: растворимые в воде антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеингидрохлорид, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия



и т. п.; маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), лецитин, пропилгаллат,  $\alpha$ -токоферол и т. п.; и реагенты, образующие хелаты с металлами, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т. п.

Препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, включают пригодные для перорального, назального, местного, чрескожного, трансбуккального, сублингвального, ректального, вагинального и/или парентерального введения. Препараты можно легко приготовить в виде разовых дозированных форм и можно приготовить по любым методикам, хорошо известным в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, которое можно объединить с носителем с получением разовой дозированной формы, обычно является таким количеством соединения, которое приводит к терапевтическому эффекту. Обычно это количество меняется в диапазоне от примерно 1 до примерно 99 % активного ингредиента, предпочтительно - от примерно 5 до примерно 70 %, наиболее предпочтительно - от примерно 10 до примерно 30 %.

Методики приготовления этих препаратов или композиций включают стадию объединения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, с носителем и необязательно с одним или большим количеством вспомогательных ингредиентов. Обычно препараты готовят путем тщательного и равномерного объединения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с обоими типами носителей, при необходимости с формованием продукта.

Препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, пригодные для перорального введения, могут находиться в форме капсул, облаток, пилюль, таблеток, пастилок (с использованием вкусовой основы, обычно сахарозы и камеди акации или трагакантовой камеди), порошков, гранул, или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде лепешек (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахарозы, или камеди акации) и/или в виде жидкостей для полоскания рта и т. п., каждая из которых содержит заранее заданное количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в качестве активного

ингредиента. Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

В твердых дозированных формах, предлагаемых в настоящем изобретении для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т. п.), активный ингредиент смешан с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей, таких как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующих веществ: наполнители или средства, увеличивающие объем, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и/или камедь акации; влагоудерживающие вещества, такие как глицерин; разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; агенты, замедляющие растворение, такие как парафин; ускорители впитывания, такие как четвертичные аммониевые соединения; смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат; впитывающие средства, такие как каолин и бентонитовая глина; смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и окрашивающие агенты.

В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут включать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей в заполненных капсулах из мягкого или твердого желатина с применением таких инертных наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также обладающие большой молекулярной массой полиэтиленгликоли и т. п.

Таблетку можно приготовить путем прессования или формования, необязательно с одним или большим количеством дополнительных ингредиентов. Прессованные таблетки можно приготовить с использованием связующего (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натриевой соли гликолята крахмала или сшитой натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего вещества. Формованные таблетки можно приготовить путем проводимого в

подходящей машине формования смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

5 Таблетки и другие твердые дозированные формы фармацевтических композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, необязательно можно нанести насечки или приготовить с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в технологии приготовления фармацевтических средств. Их также можно приготовить так, чтобы обеспечить медленное или регулируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента, 10 например, с использованием гидроксипропилметилцеллюлозы при разных содержаниях, обеспечивающих необходимый режим высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Их можно стерилизовать, например, фильтрованием через задерживающий бактерии фильтр или путем введения стерилизующих средств и получить стерильные твердые композиции, 15 которые перед использованием можно растворить в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекции. Эти композиции также необязательно могут содержать агенты, придающие непрозрачность, а также могут обладать таким составом, чтобы активный ингредиент (ингредиенты) высвобождался только или предпочтительно на определенном участке кишечника, необязательно в 20 замедленном режиме. Примеры веществ, которые можно использовать для таких целей, включают полимерные вещества и воска. Активный ингредиент также может находиться в микрокапсулированном виде, если это целесообразно, то с одним или большим количеством инертных наполнителей, указанных выше.

25 Жидкие дозированные формы для перорального введения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно использующиеся в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, 30 солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышей, оливковое,

касторовое, кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбита и жирных кислот и их смеси.

5 Кроме инертных разбавителей композиции для перорального введения также могут содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые добавки, отдушки и консерванты.

10 Суспензии в дополнение к активным соединениям могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтилен, сорбит и сложные эфиры сорбита, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакантовую камедь и их смеси.

15 Препараты фармацевтических композиций, предлагаемые в настоящем изобретении, предназначенные для ректального или вагинального введения, могут представлять собой суппозитории, которые можно приготовить путем смешивания одного или большего количества соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, с одним или большим количеством подходящих не оказывающих раздражающее воздействие инертных наполнителей или носителей, таких как масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозиториев или салицилат, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и поэтому плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

25 Препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, которые пригодны для вагинального введения, также включают pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пенки или спреи, содержащие такие носители, которые известны в данной области техники, как подходящие.

30 Дозированные формы для местного или чрескожного введения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и формы для ингаляции. Активное соединение в стерильных условиях можно смешать с фармацевтически приемлемым носителем и любыми консервантами, буферными веществами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели в дополнение к активному соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, могут содержать инертные

наполнители, такие как животные и растительные жиры, масла, воска, парафины, крахмал, трагакантовую камедь, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

5 Порошки и спреи в дополнение к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, могут содержать инертные наполнители, такие как лактозу, тальк, кремниевую кислоту, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошкообразный полиамид или смеси этих веществ. Спреи могут  
10 дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Чрескожные пластыри обладают тем дополнительным преимуществом, что обеспечивают регулируемое введение в организм соединения, предлагаемого в настоящем изобретении. Такие дозированные формы можно приготовить путем  
15 растворения или диспергирования соединения в подходящей среде. Для увеличения потока соединения через кожу также можно использовать средства, улучшающие впитывание. Скорость можно регулировать путем использования регулирующей скорость мембраны или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

20 Офтальмологические композиции, глазные мази, порошки, растворы и т. п. также входят в объем настоящего изобретения.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, пригодные для парентерального введения, представляют собой одно или большее количество соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, в  
25 комбинации с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых стерильных изотонических водных или неводных растворов, дисперсий, суспензий или эмульсий, или стерильные порошки, которые непосредственно перед применением можно восстановить в стерильные растворы или дисперсии для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы,  
30 бактериостатики, растворенные вещества, которые делают композицию изотонической с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и подходящие их смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и пригодные для инъекций органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую сыпучесть или текучесть можно обеспечить, например, путем нанесения покрытий такими веществами, как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

10 Эти композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие и диспергирующие агенты. Предупреждение воздействия микроорганизмов можно обеспечить путем включения различных антибактериальных и антигрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т. п. Также может быть желательным включение в композиции изотонических средств, таких как сахара, хлорид натрия и т. п. Кроме того, пролонгированное всасывание вводимой путем инъекции фармацевтической формы можно обеспечить путем включения агентов, которые задерживают всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

20 В некоторых случаях для пролонгирования воздействия лекарственного средства желательно замедлить всасывание лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно осуществить путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества, плохо растворимого в воде. В этом случае скорость всасывания лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. Альтернативно, замедленное всасывание лекарственной формы, введенной парентерально, обеспечивают путем растворения или супендирования лекарственного средства в маслообразном разбавителе.

30 Вводимые путем инъекции формы-депо готовят путем формирования микрокапсулированных матриц рассматриваемого соединения в биологически разлагающихся полимерах, таких как полилактид-полигликолид. Скорость высвобождения лекарственного средства можно регулировать путем изменения



Независимо от выбранного пути введения соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, которые можно применять в подходящей гидратированной форме, и/или фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, готовят в фармацевтически приемлемых дозированных формах по обычным методикам, известным специалистам в данной области техники.

Реальные дозы активных ингредиентов в фармацевтических композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, могут меняться, так чтобы обеспечить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения необходимого терапевтического эффекта для конкретного пациента, композиции и пути введения, без токсического воздействия на пациента.

Выбранная доза зависит от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его сложного эфира, соли или амида, пути введения, времени введения, скорости выведения конкретного используемого активного соединения, длительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или веществ, применяющихся в комбинации с конкретным используемым соединением, возраста, пола, массы, состояния, общего состояния здоровья и анамнеза подвергающегося лечению пациента и аналогичных факторов, хорошо известных в медицине.

Врач или ветеринар с общей подготовкой в данной области техники может легко определить и назначить эффективное количество необходимой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать с доз соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, использующихся в фармацевтической композиции в содержаниях, меньших, чем требующиеся для достижения необходимого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу, пока не будет достигнут необходимый эффект.

Обычно подходящая суточная доза соединения, предлагаемого в настоящем изобретении будет такой, которая является наименьшей дозой, достаточной для обеспечения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно зависит от факторов, описанных выше. Обычно внутривенная и подкожная дозы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, вводимые пациенту для обеспечения необходимых анальгетических эффектов составляет от примерно



0,0001 до примерно 100 мг/(кг массы тела в сутки), более предпочтительно - от примерно 0,01 до примерно 50 мг/(кг в сутки) и еще более предпочтительно - от примерно 1,0 до примерно 100 мг/(кг в сутки). Эффективное количество представляет собой количество, необходимое для лечения нарушения, связанного с протеинкиназой.

При необходимости эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде 2, 3, 4, 5, 6 или большего количества разделенных доз, вводимых по отдельности через подходящие промежутки времени в течение суток, необязательно, в разовых дозированных формах.

Если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить по отдельности, то предпочтительно вводить соединение в виде фармацевтической композиции.

#### Методика синтеза

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, получают из общедоступных соединений по методикам, известным специалистам в данной области техники, включая любое одно или большее количество указанных ниже условий но не ограничивается только ими:

В объеме настоящего описания только легко удаляемая группа, которая не является компонентом конкретного искомого конечного соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, называется "защитной группой", если в контексте не указано иное. Защита функциональных групп такими защитными группами, сами защитные группы и реакции их отщепления описаны, например, в стандартных справочниках, таких как, например, *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005. 41627 pp. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (Electronic Version, 48 Volumes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of Organic Chemistry*), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides, Proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and

Basel 1982, и Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Особенностью защитных групп является то, что их можно удалить легко (т. е. без протекания нежелательных вторичных реакций),  
5 например, путем сольволиза, восстановления, фотолиза или, альтернативно, при физиологических условиях (например, путем ферментативного отщепления).

Соли соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, одержащие по меньшей мере одну солеобразующую группу, можно получить по известным методикам. Например, соли соединений, предлагаемых в настоящем  
10 изобретении, содержащих кислотные группы, можно получить, например, путем обработки этих соединений соединениями металлов, такими как соли щелочных металлов подходящих органических карбоновых кислот, например, натриевой солью 2-этилгексановой кислоты; органическими соединениями щелочных металлов или щелочноземельных металлов, такими как соответствующие  
15 гидроксиды, карбонаты или гидрокарбонаты, такие как гидроксид, карбонат или гидрокарбонат натрия или калия, соответствующими соединениями кальция или аммиаком или подходящим органическим амином, предпочтительно использовать стехиометрические количества или небольшой избыток солеобразующего реагента. Соли присоединения с кислотами соединений,  
20 предлагаемых в настоящем изобретении, получают обычным образом, например, путем обработки соединений кислотой или подходящим ионообменным реагентом. Внутренние соли соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, содержащих кислотную и основную солеобразующие группы, например, свободную карбоксигруппу и свободную аминогруппу, можно  
25 получить, например, путем нейтрализации солей, таких как, соли присоединения с кислотами, до изоэлектрической точки, например, слабыми основаниями, или путем обработки ионообменниками.

Соли можно обычным образом превратить в свободные соединения; соли металлов и аммония можно превратить, например, путем обработки  
30 подходящими кислотами, и соли присоединения с кислотами, например, путем обработки подходящим основным реагентом.

Смеси изомеров, получаемые в контексте настоящего изобретения, можно разделить по известной методике на отдельные изомеры; диастереоизомеры

можно разделить, например, путем распределения в многофазной смеси растворителей, перекристаллизацией и/или с помощью хроматографического разделения, например, на силикагеле, или, например, с помощью жидкостной хроматографии среднего давления на колонке с обращенной фазой, и рацематы можно разделить, например, путем образования солей с оптически чистыми солеобразующими реагентами, и получаемую таким образом смесь диастереоизомеров разделить, например, с помощью фракционной кристаллизации или с помощью хроматографии на колонках с оптически активными веществами.

10 Промежуточные и конечные продукты можно обработать и/или очистить по стандартным методикам, например, с помощью хроматографических методик, методик распределения, (пере)кристаллизации и т. п.

Общие условия осуществления способа

15 Приведенные ниже положения применимы в целом ко всем способам, указанным в настоящем изобретении.

Стадии способа для синтеза соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, можно выполнить при условиях проведения реакций, которые сами по себе известны, предпочтительно - при специально указанных, при отсутствии или обычно в присутствии растворителей или разбавителей, предпочтительно - растворителей или разбавителей, которые инертны по отношению к используемым реагентам и растворяют их, при отсутствии или в присутствии катализаторов, конденсирующих или нейтрализующих реагентов, например, ионообменников, таких как катионообменники, например, в  $H^+$  форме; в зависимости от природы реакции и/или реагентов при пониженной, нормальной или повышенной температуре, например, при температуре в диапазоне от примерно -100 до примерно 190°C; предпочтительно - от примерно -80 до примерно 150°C, например, от -80 до -60°C, при КТ, от -20 до 40°C или при температуре кипения; при атмосферном давлении или в закрытом сосуде, когда это целесообразно, то под давлением и/или в инертной атмосфере, например, в атмосфере аргона или азота.

30 На всех стадиях реакций образующиеся смеси изомеров можно разделить на отдельные изомеры, например, диастереоизомеры или энантиомеры, или на любую необходимую смесь изомеров, например, рацематы или смеси

диастереоизомеров, например, по методикам, аналогичным описанным в публикации Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005.

5 Растворители, из числа которых можно выбрать растворители, которые являются подходящими для любой конкретной реакции, включают указанные специально или, например, воду; сложные эфиры, такие как (низш.) алкил- (низш.) алканоаты, например, этилацетат; простые эфиры, такие как алифатические простые эфиры, например, диэтиловый эфир, или циклические простые эфиры, например, тетрагидрофуран и диоксан, жидкие ароматические 10 углеводороды, такие как бензол и толуол, спирты, такие как метанол, этанол и 1- или 2-пропанол, нитрилы, такие как ацетонитрил, галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид и хлороформ, амиды кислот, такие как диметилформамид и диметилацетамид, основания, такие как гетероциклические азотистые основания, например, пиридин или N-метилпирролидин-2-он, 15 ангидриды карбоновых кислот, такие как ангидриды (низш.) алкановых кислот, например, уксусный ангидрид, циклические, линейные или разветвленные углеводороды, такие как циклогексан, гексан и изопентан, или смеси этих растворителей, например, водные растворы, если в описании способов не указано иное. Такие смеси растворителей также можно использовать при 20 обработке, например, с помощью хроматографии или распределения.

Соединения, включая их соли, также можно получить в виде гидратов или их кристаллы могут, например, включать растворитель, применяющийся для кристаллизации. Могут содержаться разные кристаллические формы.

Настоящее изобретение также относится к таким вариантам осуществления 25 способа, в которых получаемое на любой стадии в качестве промежуточного продукта соединение применяется в качестве исходного вещества, а затем выполняются остальные стадии способа, или в которых исходное вещество образуется при условиях проведения реакции или применяется в виде производного, например, в защищенной форме или в форме соли, или 30 соединение, получаемое способом, предлагаемым в настоящем изобретении, получают при условиях проведения реакции и затем обрабатывают *in situ*.

Пролекарства

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и к способам лечения нарушений, связанных с протеинкиназой, путем введения, фармацевтически приемлемых пролекарств соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Например, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержащие свободные аминогруппы, амидогруппы, гидроксигруппы или карбоксигруппы, можно превратить в пролекарства. Пролекарства включают соединения, в которых аминокислотный остаток или полипептидная цепь двух или большего количества (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков с помощью амидной или сложноэфирной связи связана со свободной аминогруппой, гидроксигруппой или карбоксигруппой соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Аминокислотные остатки включают, но не ограничиваются только ими, природных аминокислот, обычно обозначаемых трехбуквенными символами, и также включает 4-гидроксипролин, гидроксизин, демозин, изодемозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионинсульфон. Также включены дополнительные типы пролекарств. Например, свободные карбоксигруппы можно превратить в производные, такие как амины или алкиловые эфиры. Свободные гидроксигруппы можно превратить в производные с помощью групп, включая, но не ограничиваясь только ими, гемисукцинаты, фосфаты, диметиламиноацетаты и фосфорилоксиметоксикарбонилы, как это описано в публикации *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. Карбаматные пролекарства гидроксигрупп и аминогрупп также включены, а также карбонатные пролекарства, сульфонаты и сульфаты гидроксигрупп. Также включены такие производные гидроксигрупп, как (ацилокси)метилловые и (ацилокси)этиловые простые эфиры, в которых ацильной группой может быть алкиловый сложный эфир, необязательно замещенный такими группами, включая, но не ограничиваясь только ими, как простая эфирная, аминогруппа и карбоксигруппа, или, в которых ацильной группой может быть сложноэфирной группой аминокислоты. Пролекарства этого типа описаны в публикации *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Свободные амины можно превратить в такие производные, как амиды, сульфонамиды или фосфонамиды. Все эти пролекарственные

фрагменты могут включать, но не ограничиваются только ими, простые эфирные группы, аминогруппы и карбоксигруппы.

Поэтому любое указание на соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, следует понимать, как указание и на соответствующие пролекарства соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, если это является подходящим и целесообразным.

#### Комбинации

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также можно использовать в комбинации с другими средствами, например, с дополнительным ингибитором протеинкиназы, которое является или не является соединением, предлагаемым в настоящем изобретении для лечения у субъекта нарушения, связанного с протеинкиназой.

Термин "комбинация" означает фиксированную комбинацию в одной разовой дозированной форме, или набор компонентов, предназначенный для комбинированного введения, с помощью которого соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и компонент комбинации можно вводить независимо одновременно или по отдельности через промежутки времени, которые позволяют компонентам комбинации проявить совместный, например, синергетический эффект, или любую их комбинацию.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить одновременно или последовательно с противовоспалительным, антипролиферативным, химиотерапевтическим средством, иммунодепрессантом, противораковым, цитотоксическим средством или ингибитором, которые не являются соединением формулы I или его солью. Другие примеры средств, которые можно вводить в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, ингибитор РТК, циклоспорин А, CTLA4-Ig, антитела, выбранные из группы, включающей анти-ICAM-3, анти-IL-2 рецептор, анти-CD45RB, анти-CD2, анти-CD3, анти-CD4, анти-CD80, анти-CD86 и моноклональные антитела ОКТ3, средства, блокирующие взаимодействия между CD40 и gp39, белки слияния, образованные из CD40 и gp39, ингибиторы NF-каппа В функции, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, стероиды, соединения золота, антипролиферативные средства, FK506, микофенолат мотефил, цитотоксические

лекарственные средства, ингибиторы TNF- $\alpha$ , анти-TNF антитела или растворимый рецептор TNF, рапамицин, лефлунид, ингибиторы циклооксигеназы-2, паклитаксел, цисплатин, карбоплатин, доксорубицин, карминомицин, даунорубицин, аминоптерин, метотрексат, метоптерин, митомицин С, эктеинасцидин 743, порфиروмицин, 5-фторурацил, 6-меркаптопурин, гемцитабин, цитозинарабинозид, подофиллотоксин, этопозид, этопозидфосфат, тенипозид, мелфалан, винбластин, винкристин, лейрозицин, эпотилон, виндезин, лейрозин или их производные.

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и любое дополнительное средство можно включить в разные дозированные формы. Альтернативно, для уменьшения количество дозированных форм, вводимых пациенту, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и любое дополнительное средство можно приготовить совместно в любой комбинации. Например, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, являющееся ингибитором, можно включить в одну дозированную форму и дополнительное средство можно включить совместно в другую дозированную форму. Любые отдельные дозированные формы можно вводить в одно и то же время или в разные моменты времени.

Альтернативно, композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, включает дополнительное средство, описанное в настоящем изобретении. Каждый компонент может содержаться в отдельных композициях, комбинациях композиций или в одной композиции.

#### Примеры осуществления изобретения

Настоящее изобретение дополнительно иллюстрируется приведенными ниже примерами, которые не следует рассматривать, в качестве дополнительно ограничивающих. При осуществлении настоящего изобретения, если не указано иное, используются обычные методики биологии клеток, культур клеток, молекулярной биологии, трансгенной биологии, микробиологии и иммунологии, которые известны в данной области техники.

#### 30 ОБЩИЕ МЕТОДИКИ СИНТЕЗА

Все исходные вещества, структурные фрагменты, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие реагенты, растворители и катализаторы, использующиеся для синтеза соединений, предлагаемых в настоящем

изобретении, имеются в продаже или их можно получить по методикам органического синтеза, известным специалистам с общей подготовкой в данной области техники (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить по методикам органического синтеза, известным специалисту с общей подготовкой в данной области техники, приведенных в представленных ниже примерах.

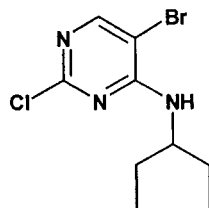
#### ПЕРЕЧЕНЬ АББРЕВИАТУР

	БИНАФ	(±)-(1,1'-бинафталин-2,2'-диил)бис(дифенилфосфин)
10	ДИЭА	диэтиламин
	ДИПЭА	диизопропилэтиламин
	ДМФ	диметилформамид
	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
	МСВР	масс-спектрометрия высокого разрешения
15	НВТУ	О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат
	ВОР	бензотриазол-1-илокси- трис(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат
	НОВt	1-гидрокси-1H-бензотриазол
	ЖХ/МС	жидкостная хроматография/масс-спектрометрия
20	NMM	N-метилморфолин
	NMP	N-метилпирролидин
	КТ	комнатная температура
	ТГФ	тетрагидрофуран
	Et	этил
25	NBS	N-бромсукцинимид
	ДИАД	диизопропилазодикарбоксилат
	Ts	тозил
	ТБАФ	тетра-n-бутиламмонийфторид

#### Пример 1

30 (5-Бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амин

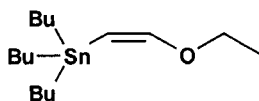




К раствору 5-бром-2,4-дихлорпиримидина (4,56 г, 20 ммоль) в этаноле (9 мл) при температуре окружающей среды прибавляют 1-этилпропиламин (2,6 мл, 22 ммоль) и ДИЭА (7 мл, 40 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч, затем концентрируют в вакууме и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, этилацетат: гексан = от 3:97 до 30:70) и получают (5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амин. МС (ИЭР - ионизация электрораспылением)  $m/z$  280 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц)  $\delta$  8,1(s, 1H), 5,24(d, 1H), 4,1(m, 1H), 1,58(m, 4H), 0,93(t, 6H).

Пример 2

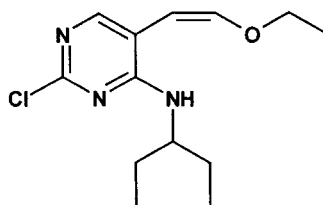
Трибутил-((Z)-2-этоксивинил)-станнан



К раствору этилэтинилового эфира (2,26 мл, 50% в гексане, 15 ммоль) в толуоле (40 мл) при температуре окружающей среды прибавляют три-*n*-бутилгидрид (2,7 мл, 10 ммоль) и AIBN (81 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 100 °С в течение 16 ч. После охлаждения смесь концентрируют в вакууме и получают трибутил-((Z)-2-этоксивинил)-станнан. Неочищенный продукт используют без обработки.

Пример 3

[2-Хлор-5-((Z)-2-этоксивинил)-пиримидин-4-ил]-(1-этилпропил)-амин

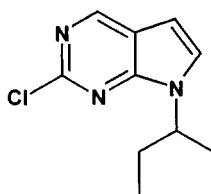


К раствору неочищенного соединения примера 2 (4,25 г, ~75%, 8,8 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (10 мл) при температуре окружающей среды прибавляют (5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амин (2,25 г, 8 ммоль), Et<sub>4</sub>NCl (1,33 г, 8

ммолей) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (280 мг, 0,4 ммоль). Реакционную смесь продувают с помощью N<sub>2</sub>, герметизируют в микроволновом реакторе и нагревают при 100 °С в течение 17 мин. После охлаждения смесь концентрируют в вакууме и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, этилацетат : гексан = от 5:95 до 40:60) и получают [2-хлор-5-((Z)-2-этоксивинил)-пиримидин-4-ил]-(1-этилпропил)-амин. МС (ИЭР) m/z 270 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц). δ 8,02(s, 1H), 6,26(d, 1H), 5,46(d, 1H), 4,91(d, 1H), 4,16(m, 1H), 3,99(q, 2H), 1,60-1,69(m, 2H), 1,43-1,52(m, 2H), 1,32(t, 3H), 0,92(t, 6H).

Пример 7

10 2-Хлор-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин

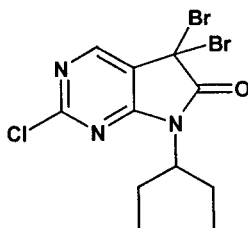


К раствору [2-хлор-5-((Z)-2-этоксивинил)-пиримидин-4-ил]-(1-этилпропил)-амина (1,1 г, 4,07 ммоль) в EtOH (8 мл) при температуре окружающей среды прибавляют концентрированную HCl (0,1 мл). Реакционную смесь герметизируют в микроволновом реакторе и нагревают при 100 °С в течение 10 мин. После охлаждения смесь концентрируют в вакууме и получают 2-хлор-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин. Неочищенный продукт используют без обработки. Вещество можно очистить с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, EtOAc : гексан = 1 : 5).

20 МС (ИЭР) m/z 224 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц). δ 8,87(s, 1H), 7,30(d, 1H), 6,69(d, 1H), 4,69(m, 1H), 1,77-1,99(m, 4H), 0,77(t, 6H)

Пример 8

5,5-Дибром-2-хлор-7-(1-этилпропил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-он

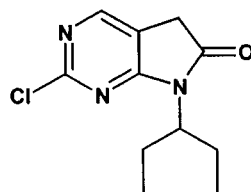


К смеси 2-хлор-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (неочищенного, ~ 4,07 ммоль) с t-BuOH (7 мл) при температуре окружающей среды прибавляют 2 мл H<sub>2</sub>O, затем к оранжевому раствору прибавляют NBS (2,28 г, 12,8 ммоль). Смесь перемешивают при 28 - 30 °С в течение 2,5 ч, затем концентрируют и растворяют в этилацетате, промывают водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и рассолом. Органические вещества сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют и получают 5,5-дибром-2-хлор-7-(1-этилпропил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-он. Неочищенный продукт используют без обработки.

10 МС (ИЭР) m/z 398 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 9

2-Хлор-7-(1-этилпропил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-он

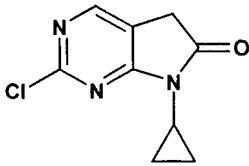
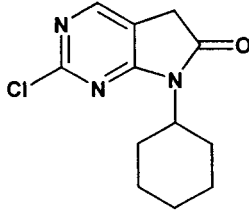
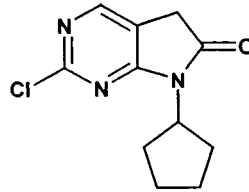
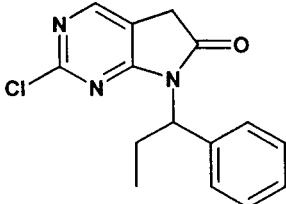


К раствору 5,5-дибром-2-хлор-7-(1-этилпропил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-она (неочищенного, ~ 5,3 ммоль) в уксусной кислоте (6 мл) и ТГФ (4 мл) при 0 °С прибавляют Zn пыль (1,37 г, 21 ммоль). Смесь перемешивают при 0 °С в течение 2 мин затем нагревают до комнатной температуры, перемешивают в течение 30 мин. Смесь фильтруют через целит, промывают этилацетатом. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (этилацетат : гексан = от 5:95 до 40:60) и получают 2-хлор-7-(1-этилпропил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-он.

20 МС (ИЭР) m/z 240 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц). δ 8,17(s, 1H), 4,20(m, 1H), 3,58(s, 2H), 2,10(m, 2H), 1,84(m, 2H), 0,84(t, 6H).

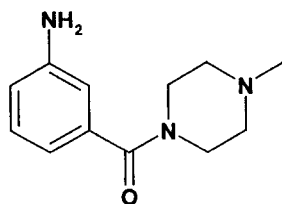
25 Примеры 10-13

По методикам, описанным в примерах 6-9, с использованием подходящих исходных веществ получают следующие соединения.

Структура	МС (m/z) (M+1)
	210
	252
	238
	288

#### Пример 14

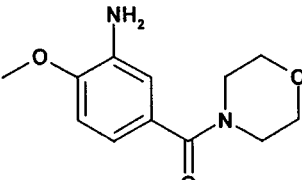
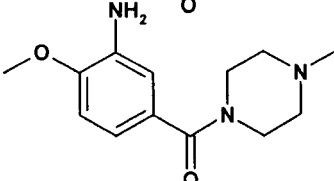
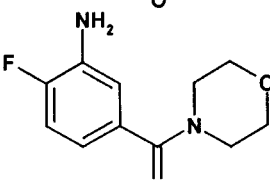
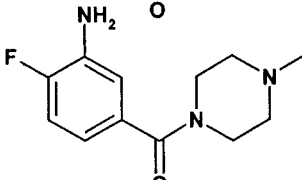
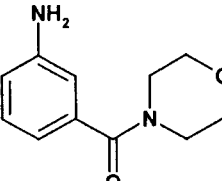
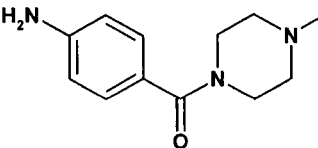
(3-Аминофенил)-(4-метилпиперазин-1-ил)-метанон



- 5 Раствор 3-аминобензойной кислоты (1,51 г, 11 ммоль), 1-метилпиперазина (1,1 мл, 10 ммоль), EDCI·HCl (2,87 г, 15 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (2,8 мл, 20 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем прибавляют насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и органические экстракты сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и
- 10 концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, MeOH: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = от 0,7:99,3 до 6:93) и получают 1,75 г искомого соединения в виде желтого твердого вещества.
- МС (ИЭР) m/z 220 (M+H)<sup>+</sup>

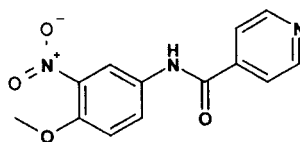
Примеры 15-20

По методикам, описанным в примере 14, с использованием подходящих исходных веществ получают следующие соединения.

Структура	МС: (m/z) (M+1)
	237
	250
	225
	238
	207
	220

5 Пример 21

N-(4-Метокси-3-нитрофенил)-изоникотинамид



Смесь 4-метокси-3-нитроанилина (168 мг, 1 ммоль) и изоникотиноилхлоридгидрохлорида (267 мг, 0,2 М, 1,5 ммоль) в пиридине (1 мл)

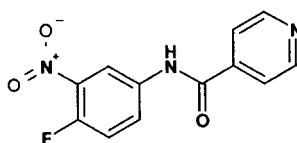
10 герметизируют в микроволновом реакторе и нагревают при 100 °С

микроволновым излучением в течение 5 мин. Затем к реакционной смеси прибавляют 1 н. водный раствор NaOH. После перемешивания при комнатной температуре в течение нескольких минут смесь фильтруют. Твердое вещество промывают с помощью H<sub>2</sub>O и сушат на воздухе и получают 263 мг искомого соединения в виде желтого твердого вещества.

МС (ИЭР)  $m/z$  274 (M+H)<sup>+</sup>

Пример 22

N-(4-Фтор-3-нитрофенил)-изоникотинамид

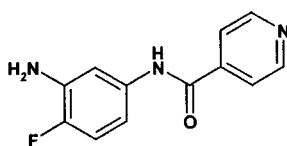


10 Используют методику, описанную в примере 21, и получают искомое соединение в виде розового твердого вещества.

МС (ИЭР)  $m/z$  262 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 23

N-(3-Амино-4-фторфенил)-изоникотинамид

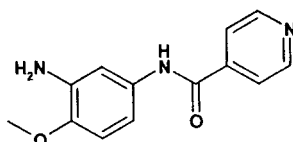


15 Смесь 4-фтор-3-нитроанилина (100 мг, 0,38 ммоль) и хлорида олова (180 мг, 0,95 ммоль) в EtOH (1 мл) с 4 каплями концентрированной HCl нагревают при 80 °C в течение 4 ч. Затем прибавляют насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагируют с помощью EtOAc и органические экстракты промывают рассолом, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = от 1:99 до 10:90) и получают 55,5 мг искомого соединения в виде желтого твердого вещества.

МС (ИЭР)  $m/z$  232 (M+H)<sup>+</sup>

25 Пример 24

N-(3-Амино-4-метоксифенил)-изоникотинамид

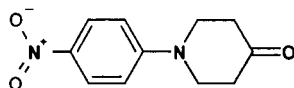


Можно использовать методику, описанную в примере 23, и получить искомое соединение в виде розового твердого вещества.

МС (ИЭР)  $m/z$  244 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 25

5 1-(4-Нитрофенил)-пиперидин-4-он

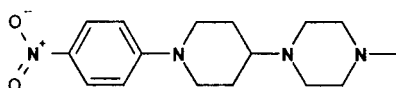


К раствору 1-(4-нитрофенил)-пиперидин-4-ола (100 мг, 0,45 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) в течение 2,5 ч прибавляют перйодинан Десса-Мартина (286 мг, 0,675 ммоль). Реакцию останавливают 1 н. водным раствором NaOH. Водный слой экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и органические экстракты сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, EtOAc: гексан = от 12:88 до 100:0) и получают 84 мг искомого соединения в виде белого твердого вещества.

15 МС (ИЭР)  $m/z$  221 (M+H)<sup>+</sup>

Пример 26

1-Метил-4-[1-(4-нитрофенил)-пиперидин-4-ил]пиперазин

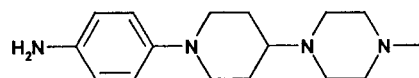


Смесь 1-(4-нитрофенил)-пиперидин-4-она (84 мг, 0,38 ммоль) и 1-метилпиперазина (0,085 мл, 0,76 ммоль) в MeOH (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем к реакционной смеси прибавляют 0,2 мл HOAc, а затем NaCNBH<sub>3</sub> (72 мг, 1,14 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч, затем концентрируют. Остаток растворяют в EtOAc, промывают насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и рассолом, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 2 н. NH<sub>3</sub> в MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = от 1:99 до 10:90) и получают 46 мг искомого соединения в виде желтого твердого вещества.

МС (ИЭР)  $m/z$  305 (M+H)<sup>+</sup>

30 Пример 27

4-[4-(4-Метилпиперазин-1-ил)-пиперидин-1-ил]-фениламин

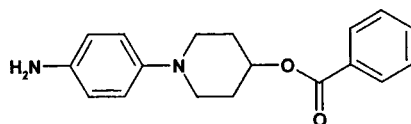


Суспензию 1-метил-4-[1-(4-нитрофенил)-пиперидин-4-ил]-пиперазина (46 мг, 0,15 ммоль) и Pd/C (10%, 8 мг) в MeOH (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в атмосфере H<sub>2</sub> (под давлением из баллона) в течение 16 ч, затем фильтруют через целит, промывают с помощью EtOAc, концентрируют при пониженном давлении и получают 42 мг искомого соединения в виде светло-серого твердого вещества.

МС (ИЭР) m/z 275 (M+H)<sup>+</sup>

Пример 28

10 1-(4-Аминофенил)-пиперидин-4-иловый эфир бензойной кислоты

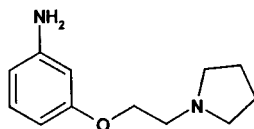


Используют методику, описанную в примере 23 и получают искомое соединение в виде розового твердого вещества.

МС (ИЭР) m/z 297(M+H)<sup>+</sup>.

15 Пример 29

3-(2-Пирролидин-1-илэтокси)-фениламин



К смеси PPh<sub>3</sub> (866 мг, 3,3 ммоль) с ТГФ (6 мл) прибавляют ДИАД (0,65 мл, 3,3 ммоль) при 0 °С. Суспензию перемешивают в течение 10 мин, затем нагревают до комнатной температуры. К смеси прибавляют 4-нитрофенол (460 мг, 3,3 ммоль) и 1-(2-гидроксиэтил)-пирролидин (0,26 мл, 2,2 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрируют. Остаток растворяют в EtOAc, промывают 1 н. водным раствором NaOH и рассолом, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = от 1:99 до 10:90) и получают 277 мг 1-[2-(4-нитрофенокси)-этил]-пирролидин в виде белого твердого вещества.

МС (ИЭР) m/z 237 (M+H)<sup>+</sup>

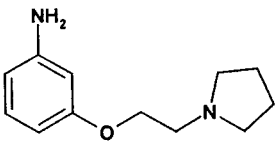
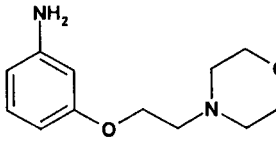
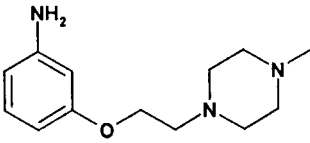
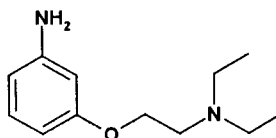


Используют методику, описанную в примере 27 с применением 1-[2-(4-нитрофенокси)-этил]-пирролидина в качестве исходного вещества и получают искомое соединение в виде желтого масла.

МС (ИЭР)  $m/z$  207( $M+H$ )<sup>+</sup>.

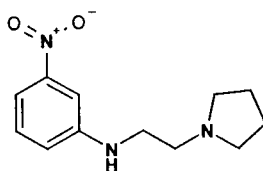
5       Примеры 30-33

По методикам, описанным в примере 29, с использованием подходящих исходных веществ получают следующие соединения.

Структура	МС ( $m/z$ ) ( $M+1$ )
	207
	223
	236
	209

Пример 34

10       (3-Нитрофенил)-(2-пирролидин-1-илэтил)-амин

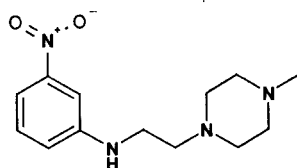


Смесь 1-фтор-3-нитробензола (420 мг, 3 ммоль) с ДМФ (1,5 мл), N-(2-аминоэтил)-пирролидина (514 мг, 4,5 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (977 мг, 3 ммоль) нагревают при 100°С микроволновым излучением в течение 2,5 ч, затем

концентрируют. Смесь разбавляют с помощью EtOAc, промывают насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и рассолом, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = от 1:99 до 10:90) и получают 130 мг искомого соединения в виде светло-коричневого масла.  
МС (ИЭР) m/z 236 (M+H)<sup>+</sup>

Пример 35

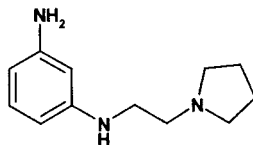
[2-(4-Метилпиперазин-1-ил)-этил]-(3-нитрофенил)-амин



10 Используют методику, описанную в примере 34, и получают искомое соединение в виде желтого масла.  
МС (ИЭР) m/z 265(M+H)<sup>+</sup>.

Пример 36

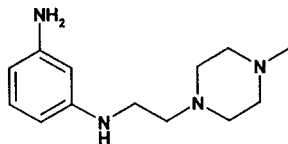
N-(2-Пирролидин-1-илэтил)-бензол-1,3-диамин



15 Используют методику, описанную в примере 27, и получают искомое соединение в виде светло-коричневого масла.  
МС (ИЭР) m/z 206(M+H)<sup>+</sup>.

Пример 37

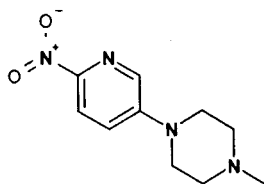
20 N-[2-(4-Метилпиперазин-1-ил)-этил]-бензол-1,3-диамин



Используют методику, описанную в примере 27, и получают искомое соединение в виде светло-коричневого масла.  
МС (ИЭР) m/z 235(M+H)<sup>+</sup>.

25 Пример 38

1-Метил-4-(6-нитропиридин-3-ил)-пиперазин



Смесь 5-бром-2-нитропиридина (500 мг, 2,46 ммоль) и 1-метилпиперазина (1 мл) нагревают при 80 °С в течение 2 ч. Затем прибавляют воду. Водный слой экстрагируют с помощью EtOAc, и органические экстракты промывают

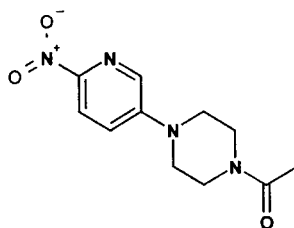
5 рассолом, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью колоночной

хроматографии (SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = от 0,7:99,3 до 6:93) и получают 520 мг искомого соединения в виде желтого твердого вещества.

МС (ИЭР) m/z 223 (M+H)<sup>+</sup>

10 Пример 39

1-[4-(6-Нитропиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-этанон



К смеси 5-бром-2-нитропиридина (406 мг, 2 ммоль) и 1-ацетилпиперазина (256 мг, 2 ммоль) в толуоле (5 мл) прибавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, затем прибавляют

15 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (74 мг, 0,08 ммоль) и БИНАФ (100 мг, 0,16 ммоль). Смесь дегазируют и нагревают при 100 °С в течение 16 ч. Затем смесь охлаждают до комнатной

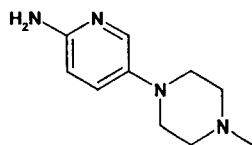
температуры, разбавляют с помощью EtOAc и фильтруют через целит. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с

20 помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = от 0,7:99,3 до 6:93) и получают 270 мг искомого соединения в виде желтого твердого вещества.

МС (ИЭР) m/z 251 (M+H)<sup>+</sup>

Пример 40

5-(4-Метилпиперазин-1-ил)-пиридин-2-иламин

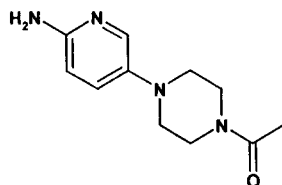


Используют методику, описанную в примере 27, и получают искомое соединение в виде светло-коричневого твердого вещества.

МС (ИЭР)  $m/z$  193(M+H)<sup>+</sup>.

Пример 41

5 1-[4-(6-Аминопиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-этанон

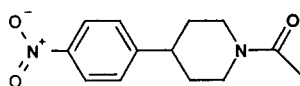


Используют методику, описанную в примере 27, и получают искомое соединение в виде коричневого твердого вещества.

МС (ИЭР)  $m/z$  221(M+H)<sup>+</sup>.

10 Пример 42

1-[4-(4-Нитрофенил)-пиперидин-1-ил]-этанон

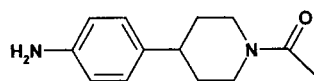


К раствору 4-(4-нитрофенил)-пиперидина (206 мг, 1 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) при 0 °С прибавляют AcCl (0,106 мл, 1,5 ммоль). Затем медленно прибавляют Et<sub>3</sub>N (0,253 мл, 1,8 ммоль). Смесь перемешивают при 0 °С в течение 10 мин. Затем прибавляют насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и органические экстракты сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = от 0,7:99,3 до 6:93) и получают 273 мг искомого соединения в виде желтого твердого вещества.

МС (ИЭР)  $m/z$  249 (M+H)<sup>+</sup>

Пример 43

1-[4-(4-Аминофенил)-пиперидин-1-ил]-этанон



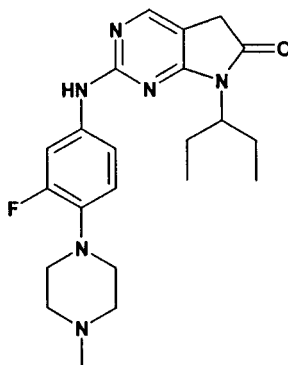
25

Используют методику, описанную в примере 27, и получают искомое соединение в виде желтого твердого вещества.

МС (ИЭР)  $m/z$  219(M+H)<sup>+</sup>.

Пример 44

7-(1-Этилпропил)-2-[3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-фениламино]-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-он



5 К смеси 2-хлор-7-(1-этилпропил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-она (18 мг, 0,075 ммоль) с TsOH (1,12 мл, 0,2 М в 1,4-диоксане) при температуре окружающей среды прибавляют 3-фтор-4-(4-метилпиперазин)анилин (23,5 мг, 0,1125 ммоль) и ДМФ (0,25 мл). Реакционную смесь герметизируют в микроволновом реакторе и нагревают при 140 °С в течение 30 мин. Смесь

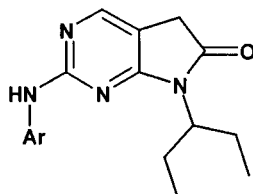
10 разбавляют с помощью EtOAc, промывают водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и рассолом, сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ и получают 27 мг искомого соединения в виде коричневого твердого вещества.

МС (ИЭР)  $m/z$  413 (M+H)<sup>+</sup>.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО (диметилсульфоксид), 400 МГц).  $\delta$  9,48(s, 1H), 8,09(s, 1H), 7,72(d, 1H), 7,34(d, 1H), 6,96(t, 1H), 4,08(m, 1H), 3,60(s, 2H), 2,96(s, 4H), 2,51(s, 2H), 2,10(m, 2H), 1,78(m, 2H), 0,79(t, 6H).

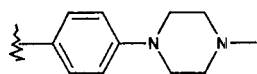
Примеры 45-90

20 По методикам, описанным в примере 44, с использованием подходящих исходных веществ получают следующие соединения.

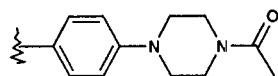


Ar

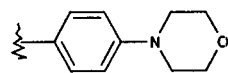
МС найдено  
(M+H)



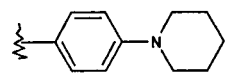
395



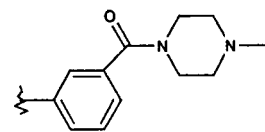
423



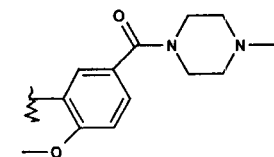
382



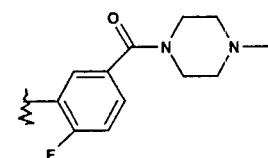
380



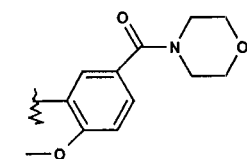
423



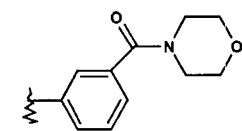
453



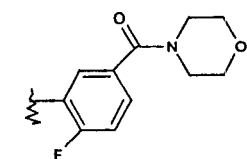
441



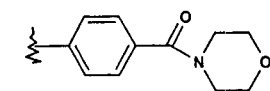
440



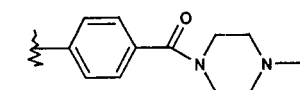
410



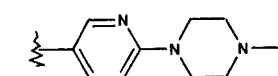
428



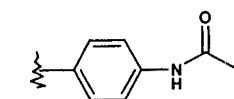
410



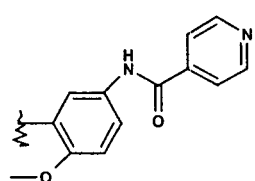
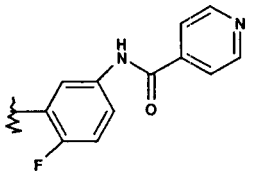
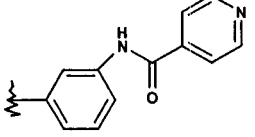
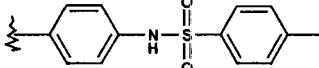
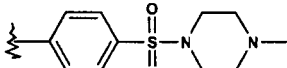
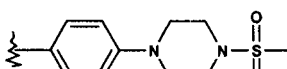
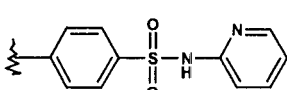
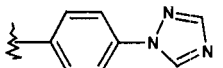
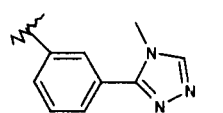
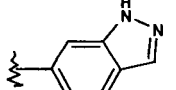
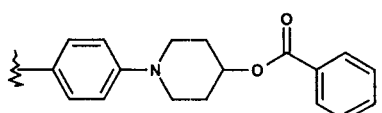
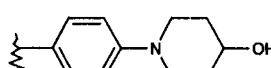
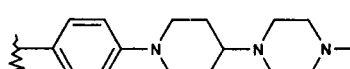
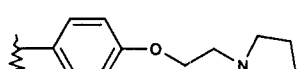
423

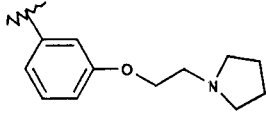
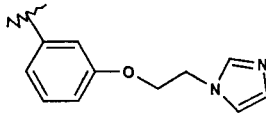
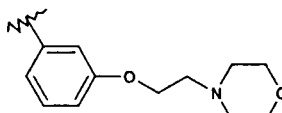
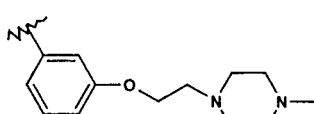
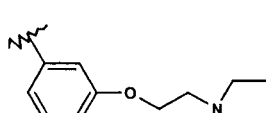
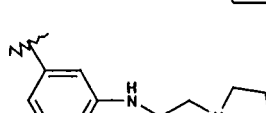
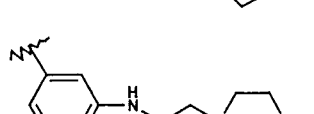
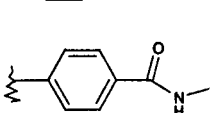
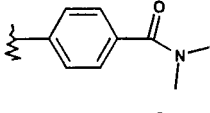
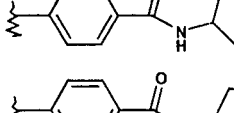
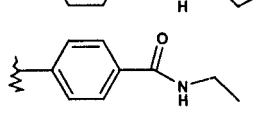
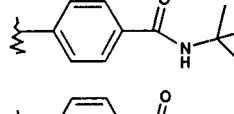
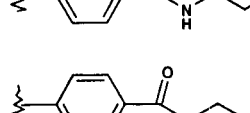




396

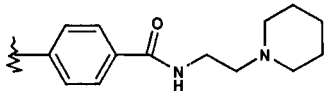
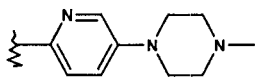
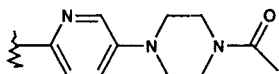


354

Ar	МС найдено (M+H)
	447
	435
	417
	466
	459
	459
	382
	364
	378
	337
	500
	396
	478
	410

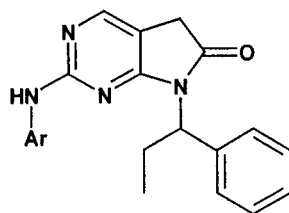
Ar	МС найдено (M+H)
	410
	407
	426
	439
	412
	409
	438
	354
	368
	382
	408
	368
	396
	436
	466



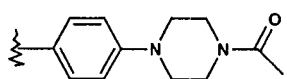
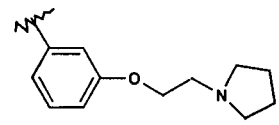
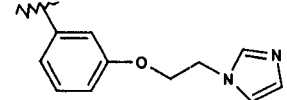
Ar	МС найдено (M+H)
	451
	396
	424

Примеры 91-93

По методикам, описанным в примере 44, с использованием подходящих исходных веществ получают следующие соединения.

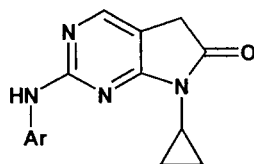


5

Ar	МС найдено (M+H)
	455
	458
	407

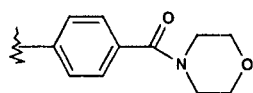
Примеры 94-97

По методикам, описанным в примере 44, с использованием подходящих исходных веществ получают следующие соединения.

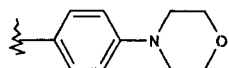


10

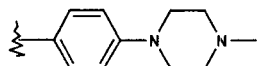
Ar



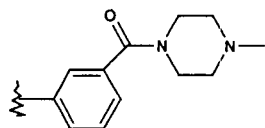
МС найдено  
(M+H)  
380



352



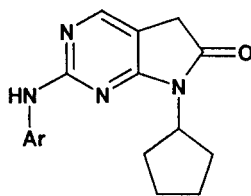
365



393

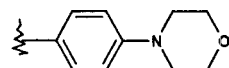
### Примеры 98-99

По методикам, описанным в примере 44, с использованием подходящих исходных веществ получают следующие соединения.

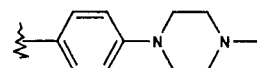


5

Ar



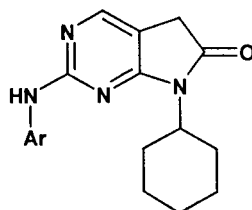
МС найдено  
(M+H)  
380



393

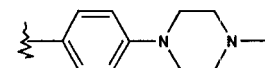
### Примеры 100-101

По методикам, описанным в примере 44, с использованием подходящих исходных веществ получают следующие соединения.



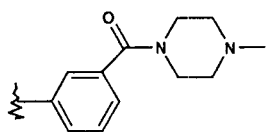
10

Ar



МС найдено  
(M+H)  
407

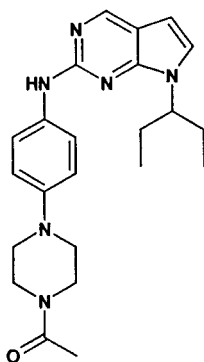
Ar



МС найдено  
(M+H)  
435

Пример 102

1-(1-{4-[7-(1-Этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-  
фенил}-пиперидин-4-ил)-этанон



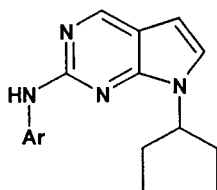
5

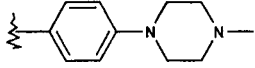
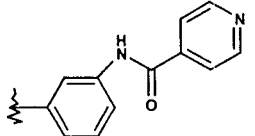
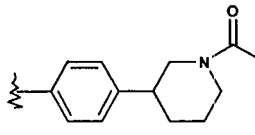
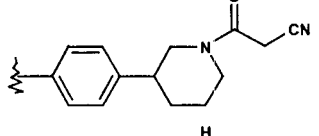
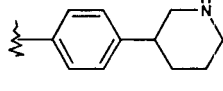
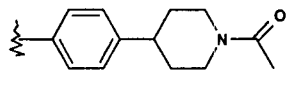
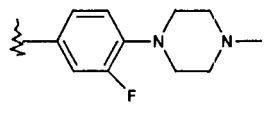
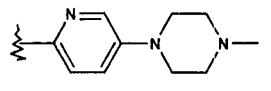
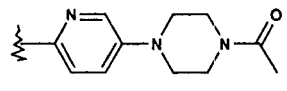
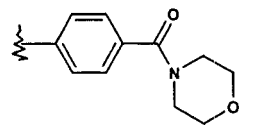
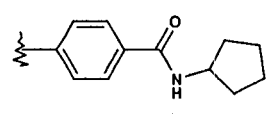
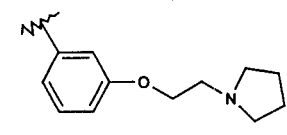
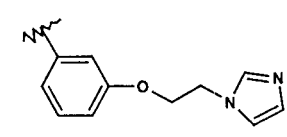
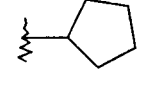
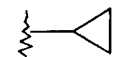
К смеси 1-[4-(4-аминофенил)-пиперазин-1-ил]-этанона (70,5 мг, 0,32 ммоль) и NaOtBu (38,4 мг, 0,4 ммоль) в 1,4-диоксане (0,3 мл) прибавляют раствор 2-хлор-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (60 мг, 0,26 ммоль) в 1,4-диоксане (0,6 мл) и суспензию Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(12,2 мг, 0,013 ммоль) и БИНАФ (16,6 мг, 0,026 ммоль). Смесь дегазируют и нагревают при 100 °С в течение 3 ч. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют с помощью EtOAc и фильтруют через целит. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ и получают 84,9 мг искомого соединения в виде белесоватого твердого вещества.

15 МС (ИЭР) m/z 407 (M+H)<sup>+</sup>

Примеры 103-117

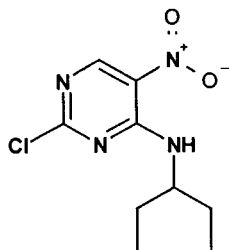
По методикам, описанным в примере 102, с использованием подходящих исходных веществ получают следующие соединения.



Ar	МС найдено (M+H)
	395
	417
	406
	431
	364
	406
	397
	380
	408
	394
	392
	394
	391
	273
	245

Пример 118

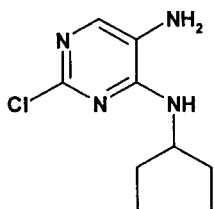
(2-Хлор-5-нитропиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амин



К раствору 2,4-дихлор-5-нитропиримидина (2 г, 10,31 ммоль) в безводном  
5 EtOH (20 мл) прибавляют 1-этилпропиламин (1,322 мл, 11,341 ммоль) при 0 °С  
(на бане со льдом) в инертной атмосфере. К нему прибавляют неразведенный  
ДИПЭА (2,694 мл, 15,465 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в  
течение 8 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток растворяют  
в EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и  
10 рассолом, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью  
колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 1:3 EtOAc/гексан) дает искомый продукт.  
МС (ИЭР) m/z 245,1

Пример 119

(2-Хлор-5-аминопиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амин



15

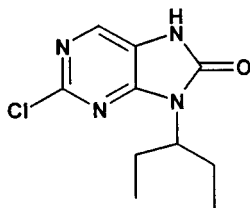
К раствору (2-хлор-5-нитропиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амина (1 г,  
4,087 ммоль) в безводном EtOH (50 мл) при температуре окружающей среды  
прибавляют хлорид олова(II) (2,324 г, 12,2607 ммоль) и концентрированную HCl  
(1 мл). Реакционную смесь нагревают при 80 °С в течение 1 ч и реакцию  
20 останавливают с помощью 1 н. NaOH при 0 °С. Смесь экстрагируют с помощью  
EtOAc, промывают рассолом, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме и  
получают неочищенный продукт. Неочищенный продукт используют без  
обработки.

МС(ИЭР) m/z 215,2

25

Пример 120

2-Хлор-9-(1-этилпропил)-7,9-дигидропурин-8-он

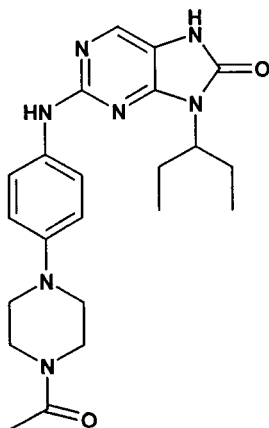


5 В сосуд для микроволновой печи помещают неочищенный (2-хлор-5-аминопиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амин (0,5 г, 2,329 ммоль) и безводный ДМФ (15 мл), а затем 1,1'-карбонилдиимдазол (1,133 г, 6,987 ммоль). Сосуд герметизируют и нагревают микроволновым излучением при 100 °С в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляют с помощью EtOAc, промывают водой, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 1:1 EtOAc/гексан) дает искомый продукт.

МС(ИЭР) m/z 241,1

10 Пример 121

2-[4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-9-(1-этилпропил)-7,9-дигидропурин-8-он

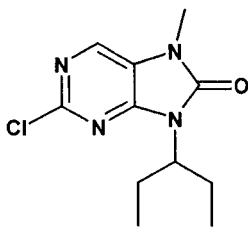


15 По методикам, описанным в примере 44, с использованием 2-хлор-9-(1-этилпропил)-7,9-дигидропурин-8-она в качестве исходного вещества получают искомый продукт.

МС (ИЭР) 424,2

Пример 122

2-Хлор-9-(1-этилпропил)-7-метил-7,9-дигидропурин-8-он

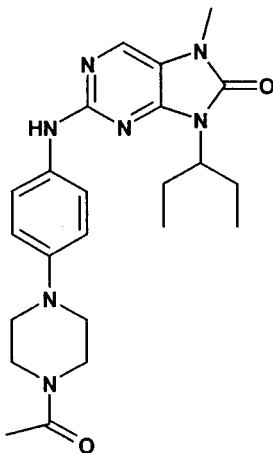


К раствору 2-хлор-9-(1-этилпропил)-7,9-дигидропурин-8-она (100 мг, 0,41 ммоль) в безводном ДМФ (2 мл) прибавляют метилйодид (21 мкл, 0,41 ммоль), а затем NaH (50%, 22 мг, 0,4571 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере азота в течение 1,5 ч. Реакцию останавливают водой со льдом и экстрагируют с помощью EtOAc. Экстракты сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме и получают неочищенный 2-хлор-9-(1-этилпропил)-7-метил-7,9-дигидропурин-8-он. Неочищенный продукт используют без обработки.

МС (ИЭР) m/z 255,1

10      Пример 123

2-[4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-9-(1-этилпропил)-7-метил-7,9-дигидропурин-8-он

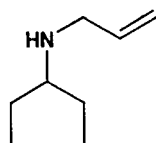


15      По методикам, описанным в примере 44, с использованием 2-хлор-9-(1-этилпропил)-7-метил-7,9-дигидропурин-8-она в качестве исходного вещества получают искомый продукт.

МС(ИЭР) m/z 438,2

Пример 124

Аллил-(1-этилпропил)-амин

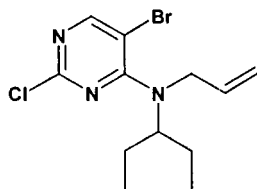


К раствору 3-пентанона (1 г, 11,61 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтане (45 мл) при температуре окружающей среды и в атмосфере азота прибавляют аллиламин (0,872 мл, 11,61 ммоль), а затем  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (3,44 г, 16,254 ммоль).

5 Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию останавливают с помощью 1 н.  $\text{NaOH}$  и экстрагируют дихлорметаном. Экстракт сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют в вакууме и получают аллил-(1-этилпропил)-амин

Пример 125

10 Аллил-(5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амин

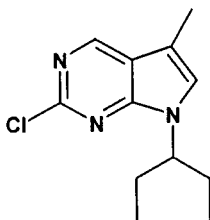


К раствору аллил-(1-этилпропил)-амина (10 ммоль) при температуре окружающей среды прибавляют безводный изопропанол (50 мл) и 5-бром-2,4-дихлорпиримидин (2,979 г, 5 ммоль), а затем диизопропилэтиламин (2,61 мл, 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 1:5  $\text{EtOAc}$ /гексан) и получают искомый продукт.

МС (ИЭР)  $m/z$  320,0

Пример 126

20 2-Хлор-7-(1-этилпропил)-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин



К раствору аллил-(5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амина (2,76 г, 8,7 ммоль) в безводном ДМФ (15 мл) прибавляют 8 мол.%  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (156 мг, 0,69 ммоль) и 8 мол.%  $\text{PPh}_3$  (182 мг, 0,69 ммоль) и триэтиламин (2,4 мл, 17,3



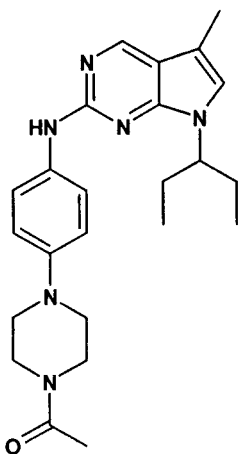
ммоля). Реакционную смесь перемешивают при 100 °С в течение ночи.

Реакционную смесь разбавляют с помощью EtOAc, промывают водой, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 1:2 EtOAc/гексан) дает искомый продукт.

5 МС (ИЭР) m/z 238,2

Пример 127

1-(4-{4-[7-(1-Этилпропил)-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-пиперазин-1-ил)-этанон

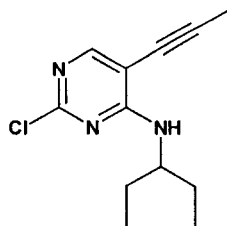


10 По методикам, описанным в примере 102, с использованием 2-хлор-7-(1-этилпропил)-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина в качестве исходного вещества получают искомый продукт.

МС (ИЭР) m/z 421,2

Пример 128

15 (2-Хлор-5-проп-1-инилпиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амин



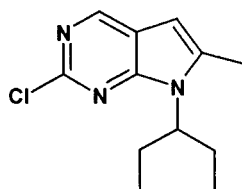
В сосуд для микроволновой печи помещают раствор (5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амина (0,5 г, 1,80 ммоля) в безводном толуол (10 мл), трибутил(1-пропинил)-олово (1,1 мл, 3,6 ммоля) и 2 мол.% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (41,5 мг, 0,036 ммоля). Реакционную смесь нагревают при 120 °С в течение 1 ч с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляют с помощью EtOAc, промывают насыщенным водным раствором

NaHCO<sub>3</sub> и водой, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 1:5 EtOAc/гексан) дает 0,32 г искомого продукта.

МС(ИЭР) m/z 238,2

5      Пример 129

2-Хлор-7-(1-этилпропил)-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин

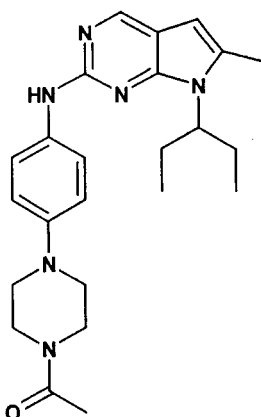


10      В сосуд для микроволновой печи помещают (2-хлор-5-проп-1-инилпиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амин (0,22 г, 0,92 ммоль), безводный ДМФ (3 мл) и CuI (53 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 160 °С в течение 1 ч с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляют с помощью EtOAc, промывают насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и водой, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 1:4 EtOAc/гексан) дает 43 мг искомого продукта.

15      МС (ИЭР) m/z 238,2.

Пример 130

1-(4-{4-[7-(1-Этилпропил)-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-пиперазин-1-ил)-этанон



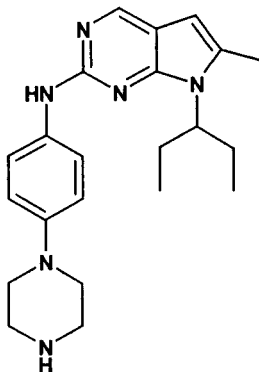
20

По методикам, описанным в примере 102, с использованием 2-хлор-7-(1-этилпропил)-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина в качестве исходного вещества получают искомый продукт.

МС (ИЭР) m/z 421,4

Пример 131

[7-(1-Этилпропил)-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]-(4-пиперазин-1-илфенил)-амин



5

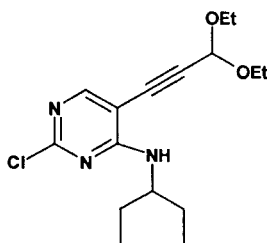
По методикам, описанным в примере 102, с использованием 2-хлор-7-(1-этилпропил)-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина в качестве исходного вещества получают искомый продукт.

МС (ИЭР) m/z 379,1

10

Пример 132

[2-Хлор-5-(3,3-диэтоксипроп-1-инил)-пиримидин-4-ил]-(1-этилпропил)-амин



15

К смеси (5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амина (420 мг, 1,5 ммоль) и диэтилацетала пропионового альдегида (0,32 мл, 2,25 ммоль) в ДМФ (6 мл) прибавляют PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (105 мг, 0,15 ммоль) и CuI (28 мг, 0,15 ммоль), а затем Et<sub>3</sub>N (0,42 мл, 3 ммоль). Смесь дегазируют и нагревают при 55 °С в течение 16 ч. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют с помощью EtOAc, промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении.

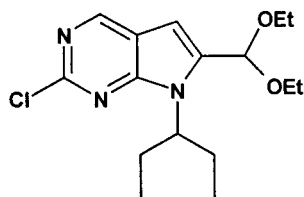
20

Неочищенный продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:гептан = от 5:95 до 40:60) и получают 182 мг искомого соединения в виде светло-коричневого масла.

МС (ИЭР)  $m/z$  326 (M+H)<sup>+</sup>

Пример 133

2-Хлор-6-диэтоксиметил-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин

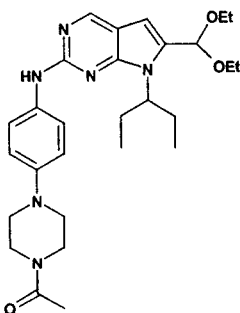


- 5 К раствору [2-хлор-5-(3,3-диэтоксипроп-1-инил)-пиримидин-4-ил]-(1-этилпропил)-амина (326 мг, 1 ммоль) в ТГФ (2 мл) при температуре окружающей среды прибавляют 1М раствор ТБАФ в ТГФ (5 мл, 5 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 68 °С в течение 2 ч. После охлаждения смесь концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают с помощью
- 10 колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:гептан = от 5:95 до 40:60) и получают 307 мг искомого соединения в виде бесцветного масла.

МС (ИЭР)  $m/z$  326 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 134

- 15 1-(4-{4-[6-Диэтоксиметил-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-пиперазин-1-ил)-этанон

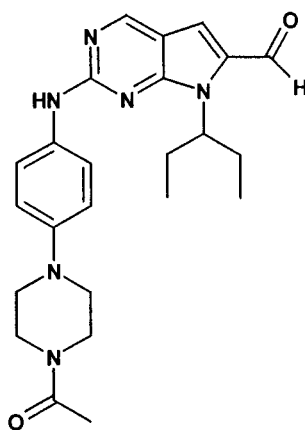


По методикам, описанным в примере 102, с использованием -хлор-6-диэтоксиметил-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина в качестве исходного вещества получают искомый продукт.

- 20 МС (ИЭР)  $m/z$  509 (M+H)<sup>+</sup>

Пример 135

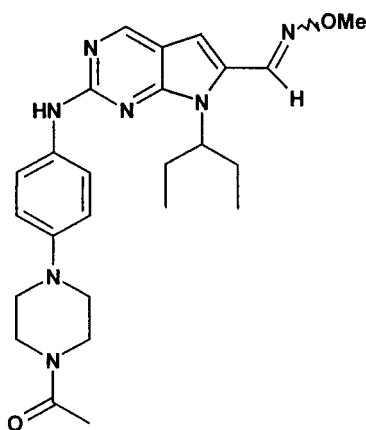
2-[4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегид



К раствору 1-(4-{4-[6-диэтоксиметил-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-пиперазин-1-ил)-этанона (178 мг, 0,35 ммоль) в 1,4-диоксане (2,8 мл) при температуре окружающей среды прибавляют 0,8 мл концентрированной HCl. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Смесь нейтрализуют 1 н. водным раствором NaOH и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, экстрагируют с помощью EtOAc. Органический слой промывают рассолом, сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют при пониженном давлении и получают 160 мг искомого соединения в виде желтого твердого вещества.

МС (ИЭР) m/z 435 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 136

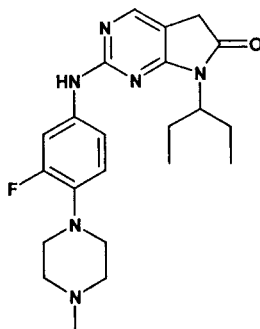


Смесь 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегида (25 мг, 0,057 ммоль), метоксиамингидрохлорида (20 мг, 0,22 ммоль) и 6 н. HCl (0,03 мл) в EtOH (1 мл) перемешивают при температуре окружающей среды в течение 6 ч. Реакцию останавливают насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органический слой промывают рассолом, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и

концентрируют при пониженном давлении и получают неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ и получают 12 мг искомого соединения в виде ярко-желтого твердого вещества. МС (ИЭР)  $m/z$  464 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

5           Пример 137

7-(1-Этилпропил)-2-[3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-фениламино]-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-он



10           К раствору 5-бром-2,4-дихлорпиримидина (4,56 г, 20 ммоль) в этаноле (9 мл) при температуре окружающей среды прибавляют 1-этилпропиламин (2,6 мл, 22 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (7 мл, 40 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/гексан от 3:97 до 30:70) и получают (5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амин. ЖХ/МС: 280 ( $M+H$ )<sup>+</sup>  
15           <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц)  $\delta$  8,1 (s, 1H), 5,24 (d, 1H), 4,1 (m, 1H), 1,58 (m, 4H), 0,93 (t, 6H).

20           К раствору трибутил-((Z)-2-этоксивинил)-станнан (4,25 г, 8,8 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (10 мл) прибавляют (5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амин (2,25 г, 8 ммоль), Et<sub>4</sub>NCl (1,33 г, 8 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (280 мг, 0,4 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь продувают с помощью N<sub>2</sub>, герметизируют в микроволновом реакторе и нагревают при 100 °C в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрируют в вакууме и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии  
25           (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/гексан = от 5:95 до 40:60) и получают [2-хлор-5-((Z)-2-этоксивинил)-пиримидин-4-ил]-(1-этилпропил)-амин.  
ЖХ/МС: 270 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц).  $\delta$  8,02 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,46 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,99 (q, 2H), 1,60-1,69 (m, 2H), 1,43-1,52 (m, 2H), 1,32 (t, 3H), 0,92 (t, 6H)

5 К раствору [2-хлор-5-((Z)-2-этоксивинил)-пиримидин-4-ил]-(1-этилпропил)-амина (1,1 г, 4,07 ммоль) в EtOH (8 мл) при температуре окружающей среды прибавляют концентрированную HCl (0,1 мл). Реакционную смесь герметизируют в микроволновом реакторе и нагревают при 100 °C в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрируют в вакууме и получают 2-хлор-7-(1-этилпропил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин.

10 Неочищенный продукт используют без обработки. Неочищенный продукт можно очистить с помощью флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/гексан 1: 5).

ЖХ/МС: 224 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц).  $\delta$  8,87 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,69 (m, 1H), 1,77-1,99 (m, 4H), 0,77 (t, 6H)

15 К смеси 2-хлор-7-(1-этилпропил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (неочищенного, ~ 4,07 ммоль) в t-BuOH (7 мл) при температуре окружающей среды прибавляют 2 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , затем к оранжевому раствору прибавляют NBS (2,28 г, 12,8 ммоль). Смесь перемешивают при 30 °C в течение 2,5 ч, затем концентрируют и растворяют в этилацетате, промывают водным раствором

20  $\text{NaHCO}_3$  и рассолом. Органическую порцию сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют и получают 5,5-дибром-2-хлор-7-(1-этилпропил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-он. Неочищенный продукт используют без обработки.

ЖХ/МС: 398 (M+H)<sup>+</sup>.

25 К раствору 5,5-дибром-2-хлор-7-(1-этилпропил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-она (неочищенного, ~ 5,3 ммоль) в уксусной кислоте (6 мл) и ТГФ (4 мл) при 0 °C прибавляют Zn пыль (1,37 г, 21 ммоль). Смесь перемешивают при 0 °C в течение 2 мин, затем нагревают до комнатной температуры, перемешивают в течение 30 мин. Смесь фильтруют через слой

30 целита, промывают этилацетатом. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/гексан от 5:95 до 40:60) и получают 2-хлор-7-(1-этилпропил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-он.

ЖХ/МС: 240 (M+H)<sup>+</sup>

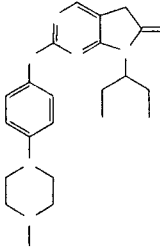
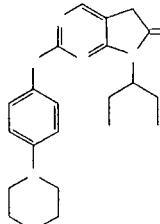
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц).  $\delta$  8,17 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 0,84 (t, 6H).

К смеси 2-хлор-7-(1-этилпропил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-она (18 мг, 0,075 ммоль) и TsOH (1,12 мл, 0,2 М в 1,4-диоксане) при температуре окружающей среды прибавляют 3-фтор-4-(4-метилпиперазин)анилин (23,5 мг, 0,1125 ммоль), и ДМФ (0,25 мл). Реакционную смесь герметизируют в микроволновом реакторе и нагревают при 140 °С в течение 30 мин. Смесь разбавляют с помощью EtOAc, промывают водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и рассолом. Органические вещества сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ и получают 27 мг 7-(1-этилпропил)-2-[3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-фениламино]-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-она в виде коричневого твердого вещества.  
ЖХ/МС: 413 (M+H)<sup>+</sup>.

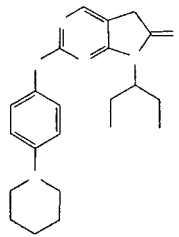
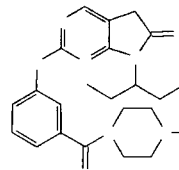
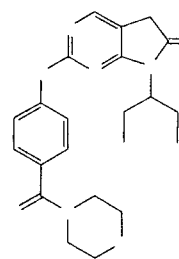
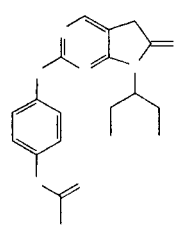
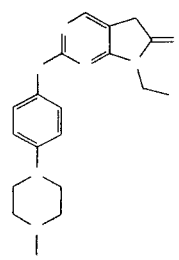
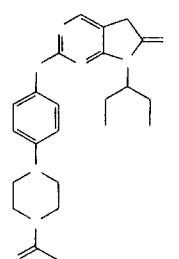
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО, 400 МГц).  $\delta$  9,48 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,96 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 0,79 (t, 6H).

#### Примеры 138-199

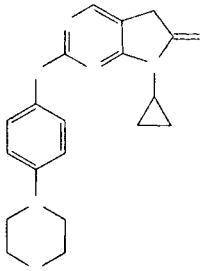
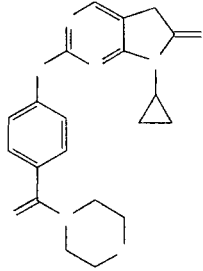
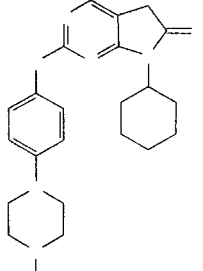
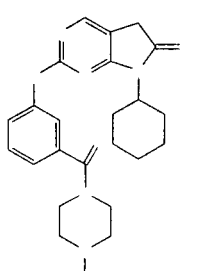
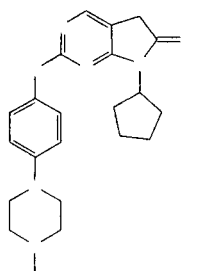
По методикам, описанным в примере 137, с использованием подходящих исходных веществ получают следующие соединения.

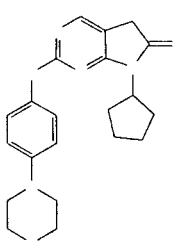
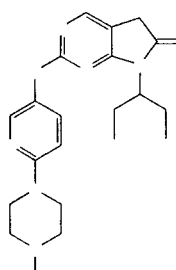
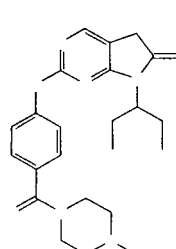
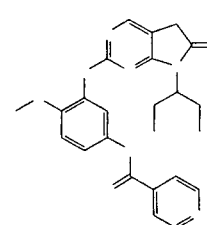
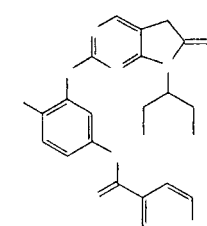
Пример	Структура	МС найдено (M+1)
138		395
139		382



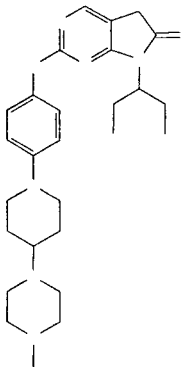
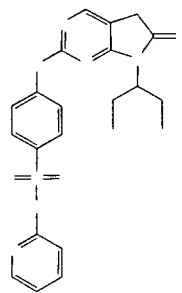
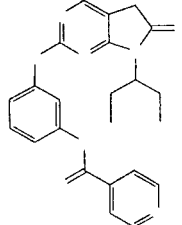
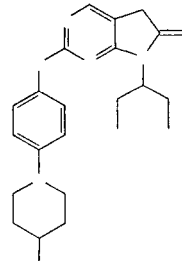
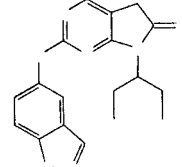
Пример	Структура	МС найдено (M+1)
140		380
141		423
142		410
143		354
144		353
145		423

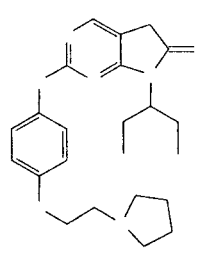
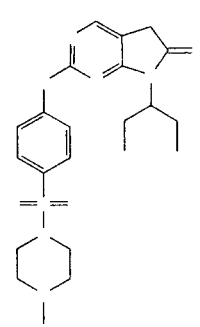
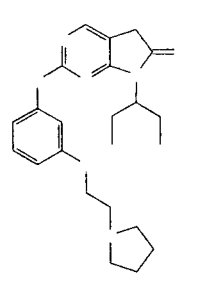
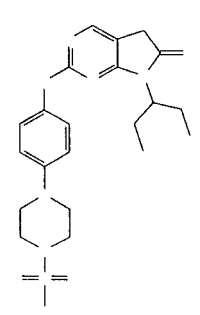
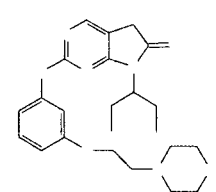
Пример	Структура	МС найдено (M+1)
146		440
147		453
148		441
149		365
150		393
151		428
152		410

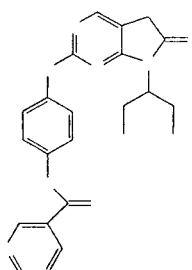
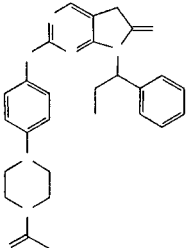
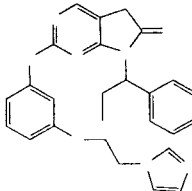
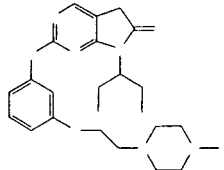
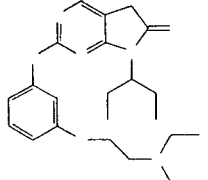
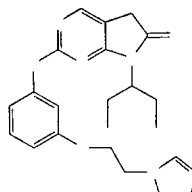
Пример	Структура	МС найдено (M+1)
153		352
154		380
155		407
156		435
157		393

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
158		380
159		396
160		423
161		447
162		435

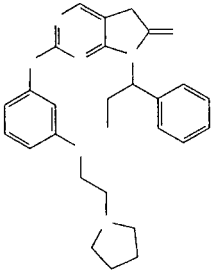
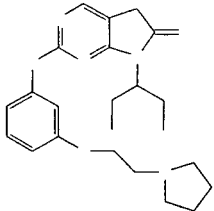
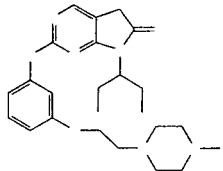
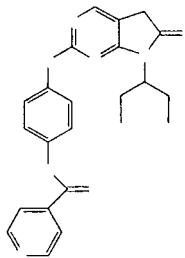
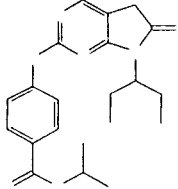
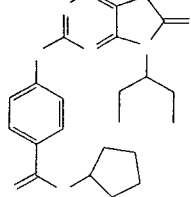


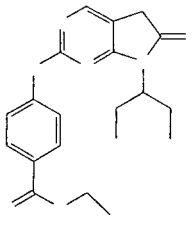
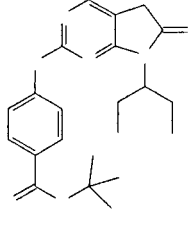
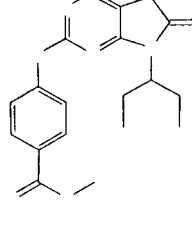
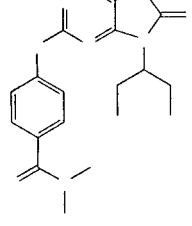
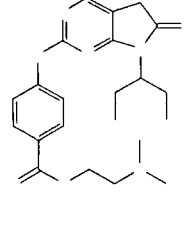
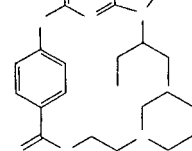
Пример	Структура	МС найдено (M+1)
167		478
168		382
169		417
170		396
171		337

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
172		410
173		459
174		410
175		459
176		426

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
177		417
178		455
179		407
180		439
181		412
182		407



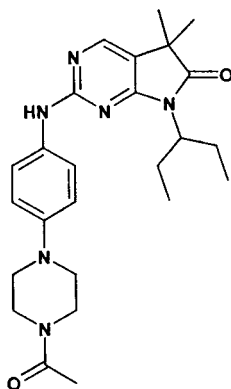
Пример	Структура	МС найдено (M+1)
183		458
184		409
185		438
186		417
187		382
188		408

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
189		368
190		396
191		354
192		368
193		436
194		451

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
195		466
196		423
197		396
198		424
199		422

Пример 200

2-[4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-7-(1-этилпропил)-5,5-  
диметил-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-он



К раствору 2-хлор-7-(1-этилпропил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-она (40 мг, 0,17 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) при 0 °С прибавляют NaH (60 % дисперсия в минеральном масле, 20 мг, 0,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин и затем охлаждают до 0 °С. После прибавления йодметана (0,023 мл, 0,37 ммоль) при 0 °С смесь перемешивают в течение 3 ч. Реакцию останавливают водным раствором хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органические вещества промывают водным раствором карбоната натрия и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия, выпаривают в вакууме. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/гексан 1:10) и получают 20 мг 2-хлор-7-(1-этилпропил)-5,5-диметил-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-она.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц). δ 8,11 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 0,82 (t, 6H).

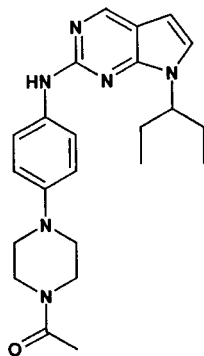
К раствору 2-хлор-7-(1-этилпропил)-5,5-диметил-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-она (20 мг, 0,075 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и ДМФ (0,2 мл) прибавляют 1-[4-(4-аминофенил)-пиперазин-1-ил]-этанон (24,5 мг, 0,11 ммоль) и п-толуолсульфоновую кислоту (17 мг, 0,089 ммоль). Реакционную смесь герметизируют в микроволновом реакторе и нагревают при 140 °С в течение 30 мин. Смесь разбавляют с помощью EtOAc и промывают 1 н. раствором NaOH. Органические вещества сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ и получают 30 мг 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-7-(1-этилпропил)-5,5-диметил-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-она в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ/МС: 451 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц).  $\delta$  7,95 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,91 (br s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,78 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 0,83 (t, 3H).

Пример 201

5 1-(1-{4-[7-(1-Этилпропил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-пиперидин-4-ил)-этанон



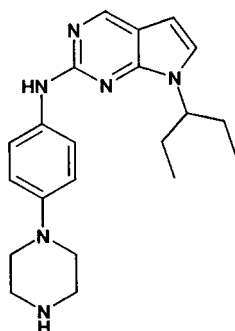
К смеси 1-[4-(4-аминофенил)-пиперазин-1-ил]-этанона (70,5 мг, 0,32 ммоль) и трет-бутоксид натрия (38,4 мг, 0,4 ммоль) в 1,4-диоксане (0,3 мл) прибавляют раствор 2-хлор-7-(1-этилпропил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (60 мг, 0,26 ммоль) в 1,4-диоксане (0,6 мл),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (12,2 мг, 0,013 ммоль) и БИНАФ (16,6 мг, 0,026 ммоль). Смесь дегазируют и нагревают при 100 °С в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют с помощью EtOAc и фильтруют через слой целита. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ и получают 84,9 мг 1-(1-{4-[7-(1-этилпропил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-пиперидин-4-ил)-этанона в виде белесоватого твердого вещества.

ЖХ/МС: 407,3 (M+H)<sup>+</sup>

20  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц).  $\delta$  8,59 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,25 (br s, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,81 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,90 (m, 4H), 0,82 (t, 6H).

Пример 202

25 [7-(1-Этилпропил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]-(4-пиперазин-1-ил)фенил)-амин

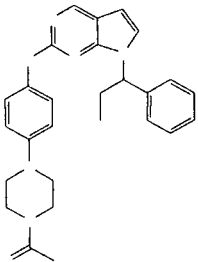
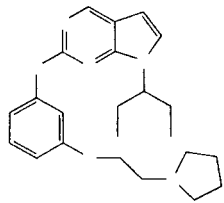
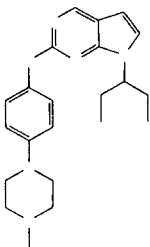
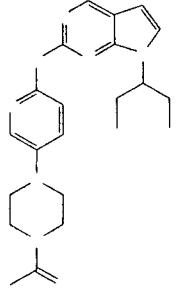
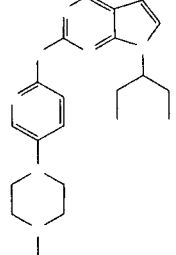


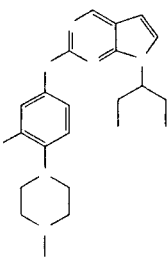
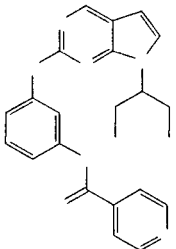
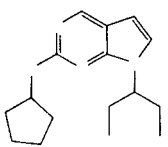
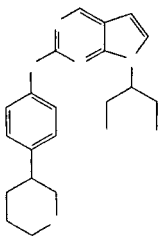
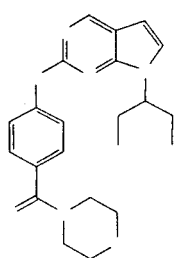
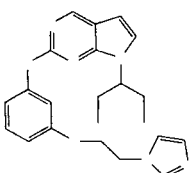
К смеси трет-бутилового эфира 4-(4-аминофенил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (133 мг, 0,48 ммоль) и трет-бутоксид натрия (57,6 мг, 0,6 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) прибавляют раствор 2-хлор-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (90 мг, 0,4 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (18,3 мг, 0,02 ммоль) и БИНАФ (25 мг, 0,04 ммоль). Смесь дегазируют и нагревают при 100 °С в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют с помощью EtOAc и фильтруют через целит. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, EtOAc : гексан = 1 : 1) и получают 167 мг трет-бутилового эфира 4-{4-[7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества.  
ЖХ/МС: 465,5 (M+N)<sup>+</sup>

К раствору трет-бутилового эфира 4-{4-[7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-пиперазин-1-карбоновой кислоты (167 мг, 0,36 ммоль) в дихлорметане (3 мл) прибавляют трифторуксусную кислоту (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч и концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют дихлорметаном, промывают раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ дает 130 мг [7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]-(4-пиперазин-1-илфенил)-амина в виде желтоватого твердого вещества.  
ЖХ/МС: 365,2 (M+N)<sup>+</sup>

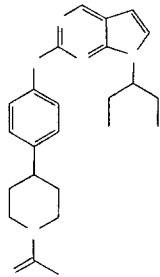
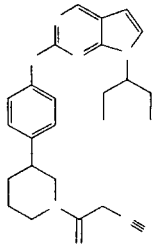
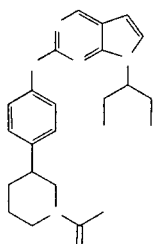
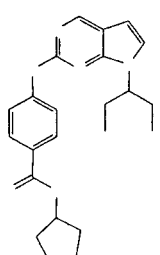
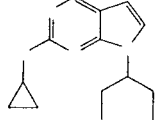
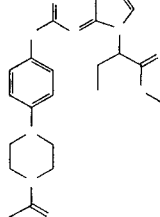
Примеры 203 - 262

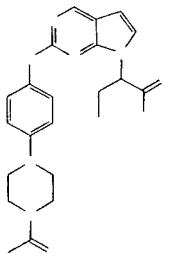
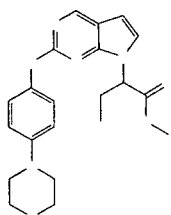
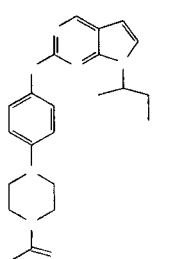
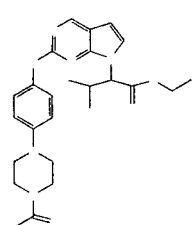
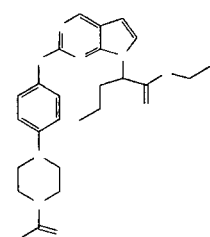
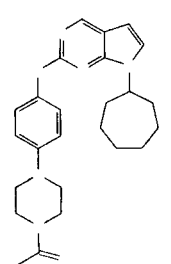
По методикам, описанным в примерах 201 и 202, с использованием подходящих исходных веществ получают следующие соединения.

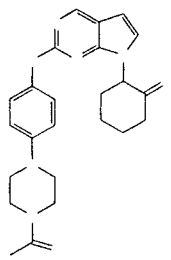
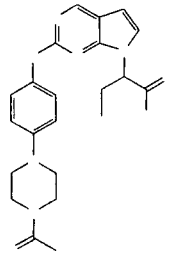
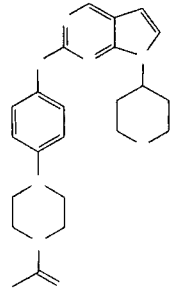
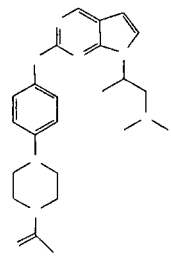
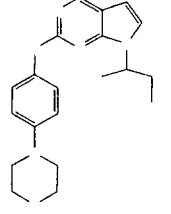
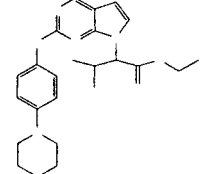
Пример	Структура	МС найдено (M+1)
203		455,2
204		394
205		395
206		408
207		380

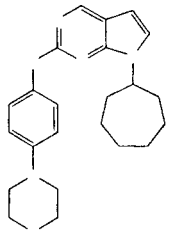
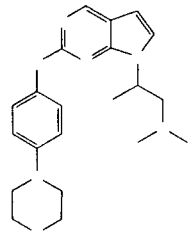
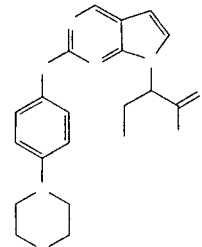
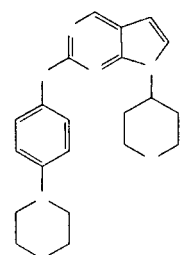
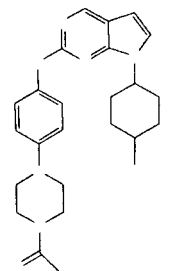
Пример	Структура	МС найдено (M+1)
208		397
209		417
210		273
211		364
212		394
213		391

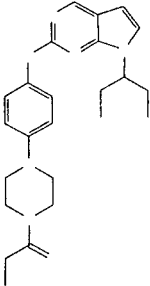
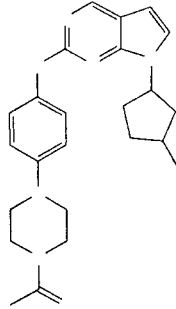
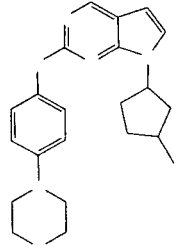
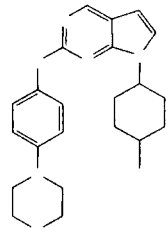
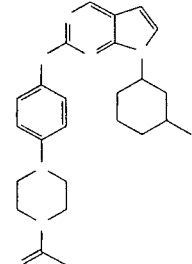


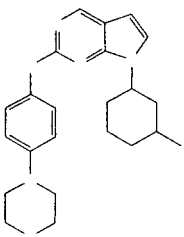
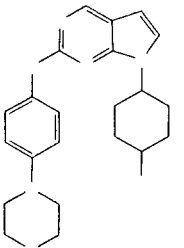
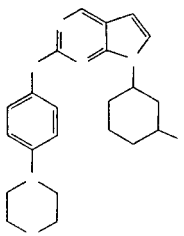
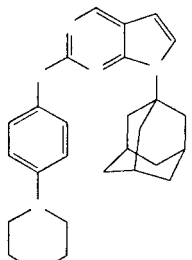
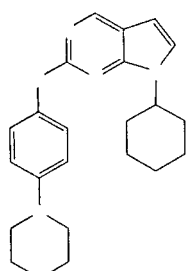
Пример	Структура	МС найдено (M+1)
214		406
215		431
216		406
217		392
218		245
219		437,4

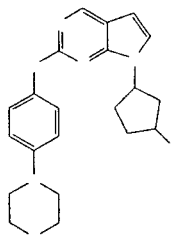
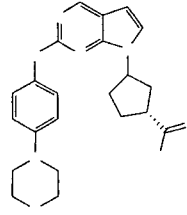
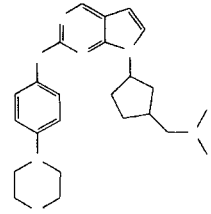
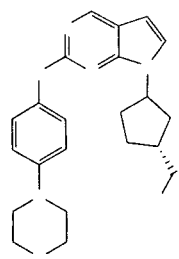
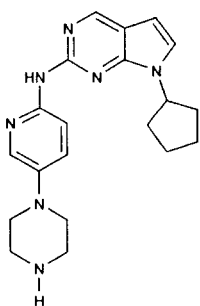
Пример	Структура	МС найдено (M+1)
220		423,4
221		395,3
222		393,2
223		465,3
224		465,4
225		433,3

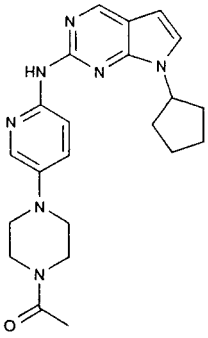
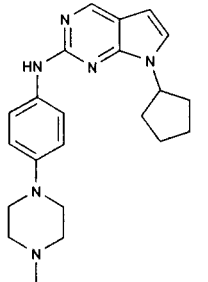
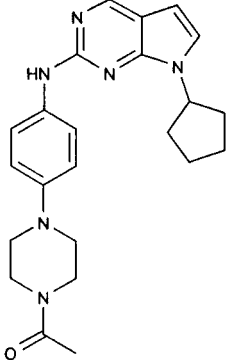
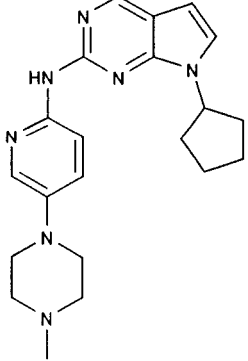
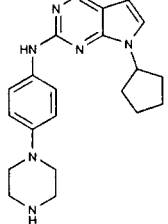
Пример	Структура	МС найдено (M+1)
226		433,2
227		422,4
228		421,4
229		422,4
230		351,2
231		423,2

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
232		391,2
233		380,3
234		380,3
235		379,2
236		433,3

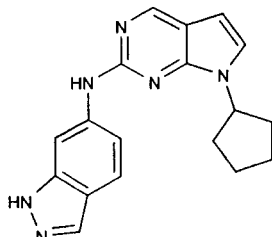
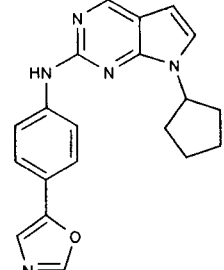
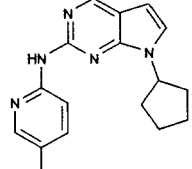
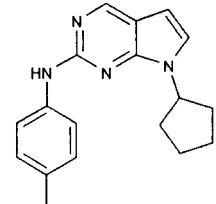
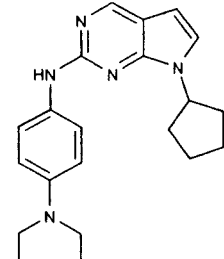
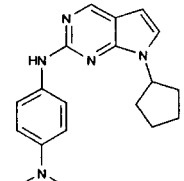
Пример	Структура	МС найдено (M+1)
237		421,3
238		419,4
239		377,4
240		391,3
241		433,4

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
242		391,3
243		392,3
244		393,3
245		429,2
246		377,2

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
247		379,3
248		407,3
249		420,5
250		393,2
251		364

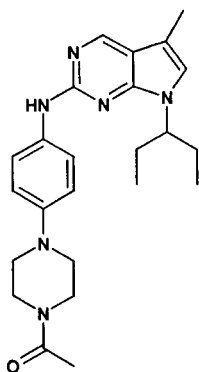
Пример	Структура	МС найдено (M+1)
252		406
253		377
254		405
255		378
256		363,23



Пример	Структура	МС найдено (M+1)
257		319,16
258		346,17
259		294,17
260		203,17
261		350,23
262		322,20

Пример 263

1-(4-(4-[7-(1-Этилпропил)-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-пиперазин-1-ил)-этанон



К раствору 3-пентанона (1 г, 11,6 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтано (45 мл) при температуре окружающей среды прибавляют аллиламин (0,872 мл, 11,6 ммоль), а затем  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (3,44 г, 16,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию останавливают с помощью 1 н.  $\text{NaOH}$  и экстрагируют дихлорметаном. Экстракт сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют в вакууме и получают 1,27 г аллил-(1-этилпропил)-амина. Неочищенный продукт используют без обработки.

К раствору аллил-(1-этилпропил)-амина (1,27 г, 10 ммоль) при температуре окружающей среды прибавляют безводный изопропанол (50 мл) и 5-бром-2,4-дихлорпиримидин (3,0 г, 5 ммоль) и диизопропилэтиламин (2,61 мл, 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}$ /гексан 1:5) и получают 2,76 г аллил-(5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амина.

ЖХ/МС: 320,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

К раствору аллил-(5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амина (2,76 г, 8,7 ммоль) в безводном ДМФ (15 мл) прибавляют  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (156 мг, 0,69 ммоль) и  $\text{PPh}_3$  (182 мг, 0,69 ммоль) и триэтиламин (2,4 мл, 17,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют с помощью  $\text{EtOAc}$ , промывают водой, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}$ /гексан 1:2) дает 0,95 г 2-хлор-7-(1-этилпропил)-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина.

ЖХ/МС: 238,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

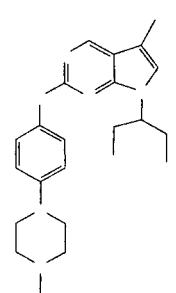
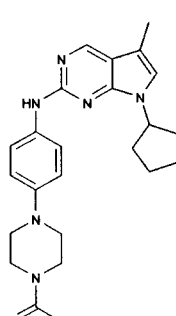
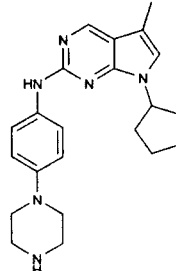
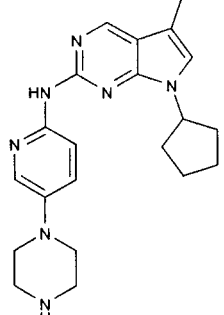
По методикам, описанным в примере 65, с использованием 2-хлор-7-(1-этилпропил)-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина в качестве исходного

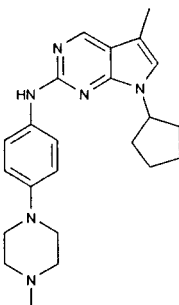
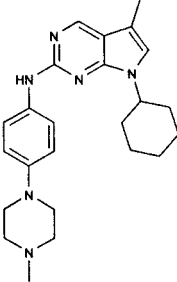
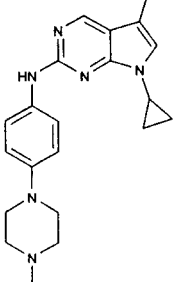
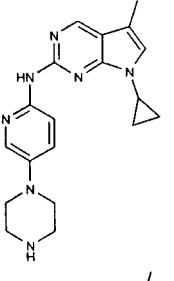
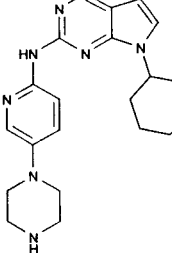
вещества получают 1-(4-{4-[7-(1-этилпропил)-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-пиперазин-1-ил)-этанон.

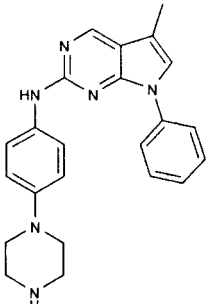
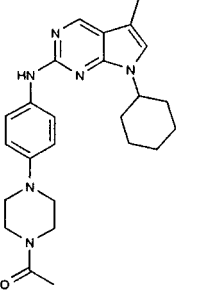
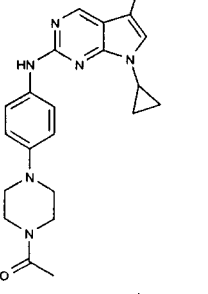
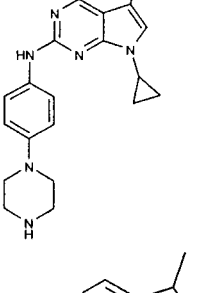
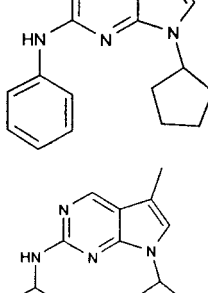
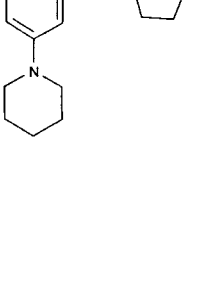
ЖХ/МС: 421,2 (M+N)<sup>+</sup>

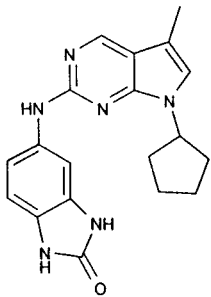
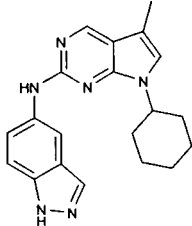
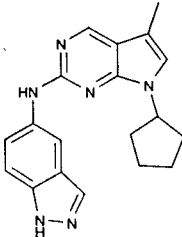
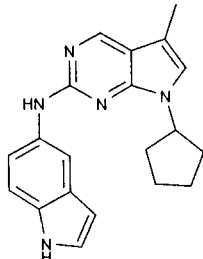
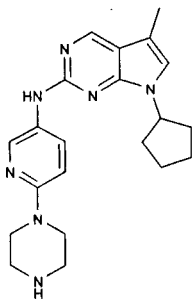
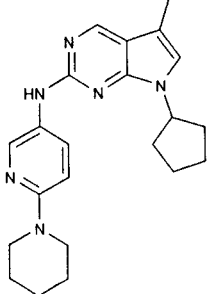
Примеры 264 - 319

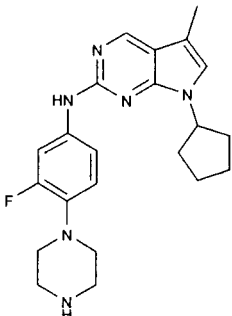
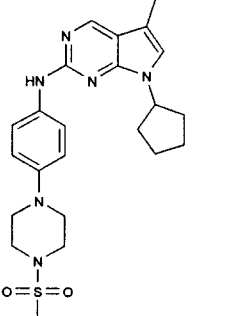
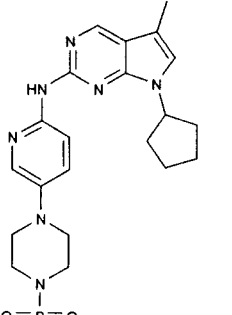
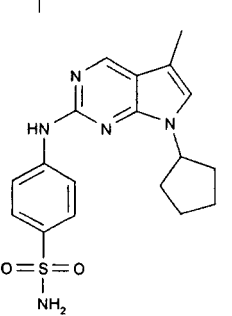
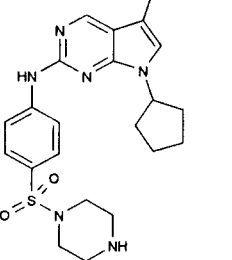
5 По методикам, описанным в примере 115, с использованием подходящих исходных веществ получают следующие соединения.

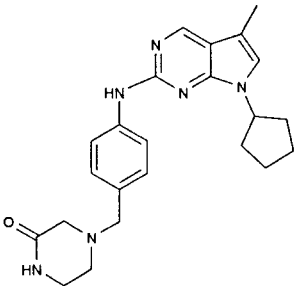
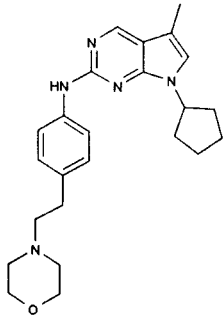
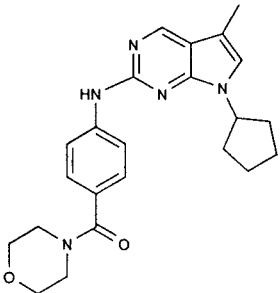
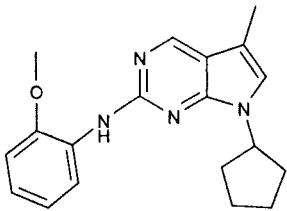
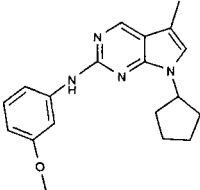
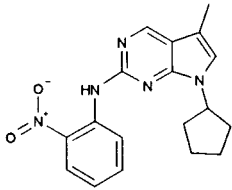
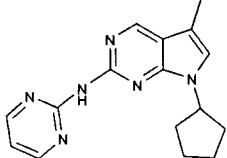
Пример	Структура	МС найдено (M+1)
264		393,3
265		419,26
266		377,24
267		377,24

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
268		391,26
269		405,28
270		363,23
271		350,21
272		392,26

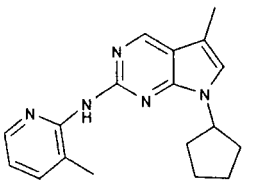
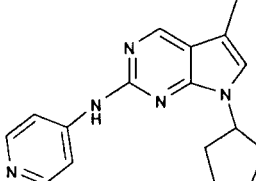
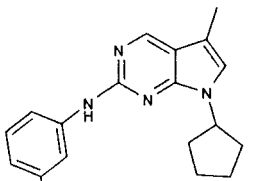
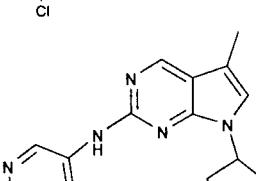
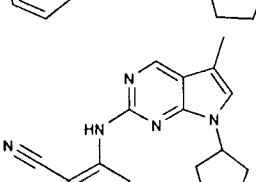
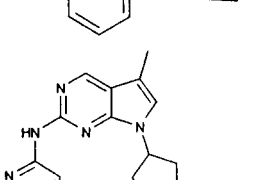
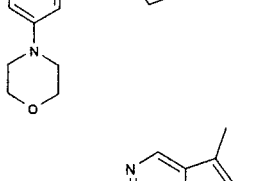
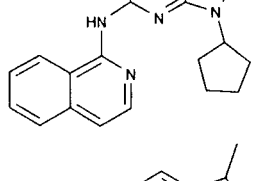
Пример	Структура	МС найдено (M+1)
273		385
274		433,28
275		391,22
276		349,21
277		293,2
278		376,6

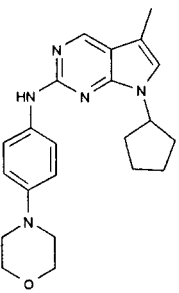
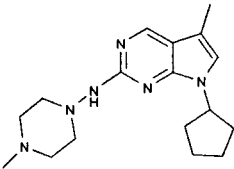
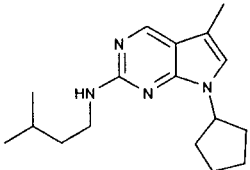
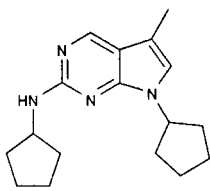
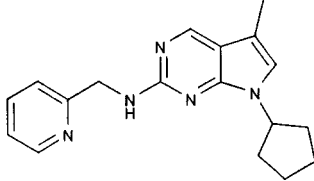
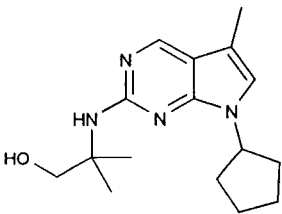
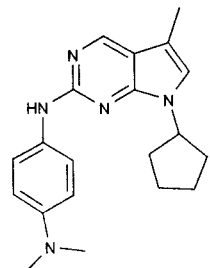
Пример	Структура	МС найдено (M+1)
279		349,2
280		347,20
281		333,2
282		332,2
283		378,24
284		377,24

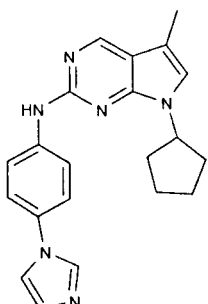
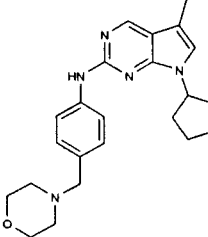
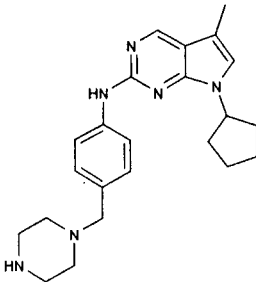
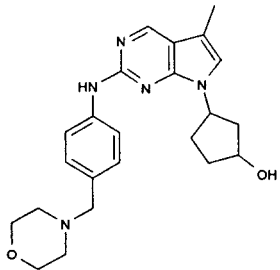
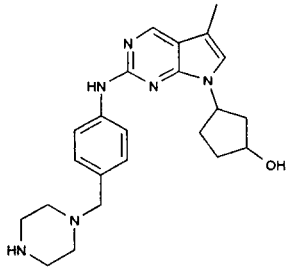
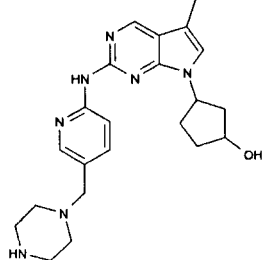
Пример	Структура	МС найдено (M+1)
285		395
286		455,17
287		456,1
288		372,07
289		441,21

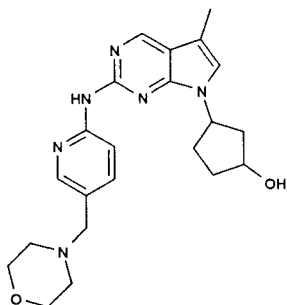
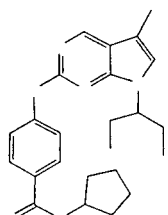
Пример	Структура	МС найдено (M+1)
290		405,24
291		406,26
292		406,22
293		323,2
294		323,2
295		338,1
296		295,2



Пример	Структура	МС найдено (M+1)
297		308,2
298		294,2
299		327,1
300		294,2
301		318,2
302		379,22
303		344,2
304		295,2

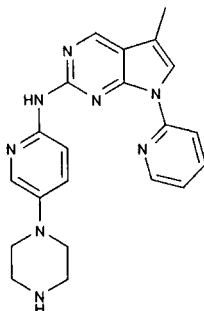
Пример	Структура	МС найдено (M+1)
305		378,2
306		315,2
307		288,28
308		286,31
309		308,03
310		364,2
311		336,2

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
312		359,2
313		392,25
314		391,26
315		408,24
316		407,26
317		408,25

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
318		409,23
319		406,3

Пример 320

(5-Метил-7-пиридин-2-ил-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-2-ил)-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-ил)-амин



5

Раствор 5-бром-2,4-дихлорпиримидина (5,0 г, 22 ммоль), аллиламин (1,98 мл, 26,4 ммоль) и диизопропилэтиламин (5,6 мл, 33,0 ммоль) при 50 °С перемешивают в этаноле (100 мл) в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и остаток подвергают распределению между этилацетатом и насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой промывают рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия и выпаривают и получают аллил-(5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-амин в виде белого кристаллического твердого вещества (89%), которое используют без дополнительной очистки.

10

15

Смесь аллил-(5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-амин (1 г, 4 ммоль), ацетата палладия(II), (90 мг, 0,40 ммоль), трифенилфосфина (211 мг, 0,80 ммоль) и

триэтиламина (1,1 мл, 8,0 ммоль) в ДМФ (10 мл) нагревают при 100 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают рассолом. Органическую фазу сушат (безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и растворитель выпаривают. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии (элюирование в градиентном режиме EtOAc:гептаны от 0:0 до 1:1) на силикагеле и получают 2-хлор-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин в виде белого твердого вещества (40%).

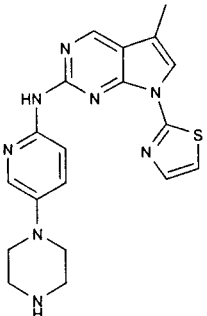
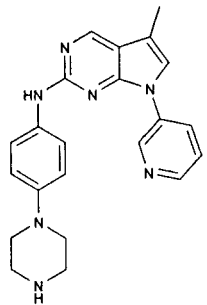
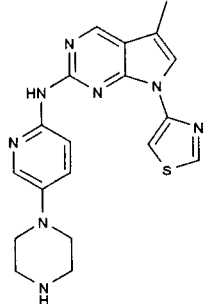
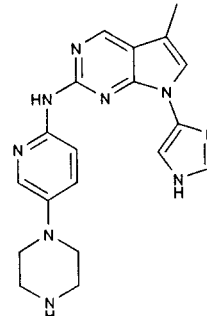
Смесь 2-хлор-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (80 мг, 0,48 ммоль), 2-бромпиридина (113 мг, 0,72 ммоль), йодида меди(I) (9,1 мг, 0,48 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,02 г, 23,84 ммоль), и транс-1,2-диаминоциклогексана (5,44 мг, 0,48 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) перемешивают при 90 °С в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают рассолом. Органическую фазу сушат (безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и растворитель выпаривают. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии (элюирование в градиентном режиме этилацетат:гептаны от 0:1 до 1:4) на силикагеле и получают 2-хлор-5-метил-7-пиридин-2-ил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин в виде белого твердого вещества (55%).

Смесь 2-хлор-5-метил-7-пиридин-2-ил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (15 мг, 0,06 ммоль), трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридин-3-ил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (20,5 мг, 0,075 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,8 мг, 0,0031 ммоль), БИНАФ (3,82 мг, 0,0061 ммоль), трет-бутоксид натрия (8,84 мг, 0,092 ммоль) и 1,4-диоксана (4 мл) в атмосфере азота нагревают в герметизированной пробирке в приборе при 100 °С в течение 2,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают рассолом. Органическую фазу сушат (безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и растворитель выпаривают. Неочищенный продукт растворяют в ДХМ (дихлорметан) (2 мл) и прибавляют ТФК (трифторуксусная кислота) (0,5 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают рассолом. Органическую фазу сушат (безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и растворитель выпаривают. Неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ и получают (5-метил-7-пиридин-2-ил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-ил)-амин в виде бледно-желтого твердого вещества (27%, две стадии), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,80-8,81 (m, 2H), 8,51 (s, 1H),

8,12 (d,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 8,0-8,11(m, 1H), 8,0 (d,  $J = 2,9$  Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,32 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 3,04-3,06 (m, 4H), (2,86-2,89 (m, 4H), 2,32 (s, 3H). МС (ИЭР)  $m/z$  387,09  $[M+H]^+$ .

Примеры 321 – 325

5 По методике, описанной в примере 320, с использованием 2-хлор-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидина и подходящих исходных веществ получают следующие соединения.

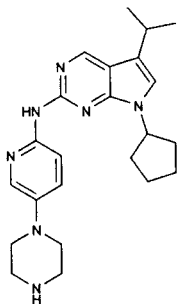
Пример	Структура	МС найдено (M+1)
321		393,16
322		386,11
323		393,03
324		376,04



аминофенил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты по методике, сходной с использованной для получения соединения примера 202.  $[M+H^+]$  405,2.

Пример 327

5 (7-Циклопентил-5-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-ил)-амин



10 2-Хлор-7-циклопентил-5-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин получают из 2-хлор-7-(циклопентил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина и 2-хлорпропана по методике, сходной с использованной для получения 1-(2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-этанона, приведенной в примере 325.

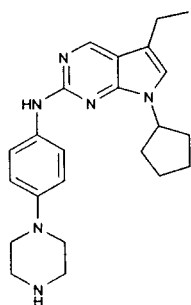
15 (7-Циклопентил-5-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-ил)-амин получают из 2-хлор-7-циклопентил-5-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина и трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридин-3-ил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты по методике, сходной с использованной для получения соединения примера 202.  $[MH^+]$  406,21

Пример

Структура

МС найдено  
(M+1)  
391,26

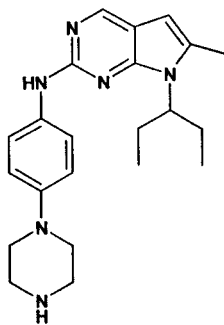
328



Пример 329

20 [7-(1-Этилпропил)-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]-(4-пиперазин-1-илфенил)-амин





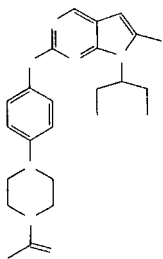
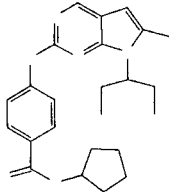
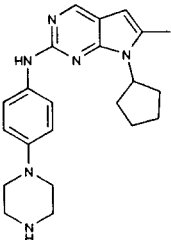
В сосуд для микроволновой печи помещают раствор (5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амина (0,5 г, 1,80 ммоль) в безводном толуол (10 мл), трибутил(1-пропинил)-олово (1,1 мл, 3,6 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (41,5 мг, 0,036 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 120 °С в течение 1 ч с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляют с помощью EtOAc, промывают водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и водой, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/гексан 1:5) дает 0,32 г (2-хлор-5-проп-1-инилпиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амин  
ЖХ/МС: 238,2 (M+H)<sup>+</sup>

В сосуд для микроволновой печи помещают (2-хлор-5-проп-1-инилпиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амин (0,22 г, 0,92 ммоль), безводный ДМФ (3 мл) и CuI (53 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 160 °С в течение 1 ч с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляют с помощью EtOAc, промывают водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и водой, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/гексан 1:4) дает 43 мг 2-хлор-7-(1-этилпропил)-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина. ЖХ/МС: 238,2 (M+H)<sup>+</sup>

По методикам, описанным в примере 202, с использованием 2-хлор-7-(1-этилпропил)-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина в качестве исходного вещества получают [7-(1-этилпропил)-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]-(4-пиперазин-1-илфенил)-амин.  
ЖХ/МС: 379,1 (M+H)<sup>+</sup>

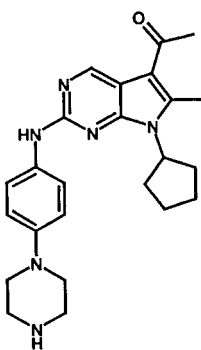
Примеры 330 - 332

По методикам, описанным в примере 329, с использованием подходящих исходных веществ получают следующие соединения.

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
330		421,4
331		406,3
332		377,1

Пример 333

1-[7-Циклопентил-6-метил-2-(4-пиперазин-1-илфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-этанон



5

2-Хлор-7-циклопентил-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин получают из циклопентиламина и 5-бром-2,4-дихлорпиримидина по методике, сходной с использованной для получения 2-хлор-7-(1-этилпропил)-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина, приведенной в примере 328.

10

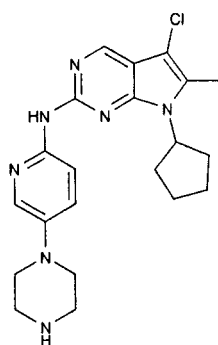
1-(2-Хлор-7-циклопентил-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-этанон получают из 2-хлор-7-циклопентил-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина и ацетилхлорида по методике, сходной с использованной для

получения 1-(2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-этанона, приведенной в примере 325.

1-[7-Циклопентил-6-метил-2-(4-пиперазин-1-илфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-этанон получают из 1-(2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-этанона и трет-бутилового эфира 4-(4-аминофенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты по методике, сходной с описанной для получения соединения примера 202. (МН+) 419,2

Пример 334

10 (5-Хлор-7-циклопентил-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-(4-пиперазин-1-илфенил)-амин

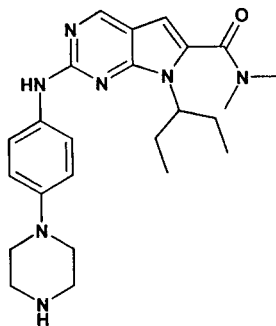


К раствору 2-хлор-7-циклопентил-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (164 мг, 0,70 ммоль) в дихлорметане (3 мл) в течение 1 ч прибавляют N-хлорсукцинимид (0,4М в ДХМ, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем рассолом. Органическую фазу концентрируют и неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии с нормальной фазой (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/гептан) и получают 2,5-дихлор-7-циклопентил-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (158 мг, 84%).

25 (5-Хлор-7-циклопентил-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-(4-пиперазин-1-илфенил)-амин получают из 2,5-дихлор-7-циклопентил-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d] и трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридин-3-ил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты по методике, сходной с использованной для получения соединения примера 202. (МН+) 412,2

Пример 335

Диметиламид 7-(1-этилпропил)-2-(4-пиперазин-1-илфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



К смеси (5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амина (420 мг, 1,5 ммоль) и диэтилацеталь пропаргилового альдегида (0,32 мл, 2,25 ммоль) в ДМФ (6 мл) прибавляют  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (105 мг, 0,15 ммоль) и  $\text{CuI}$  (28 мг, 0,15 ммоль), а затем  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,42 мл, 3 ммоль). Смесь дегазируют и нагревают при  $55^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют с помощью  $\text{EtOAc}$ , промывают водой и рассолом. Органический слой сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}$ /гептан от 5:95 до 40:60) и получают 182 мг [2-хлор-5-(3,3-диэтоксипроп-1-инил)-пиримидин-4-ил]-(1-этилпропил)-амина в виде светло-коричневого масла.

ЖХ/МС: 326 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

К раствору [2-хлор-5-(3,3-диэтоксипроп-1-инил)-пиримидин-4-ил]-(1-этилпропил)-амина (326 мг, 1 ммоль) в ТГФ (2 мл) при температуре окружающей среды прибавляют 1 н. ТБАФ в ТГФ (5 мл, 5 ммоль). Реакционную смесь нагревают при  $70^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. После охлаждения смесь концентрируют в вакууме и очищают на колонке BIOTAGE ( $\text{EtOAc}$ /гептан от 5:5 до 40:60) и получают 307 мг 2-хлор-6-диэтоксиметил-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3- $d$ ]пиримидина в виде светло-желтого масла.

ЖХ/МС: 326 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

К раствору 2-хлор-6-диэтоксиметил-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3- $d$ ]пиримидина (67 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (0,7 мл) при температуре окружающей среды прибавляют концентрированную  $\text{HCl}$  (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем нейтрализуют 2 н. водным раствором  $\text{NaOH}$  и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь экстрагируют с помощью  $\text{EtOAc}$ . Экстракты промывают рассолом, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают 54 мг 2-хлор-7-(1-

этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегида в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт используют без обработки.

ЖХ/МС: 252 (М+Н)<sup>+</sup>.

5 К смеси 2-хлор-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегида (283 мг, 1,11 ммоль) в ДМФ (3 мл) при комнатной температуре прибавляют оксон (820 мг, 1,33 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч и реакцию останавливают 20% водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. После перемешивания в течение 10 мин, реакционную смесь подкисляют 1 н. водным раствором HCl (pH = 5). Смесь экстрагируют

10 дихлорметаном, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Твердое вещество отфильтровывают, промывают ацетонитрил, и сушат в вакууме и получают 130 мг 2-хлор-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде бледно-коричневого твердого вещества.

ЖХ/МС: 268 (М+Н)<sup>+</sup>.

15 К раствору 2-хлор-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (80 мг, 0,30 ммоль), ВОР (159 мг, 0,36 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,078 мл, 0,45 ммоль) в ДМФ (3 мл) при комнатной температуре прибавляют 0,164 мл 2 н. раствора диметиламина в ТГФ. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, реакцию

20 останавливают 1 н. водным раствором NaOH и экстрагируют с помощью EtOAc. Органические экстракты промывают рассолом, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) и получают 64

25 мг диметиламида 2-хлор-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты.

ЖХ/МС: 295,1 (М+Н)<sup>+</sup>.

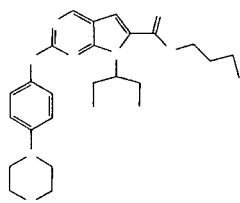
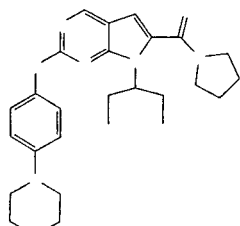
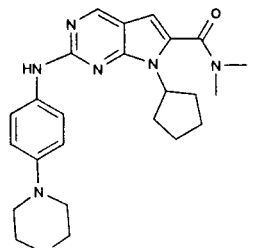
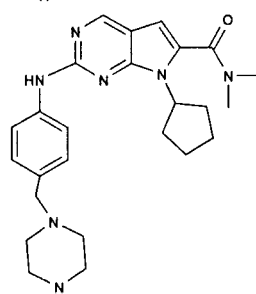
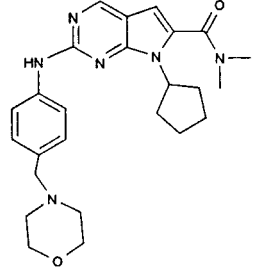
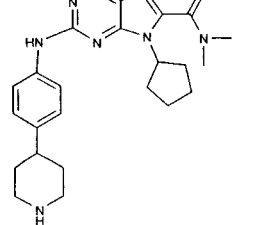
По методикам, описанным в примере 202, с использованием диметиламида 2-хлор-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в качестве исходного вещества получают 7-(1-этилпропил)-2-(4-пиперазин-1-

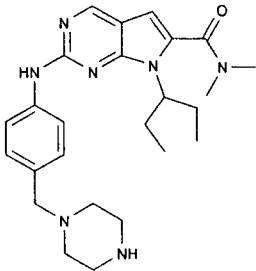
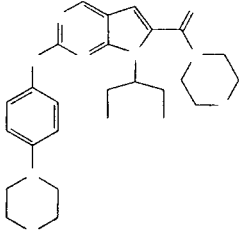
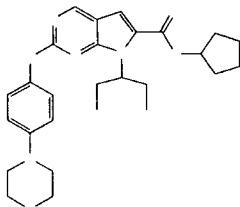
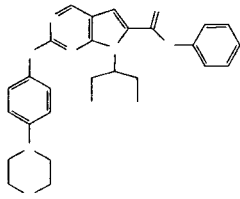
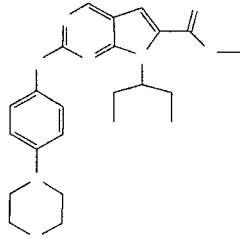
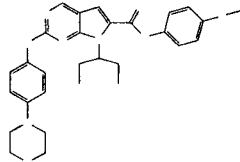
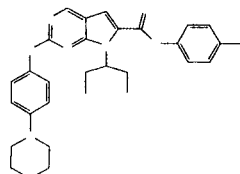
30 илфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты диметиламид.

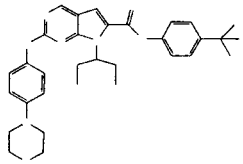
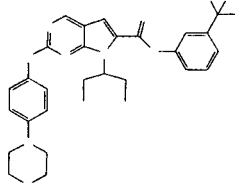
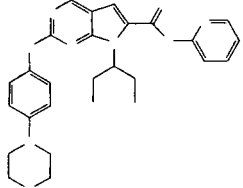
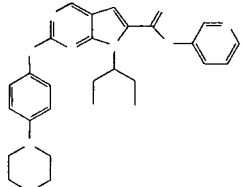
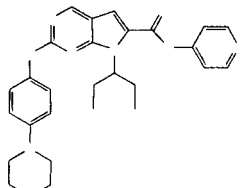
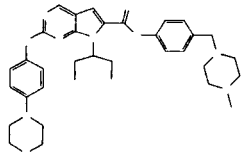
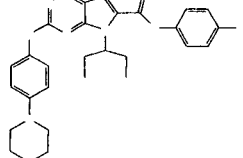
ЖХ/МС: 436,3 (М+Н)<sup>+</sup>.

Примеры 336 – 359

По методикам, описанным в примере 335, с использованием подходящих исходных веществ получают следующие соединения.

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
336		464,3
337		462,3
338		434,27
339		448,28
340		449,26
341		433,27

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
342		450,30
343		478,3
344		476,3
345		484,3
346		422,2
347		514,3
348		498,3

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
349		540,3
350		552,3
351		485,3
352		485,3
353		485,3
354		596,4
355		502,4

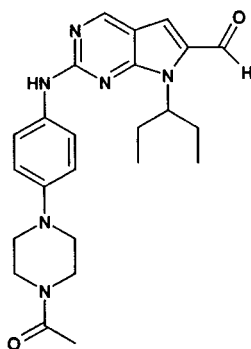




исходного вещества получают 1-(4-{4-[6-диэтоксиметил-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-пиперазин-1-ил)-этанон.  
ЖХ/МС: 509 (M+H)<sup>+</sup>

Пример 361

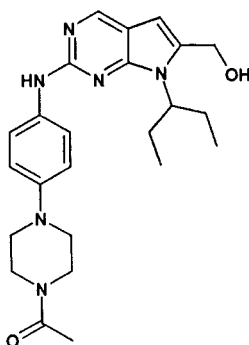
5 2-[4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегид



К раствору 1-(4-{4-[6-диэтоксиметил-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-пиперазин-1-ил)-этанона (0,178 г, 0,35 ммоль) в 1,4-диоксане (2,8 мл) при температуре окружающей среды прибавляют 0,8 мл концентрированной HCl. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Смесь нейтрализуют 1 н. водным раствором NaOH и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Экстракты промывают рассолом, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют при пониженном давлении и получают 160 мг 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегида в виде желтого твердого вещества.  
ЖХ/МС: 435 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 362

20 1-(4-{4-[7-(1-Этилпропил)-6-гидроксиметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-пиперазин-1-ил)-этанон



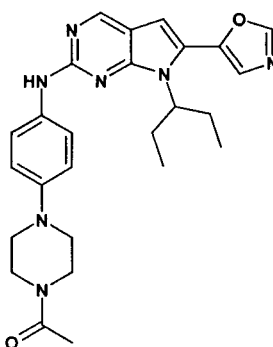
К раствору 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегида (20 мг, 0,046 ммоль) в MeOH (1 мл) прибавляют NaBH<sub>4</sub> (3,5 мг, 0,092 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью

5 препаративной ВЭЖХ и получают 15 мг 1-(4-{4-[7-(1-этилпропил)-6-гидроксиметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-пиперазин-1-ил)-этанона.

ЖХ/МС: 437,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 363

10 1-(4-{4-[7-(1-Этилпропил)-6-оксазол-5-ил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-пиперазин-1-ил)-этанон



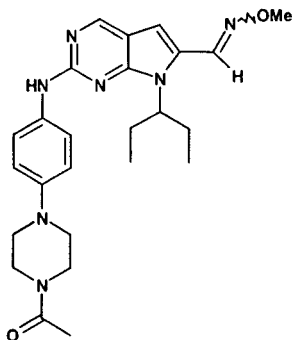
К раствору 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегида (30 мг, 0,07 ммоль) в MeOH (1 мл) прибавляют п-толуколсульфонилоцианид (16 мг, 0,08 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (29 мг, 0,21 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 ч и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью

15 препаративной ВЭЖХ и получают 21 мг 1-(4-{4-[7-(1-этилпропил)-6-оксазол-5-ил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-пиперазин-1-ил)-этанон в виде бледно-коричневого твердого вещества.

20 ЖХ/МС: 474,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 364

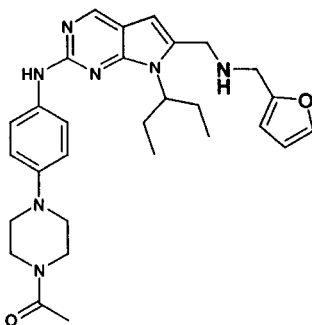
1-{4-[4-(7-(1-Этилпропил)-6-{1-метоксииминоэтил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-фенил]-пиперазин-1-ил}-этанон



Смесь 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегида (25 мг, 0,057 ммоль), метоксиламингидрохлорида (20 мг, 0,22 ммоль) и 6 н. HCl (0,03 мл) в EtOH (1 мл) перемешивают при температуре окружающей среды в течение 6 ч. Реакцию останавливают насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Экстракты промывают рассолом, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют при пониженном давлении и получают неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ и получают 12 мг 1-{4-[4-(7-(1-этилпропил)-6-{1-метоксииминоэтил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-фенил]-пиперазин-1-ил}-этанон в виде ярко-желтого твердого вещества. ЖХ/МС: 464 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 365

1-{4-[4-(7-(1-Этилпропил)-6-[(фуран-2-илметил)-амино]-метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-фенил]-пиперазин-1-ил}-этанон



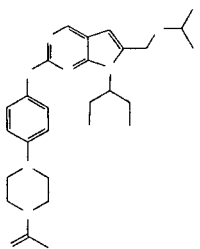
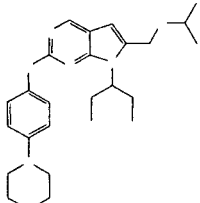
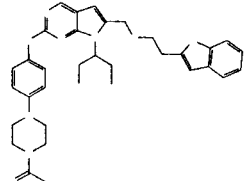
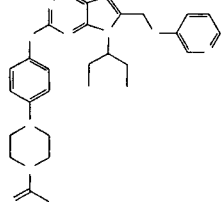
К раствору 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегида (30 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (1 мл) прибавляют фурфуриламмин (0,03 мл, 0,35 ммоль), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (45 мг, 0,21 ммоль) и уксусную кислоту (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной

ВЭЖХ и получают 20 мг 1-{4-[4-(7-(1-этилпропил)-6-{{(фуран-2-илметил)-амино}-метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-фенил]-пиперазин-1-ил}-этанона в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ/МС: 516,3 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Примеры 366 - 372

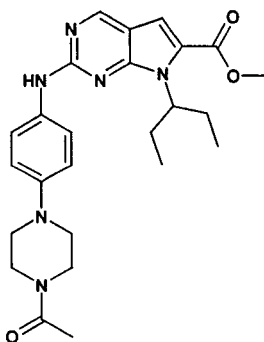
По методикам, описанным в примере 365, с использованием подходящих исходных веществ получают следующие соединения.

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
366		478,6
367		436,4
368		579,4
369		513,3

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
370		504,3
371		503,3
372		516,6

### Пример 373

Метилловый эфир 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



5

К раствору 2-хлор-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (13 мг, 0,049 ммоль) в MeOH (0,5 мл) прибавляют (триметилсилил)диазометан (0,07 мл 2,0 М в гексанах). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и концентрируют в вакууме и получают 13 мг метилового эфира 2-хлор-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт используют без обработки. ЖХ/МС: 282,2 (M+H)<sup>+</sup>.

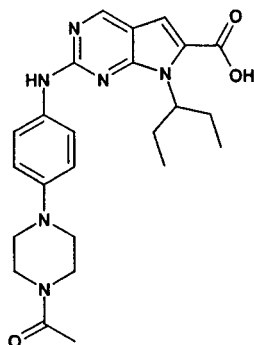
10

К раствору 1-[4-(4-аминофенил)-пиперазин-1-ил]-этанона (12,1 мг, 0,055 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) прибавляют раствор метилового эфира 2-хлор-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (13 мг, 0,046 ммоль) в 1,4-диоксане (0,6 мл), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,2 мг, 0,0023 ммоль), Xantphos (9,9-диметил-4,6-бис(дифенилфосфино)ксантен) (2,7 мг, 0,046 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22,5 мг, 0,069 ммоль). Смесь дегазируют и нагревают при 100 °С в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют с помощью EtOAc, и фильтруют через слой целита. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ и получают 8,6 мг метилового эфира 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде белесоватого твердого вещества.

ЖХ/МС: 465,4 (М+Н)<sup>+</sup>.

Пример 374

2-[4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновая кислота

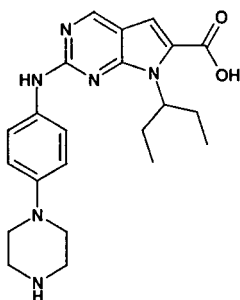


К раствору метилового эфира 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (19 мг, 0,041 ммоль) в MeOH (1,5 мл) прибавляют 2 н. водный раствор LiOH (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ и получают 13,6 мг 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты.

ЖХ/МС: 451,4 (М+Н)<sup>+</sup>.

Пример 375

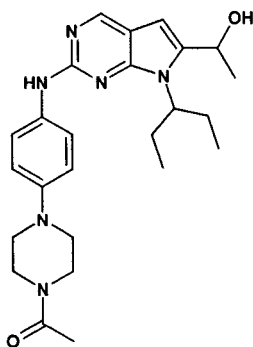
7-(1-Этилпропил)-2-(4-пиперазин-1-илфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновая кислота



К раствору метилового эфира 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (16 мг, 0,034 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) прибавляют 2 н. водный раствор LiOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 36 ч и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ и получают 9,4 мг 7-(1-этилпропил)-2-(4-пиперазин-1-илфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты.  
ЖХ/МС: 409,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 376

1-(4-{4-[7-(1-Этилпропил)-6-(1-гидроксиэтил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-пиперазин-1-ил)-этанон



К смеси (5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амина (0,44 г, 1,58 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,11 г, 0,16 ммоль) и CuI (0,03 г, 0,16 ммоль) в ДМФ (14 мл) прибавляют 3-бутин-2-ол (0,19 мл, 2,37 ммоль) и триэтиламин (0,44 мл, 3,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 55 °С в течение 16 ч, разбавляют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, фильтруют через слой целита и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/гексан 1:3) дает 0,23 г 4-[2-хлор-4-(1-этилпропиламино)-пиримидин-5-ил]-бут-3-ин-2-ол в виде желтоватого масла.



ЖХ/МС: 268 (M+H)<sup>+</sup>.

К раствору 4-[2-хлор-4-(1-этилпропиламино)-пиримидин-5-ил]-бут-3-ин-2-ола (0,23 г, 0,85 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) прибавляют 1М ТБАФ (4,3 мл).

5 Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч, разбавляют водой, экстрагируют с помощью EtOAc. Экстракты сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/гексан 1:3) и получают 0,12 г 1-[2-хлор-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]-этанола.

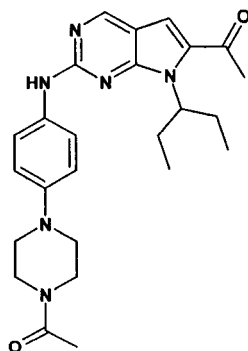
ЖХ/МС: 268 (M+H)<sup>+</sup>.

10 По методикам, описанным в примере 65, с использованием 1-[2-хлор-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]-этанола в качестве исходного вещества получают 1-(4-{4-[7-(1-этилпропил)-6-(1-гидроксиэтил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-пиперазин-1-ил)-этанон.

ЖХ/МС: 451,4 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Пример 377

1-[2-[4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]-этанон



20 К раствору 1-[2-хлор-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]-этанола (61 мг, 0,2 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) прибавляют перйодинан Десса-Мартина (242 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, реакцию останавливают смесью 10 % Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (1:1) и экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Экстракты промывают водой и рассолом, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/гексан 1:3) и получают 58 мг 1-[2-хлор-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]-этанола.

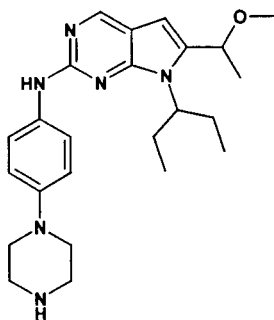
25 ЖХ/МС: 266 (M+H)<sup>+</sup>.

По методикам, описанным в примере 201, с использованием 1-[2-хлор-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]-этанона в качестве исходного вещества получают 1-[2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]-этанон.

5 ЖХ/МС: 449,4 (М+Н)<sup>+</sup>.

Пример 378

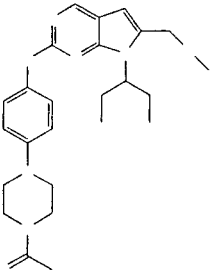
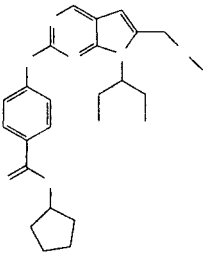
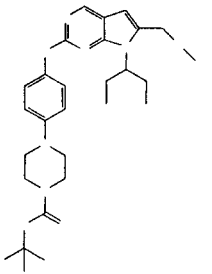
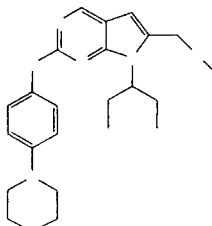
[7-(1-Этилпропил)-6-(1-метоксиэтил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]-  
(4-пиперазин-1-илфенил)-амин



10 К раствору 1-(4-{4-[7-(1-этилпропил)-6-(1-гидроксиэтил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-пиперазин-1-ил)-этанона (19 мг, 0,042 ммоль) в MeOH (1 мл) прибавляют 4 н. HCl в диоксане (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при 60 °С в течение 2 ч. Смесь помещают в твердофазную экстракционную колонку (сорбент: бензолсульфоновая кислота), промывают с  
15 помощью MeOH, элюируют смесью EtOAc:MeOH:Et<sub>3</sub>N (1:1:0,05), концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ и получают 10 мг [7-(1-этилпропил)-6-(1-метоксиэтил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]-  
(4-пиперазин-1-илфенил)-амина.  
ЖХ/МС: 423,4 (М+Н)<sup>+</sup>.

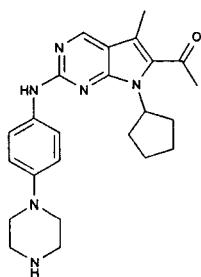
20 Примеры 379 - 382

По методикам, описанным в примере 378, с использованием подходящих исходных веществ получают следующие соединения.

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
379		451,3
380		436,3
381		509,4
382		409,3

Пример 383

(7-Циклопентил-6-изопропинил-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-(4-пиперазин-1-илфенил)-амин



(5-Бром-2-хлорпиримидин-4-ил)циклопентиламин получают из циклопентиламина и 5-бром-2,4-дихлорпиримидина по методике, сходной с использованной для получения (5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)амина, приведенной в примере 137.

5 К раствору (5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)циклопентиламина (1 г, 3,616 ммоль) прибавляют хлорид лития (153,7 мг, 3,616 ммоль) и ацетат калия (887,12 мг, 9,03 ммоль) в ДМФ (50 мл). Раствор дегазируют и повторно продувают с помощью N<sub>2</sub>. Прибавляют ацетат палладия(II) (40,6 мг, 0,18 ммоль) и раствор дегазируют и повторно трижды продувают азотом. Прибавляют 3-пентин-2-ол  
10 (1,0 мл, 10,8 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 120°C в течение 5 ч. Анализ с помощью ЖХ-МС указывает на отсутствие исходного вещества и образование пары региоизомерных продуктов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь фильтруют через целит, разбавляют водой, и трижды экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, промывают  
15 рассолом и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривают и неочищенное вещество очищают с помощью хроматографии на силикагеле (30% этилацетат / 70% гексаны и получают 1-(2-хлор-7-циклопентил-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)-этанол в виде палевого порошкообразного вещества (150 мг, 14,8%). [M+H]<sup>+</sup>=280,07.

20 1-(2-Хлор-7-циклопентил-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)-этанол получают окислением перйодинамом Десса-Мартина 1-(2-хлор-7-циклопентил-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)-этанола по методике, сходной с описанной для получения 1-[2-хлор-7-(1-этилпропил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]-этанола в примере 376. [M+H]<sup>+</sup>=278,03.

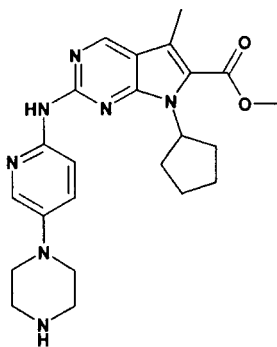
25 Раствор 1-(2-хлор-7-циклопентил-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)-этанола (40 мг, 0,144 ммоль), 1-[4-(4-аминофенил)-пиперазин-1-ил]-этанола (37,9 мг, 0,172 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6,7 мг, 0,007 ммоль), БИНАФ (9,15 мг, 0,014 ммоль) и NaOtBu (20,7 мг, 0,216 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) дегазируют и повторно трижды продувают азотом. Реакционную смесь нагревают при 80 °C в  
30 течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры прибавляют воду и реакционную смесь трижды экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, промывают рассолом и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривают и неочищенное вещество очищают с помощью

препаративной ВЭЖХ и получают 1-{2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-  
фениламино]-7-циклопентил-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил}-этанон  
(16 мг, 24%).  $[M+H]^+ = 461,13$ .

К раствору 1-{2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-7-циклопентил-  
5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил}-этанона (12 мг, 0,026 ммоль) в  
метаноле (3 мл) по каплям прибавляют HCl (2 мл, 2М в диоксане). Раствор  
кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель выпаривают и  
неочищенный продукт очищают с помощью ВЭЖХ и получают соль (7-  
циклопентил-6-изопропинил-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-(4-  
пиперазин-1-илфенил)-амина с ТФК в виде желтого твердого вещества (7 мг,  
42%).  $[M+H]^+ = 419,17$ .

#### Пример 384

Метилловый эфир 7-циклопентил-5-метил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-  
иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



15

Раствор (5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)циклопентиламина (8 г, 28,93  
ммоль), хлорида лития (1,23 г, 28,9 ммоль), карбоната калия (10 г, 72 ммоль) и  
ацетата палладия (324,68 мг, 1,45 ммоль) в ДМФ (300 мл) дегазируют и повторно  
трижды продувают азотом. Прибавляют метил-2-бутиноат (8,5 мл, 87 ммоль) и  
реакционную смесь нагревают при 120 °С в течение 5 ч. Анализ с помощью ЖХ-  
МС указывает на образование двух региоизомеров и отсутствие исходного  
вещества. После охлаждения до комнатной температуры раствор фильтруют  
через целит, разбавляют водой и трижды экстрагируют этилацетатом.  
Органические слои объединяют, промывают рассолом и сушат над безводным  
сульфатом натрия. Растворитель выпаривают и неочищенный продукт очищают  
с помощью хроматографии на силикагеле (~20% этилацетат / 80%гексан) и  
получают метилловый эфир 2-хлор-7-циклопентил-5-метил-7Н-пирроло[2,3-

25

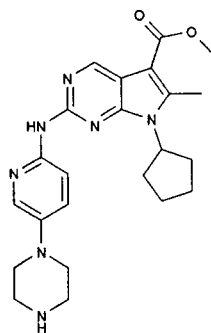
d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (2,11 г, 25%).  $[M+H]^+ = 294,04$ .

Смесь метилового эфира 2-хлор-7-циклопентил-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (110 мг, 0,374 ммоль), трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридин-3-ил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (114,66 мг, 0,412 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (17,144 мг, 0,02 ммоль), Xantphos (21,67 мг, 0,037 ммоль) и карбоната цезия (183 мг, 0,562 ммоль) в диоксане (5 мл) дегазируют и повторно трижды продувают азотом. Реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 4 ч. Прибавляют воду и раствор трижды экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, промывают рассолом и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривают и неочищенный продукт растворяют в небольшом количестве этилацетата. Осаждается белое твердое вещество и его отфильтровывают и получают метиловый эфир 2-[5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (35 мг, 17%), которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки.  $[M+H]^+ = 536,35$ .

К раствору метилового эфира 2-[5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (35 мг, 0,065 ммоль) в ДХМ (8 мл) по каплям прибавляют ТФК (2 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривают и неочищенное вещество очищают с помощью препаративной ВЭЖХ и получают соль метилового эфира 7-циклопентил-5-метил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты с ТФК в виде желтого твердого вещества (32 мг, 74%).  $[M+H]^+ = 436,2458$ .

Пример 385:

Метиловый эфир 7-циклопентил-6-метил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты

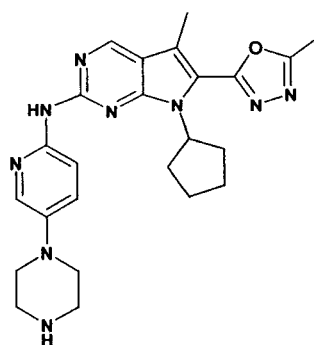


Метилловый эфир 2-хлор-7-циклопентил-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты получают по методике, описанной для получения региоизомера метилового эфира 2-хлор-7-циклопентил-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты, приведенной в методике синтеза в примере 384.

Метилловый эфир 7-циклопентил-6-метил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты получают из метилового эфира 2-хлор-7-циклопентил-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты по методике, сходной с описанной для получения метилового эфира 7-циклопентил-5-метил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты, пример 384.  $[M+H]^+ = 436,25$ .

#### Пример 386

[7-Циклопентил-5-метил-6-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-7Н-пирроло[2,3d]пиримидин-2-ил)-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-ил)-амин



К суспензии метилового эфира 2-[5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (250 мг, 0,467 ммоль) (получен по методике, описанной для синтеза соединения примера 384), в MeOH/H<sub>2</sub>O/ДХМ (70 мл) прибавляют раствор гидроксида лития (39,2 мг, 0,93 ммоль) в воде (15 мл). Реакционную

смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры и концентрируют в вакууме.

Полученный раствор подкисляют до pH~3 насыщенным водным раствором лимонной кислоты. Раствор выпаривают и остаток очищают с помощью

5 препаративной ВЭЖХ и получают 2-[5-(4-трет-Бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновую кислоту в виде желтого твердого вещества (105 мг, 53%).

$[M+H]^+=522,3$

10 К раствору 12 2-[5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (120 мг, 0,23 ммоль), НВТУ (130,9 мг, 0,345 ммоль) и НОАт (46,97 мг, 0,345 ммоль) в сухом ДМФ (15 мл) прибавляют раствор гидразида уксусной кислоты (34,09 мг, 0,46 ммоль) и диизопропилэтиламина (121 мкл, 0,693 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной

15 температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют водой и трижды экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, промывают рассолом и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривают и неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ и получают

20 трет-бутиловый эфир 4-{6-[6-(N'-ацетилгидразинокарбонил)-7-циклопентил-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-пиридин-3-ил}-пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (120 мг, 75,4%).

$[M+H]^+=578,32$ .

Смесь трет-бутилового эфира 4-{6-[6-(N'-ацетилгидразинокарбонил)-7-циклопентил-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-пиридин-3-ил}-

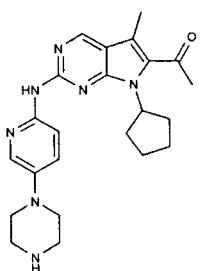
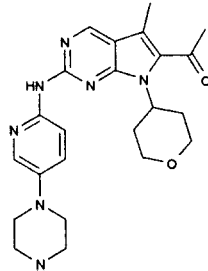
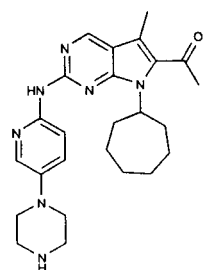
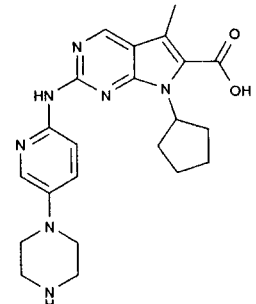
25 пиперазин-1-карбоновой кислоты (80 мг, 0,139 ммоль) и полифосфорной кислоты (20 мл) нагревают при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют холодной водой в бане из воды со льдом и нейтрализуют до pH~8 6 н. раствором гидроксида натрия. Водный раствор трижды экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, промывают рассолом и сушат над

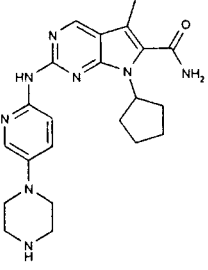
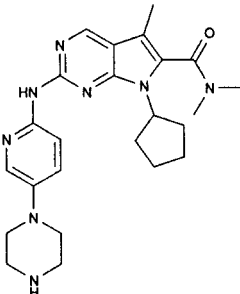
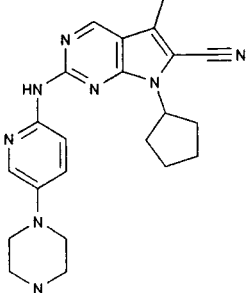
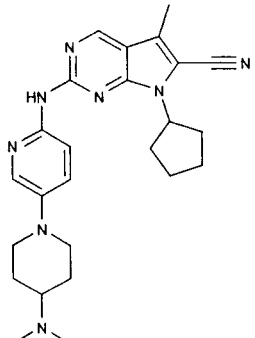
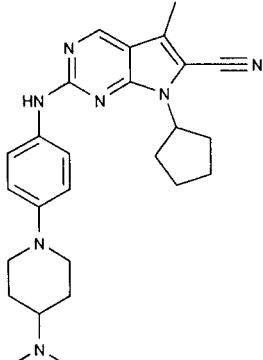
30 безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривают и неочищенный продукт промывают с помощью MeOH и получают [7-циклопентил-5-метил-6-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-7Н-пирроло[2,3d]пиримидин-2-ил]-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-ил)-амин в виде желтого твердого вещества (28 мг).

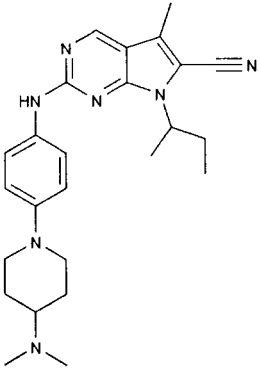
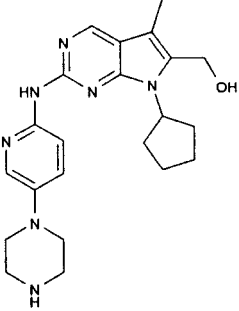
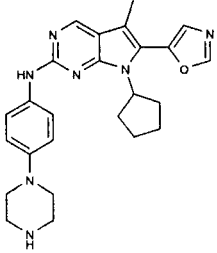
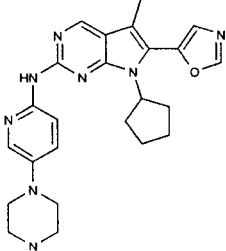
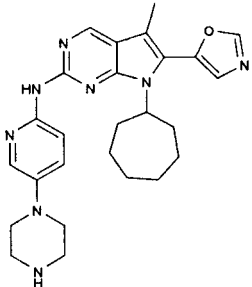


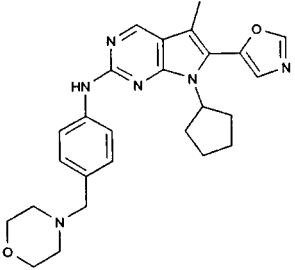
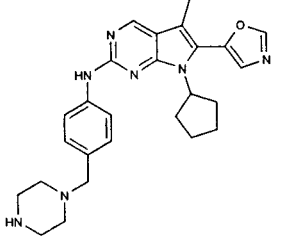
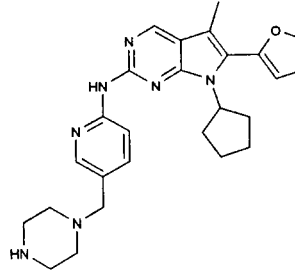
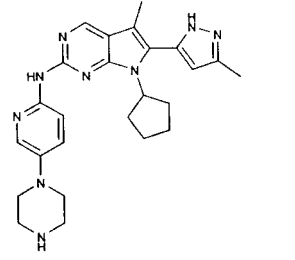
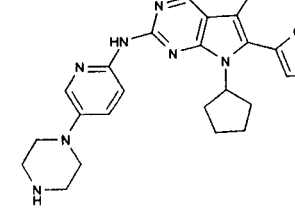
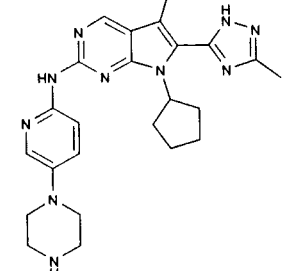
Метанольный раствор очищают с помощью препаративной ВЭЖХ и получают соль [7-циклопентил-5-метил-6-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-7Н-пирроло[2,3d]пиримидин-2-ил]-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-ил)-амина ТФК с в виде желтого твердого вещества (20 мг).  $[M+H]^+ = 460,2572$ .

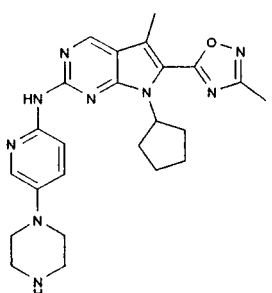
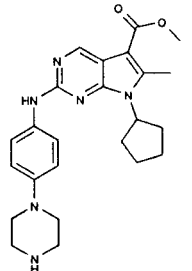
- 5 Соединения примеров 387 – 408 получают по методике, сходной с описанной для синтеза соединений примеров 383-386 и стандартным методикам синтеза, использующимся для получения азоловых гетероциклов при соответствующем выборе исходных веществ.

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
387		420,25
388		436
389		448,3
390		422,23

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
391		421,25
392		449,28
393		403,24
394		будет получено
395		Будет получено

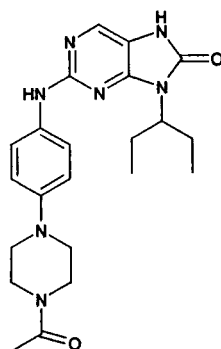
Пример	Структура	МС найдено (M+1) Будет получено
396		
397		333,2
398		444,25
399		445,25
400		473,3

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
401		459,25
402		458,26
403		459,26
404		458,23
405		459,26
406		459,27

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
407		460,26
408		435,25

Пример 409

2-[4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-9-(1-этилпропил)-7,9-дигидропурин-8-он



5

К раствору 2,4-дихлор-5-нитропиримидина (2 г, 10,3 ммоль) в безводном EtOH (20 мл) при 0 °С прибавляют 1-этилпропиламин (1,3 мл, 11,3 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,7 мл, 15,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 8 ч и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют EtOAc, промывают насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и рассолом, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/гексан 1:3) дает 1,5 г (2-хлор-5-нитропиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амина.

10

ЖХ/МС: 245,1 (M+H)<sup>+</sup>

15

К раствору (2-хлор-5-нитропиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амина (1 г, 4,1 ммоль) в безводном EtOH (50 мл) при температуре окружающей среды

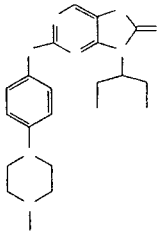
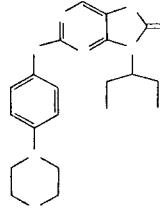
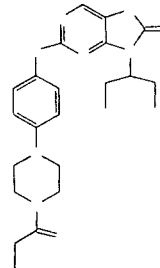
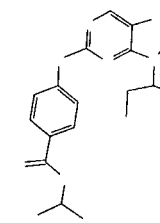
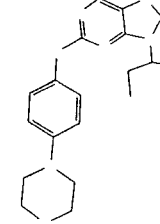
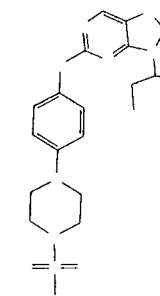
прибавляют хлорид олова(II) (2,3 г, 12,3 ммоль) и концентрированную HCl (1 мл). Реакционную смесь нагревают при 80 °С в течение 1 ч и реакцию останавливают с помощью 1 н. NaOH при 0 °С. Смесь экстрагируют с помощью EtOAc, промывают рассолом, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме и получают 0,5 г (2-хлор-5-аминопиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амина. Неочищенный продукт используют без обработки. ЖХ/МС: 215,2 (M+H)<sup>+</sup>

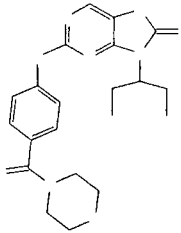
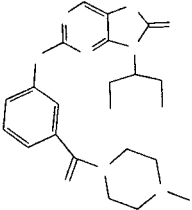
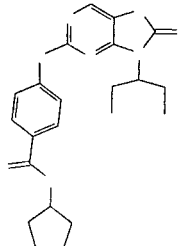
В сосуд для микроволновой печи помещают неочищенный (2-хлор-5-аминопиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)-амин (0,5 г, 2,3 ммоль) и безводный ДМФ (15 мл), а затем 1,1'-карбонилдиимидазол (1,1 г, 7,0 ммоль). Сосуд герметизируют и нагревают микроволновым излучением при 100 °С в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляют с помощью EtOAc, промывают водой, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/гексан 1:1) дает 0,3 г 2-хлор-9-(1-этилпропил)-7,9-дигидропурин-8-он. ЖХ/МС: 241,1 (M+H)<sup>+</sup>

К смеси 2-хлор-9-(1-этилпропил)-7,9-дигидропурин-8-она (95 мг, 0,4 ммоль) и TsOH (1,6 мл, 0,2 М в 1,4-диоксане) в ДМФ (0,25 мл) прибавляют 1-[4-(4-аминофенил)-пиперазин-1-ил]-этанон (105 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь герметизируют в микроволновом реакторе и нагревают при 140 °С в течение 30 мин. Смесь разбавляют с помощью EtOAc и промывают водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и рассолом. Органический слой сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ и получают 52 мг 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-9-(1-этилпропил)-7,9-дигидропурин-8-она в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС: 424,2 (M+H)<sup>+</sup>

Примеры 410 - 418

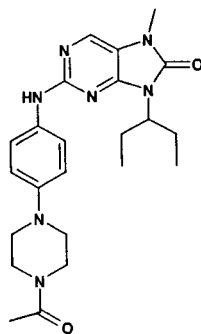
По методикам, описанным в примере x1, с использованием подходящих исходных веществ получают следующие соединения.

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
410		395,5
411		382,2
412		438,2
413		383,2
414		383,2
415		460,2

Пример	Структура	МС найдено (M+1)
416		411,2
417		424,2
418		409,2

Пример 419

2-[4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-9-(1-этилпропил)-7-метил-7,9-дигидропурин-8-он



5

К раствору 2-хлор-9-(1-этилпропил)-7,9-дигидропурин-8-она (100 мг, 0,41 ммоль) в безводном ДМФ (2 мл) прибавляют метйодид (21 мкл, 0,41 ммоль) и NaH (50% дисперсия в минеральном масле, 22 мг, 0,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 ч. Реакцию останавливают водой со льдом и экстрагируют с помощью EtOAc. Экстракты сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют

10



в вакууме и получают 104 мг 2-хлор-9-(1-этилпропил)-7-метил-7,9-дигидропурин-8-она. Неочищенный продукт используют без обработки.

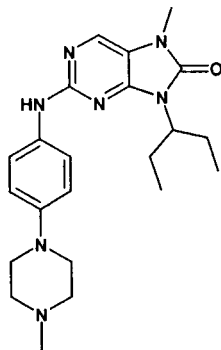
ЖХ/МС: 255,1 (M+H)<sup>+</sup>

К смеси 2-хлор-9-(1-этилпропил)-7-метил-7,9-дигидропурин-8-она (102 мг, 0,4 ммоль) и TsOH (1,6 мл, 0,2 М в 1,4-диоксане) в ДМФ (0,25 мл) прибавляют 1-[4-(4-аминофенил)-пиперазин-1-ил]-этанон (105 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь герметизируют в микроволновом реакторе и нагревают при 140 °С в течение 30 мин. Смесь разбавляют с помощью EtOAc и промывают водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и рассолом. Органические вещества сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ и получают 50 мг 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-фениламино]-9-(1-этилпропил)-7,9-дигидропурин-8-она.

ЖХ/МС: 437,6 (M+H)<sup>+</sup>

Пример 420

9-(1-Этилпропил)-7-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-фениламино]-7,9-дигидропурин-8-он

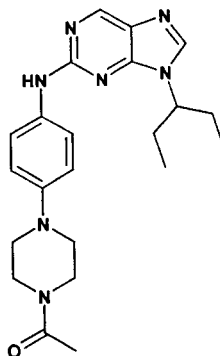


По методикам, описанным в примере x11, с использованием подходящих исходных веществ получают в 9-(1-этилпропил)-7-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-фениламино]-7,9-дигидропурин-8-он.

ЖХ/МС: 409,5 (M+H)<sup>+</sup>

Пример 421

1-(4-{4-[9-(1-Этилпропил)-9Н-пурин-2-иламино]-фенил}-пиперазин-1-ил)-этанон



К раствору 2-хлор-9-(1-этилпропил)-7,9-дигидропурин-8-она (0,5 г, 2,3 ммоль) в ДМФ (5 мл) прибавляют триэтилортоформиат (3,8 мл, 23 ммоль) и TsOH (0,88 г, 2,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи.

- 5 Реакцию останавливают водой со льдом и экстрагируют с помощью EtOAc. Экстракты сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/гексан 1:3) дает 0,39 г 2-хлор-9-(1-этилпропил)-9H-пурина.

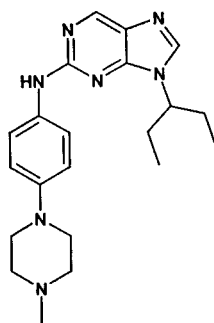
ЖХ/МС: 225,1 (M+H)<sup>+</sup>

- 10 К смеси 2-хлор-9-(1-этилпропил)-9H-пурина (90 мг, 0,4 ммоль) и TsOH (1,6 мл, 0,2 М в 1,4-диоксане) в ДМФ (0,25 мл) прибавляют 1-[4-(4-аминофенил)-пиперазин-1-ил]-этанон (105 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь герметизируют в микроволновом реакторе и нагревают при 140 °С в течение 30 мин. Смесь разбавляют с помощью EtOAc и промывают водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и
- 15 рассолом. Органические вещества сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ и получают 40 мг 1-(4-{4-[9-(1-этилпропил)-9H-пурин-2-иламино]-фенил}-пиперазин-1-ил)-этанона.

ЖХ/МС: 407,5 (M+H)<sup>+</sup>

- 20 Пример 422

[9-(1-Этилпропил)-9H-пурин-2-ил]-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]-амин

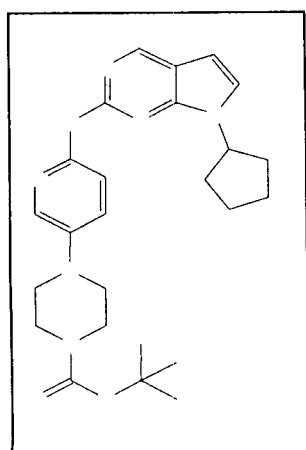


По методикам, описанным в примере x13, с использованием подходящих исходных веществ получают [9-(1-этилпропил)-9H-пурин-2-ил]-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]-амин.

5 ЖХ/МС: 379,5 (M+H)<sup>+</sup>

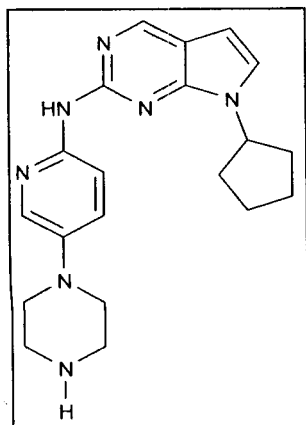
Соединения указанных ниже примеров также получают с использованием веществ и методик, описанных выше.

Структура                      Пример №                      МС



423

464

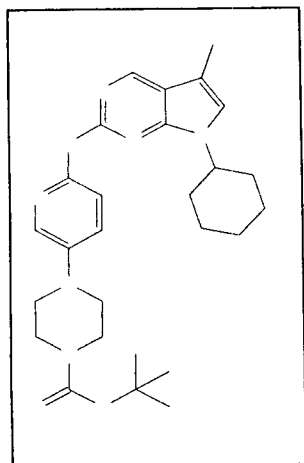


424

364

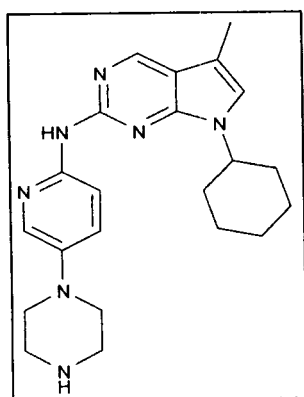
425

492,3075



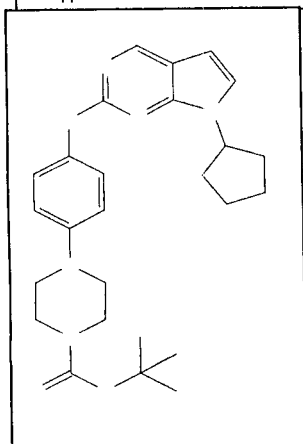
426

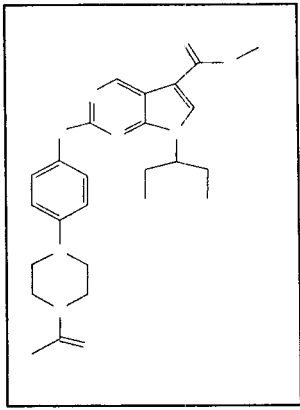
392,2561



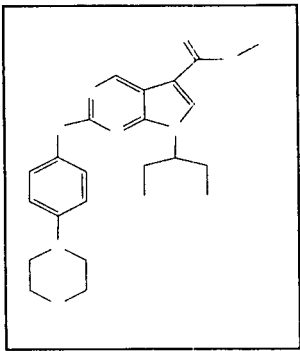
427

463,2818

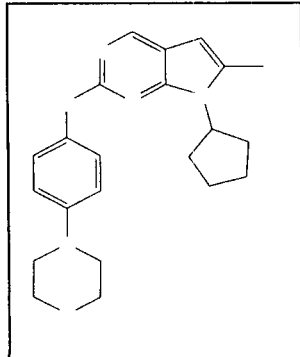




428

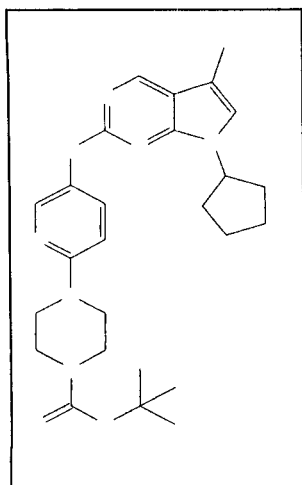


429



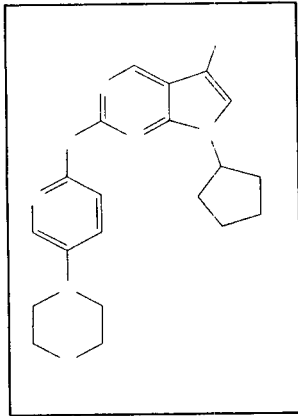
430

377,1



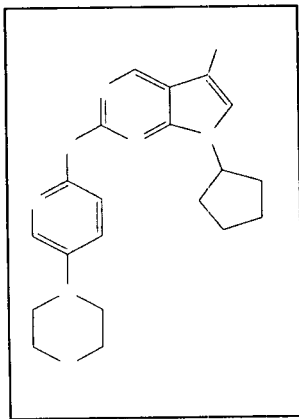
431

478,2925



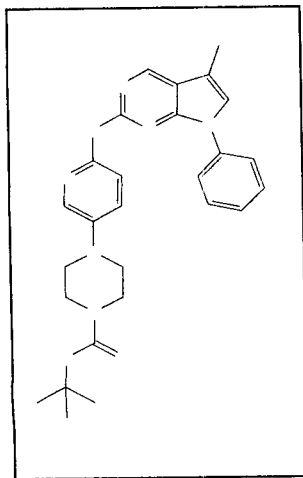
432

442,1345



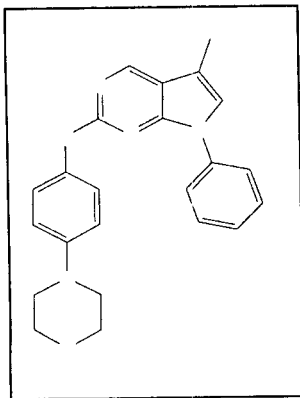
433

398,1864



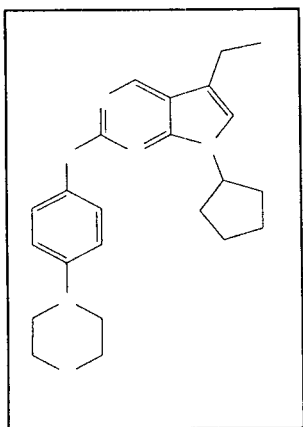
436

486,22



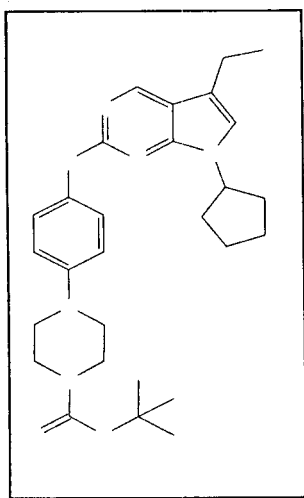
437

385,2



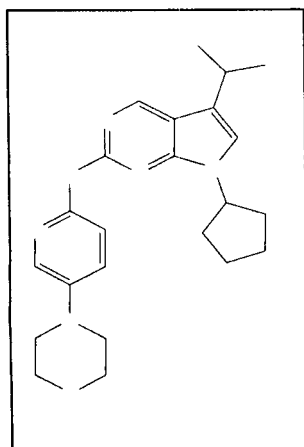
438

391,2605



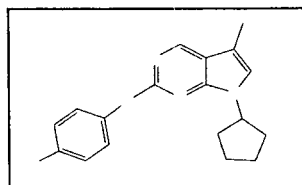
439

491,3114

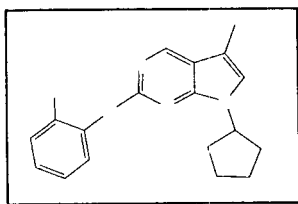


440

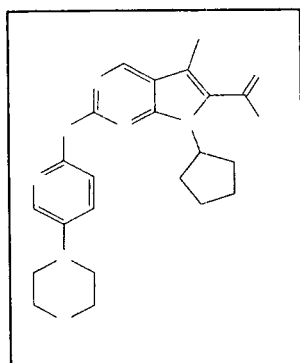
406,21



442

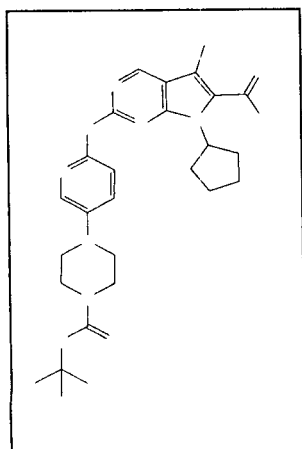


443



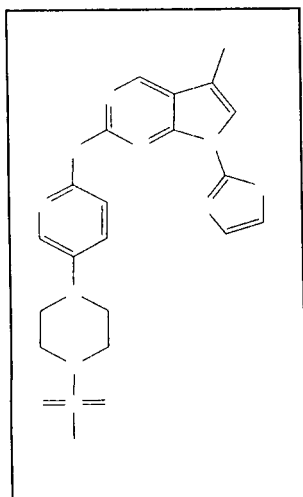
444

422,2306



445

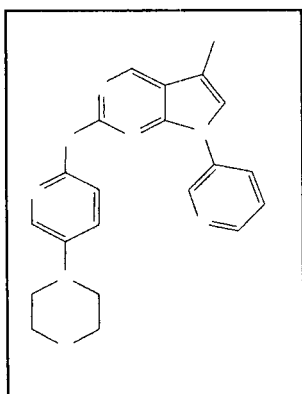
522,283



446

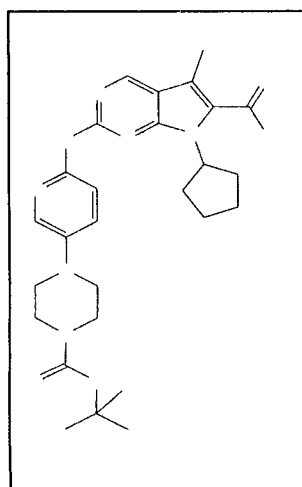
471





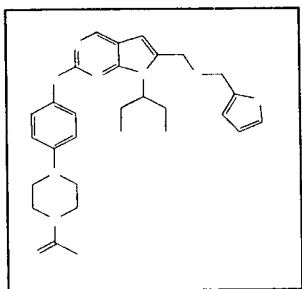
447

387,04

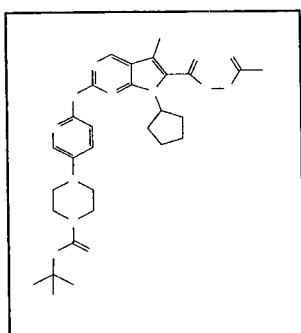


448

521,298

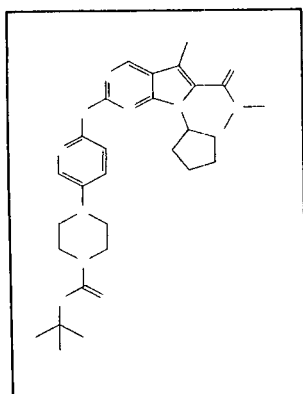


449



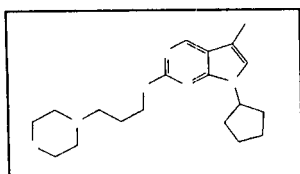
450

578,3204

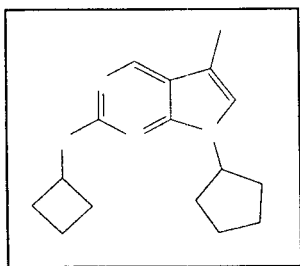


451

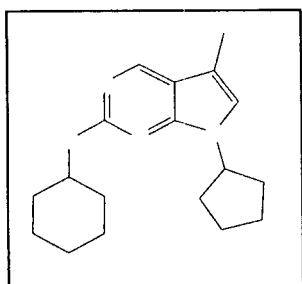
549,3301



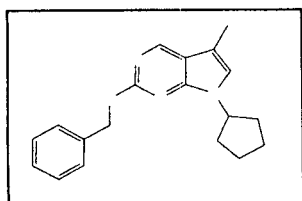
452



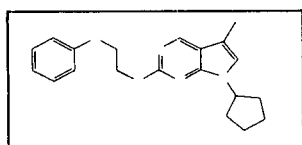
453



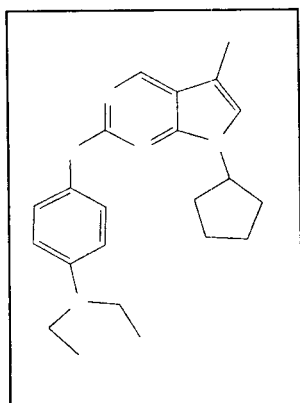
454



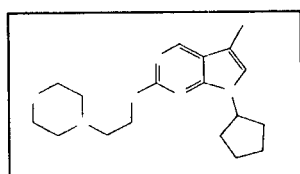
455



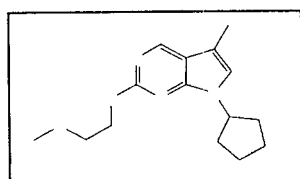
456



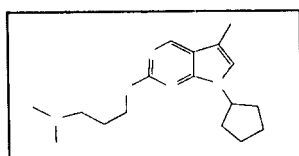
457



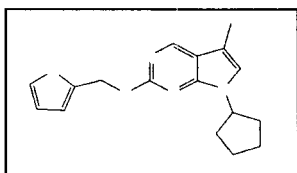
458



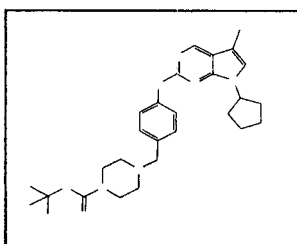
459



460

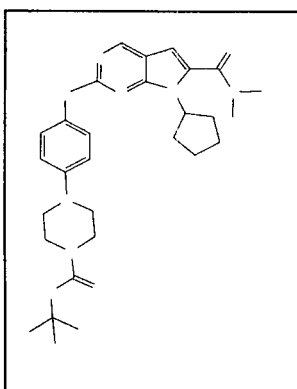


461



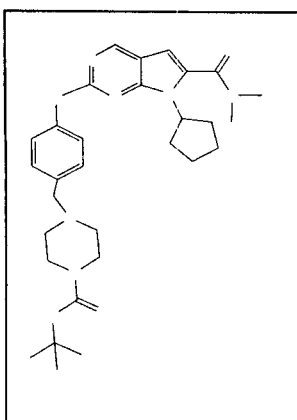
462

491,3124



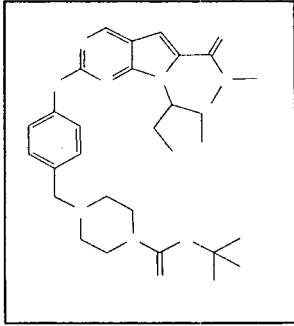
463

534,32



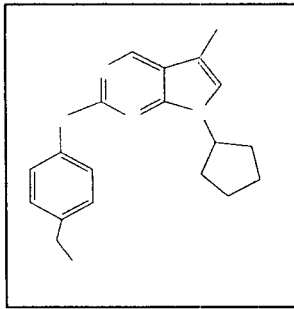
464

548,34



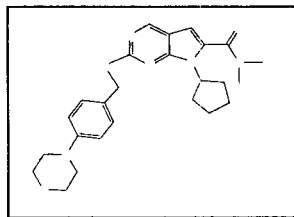
465

550,3506



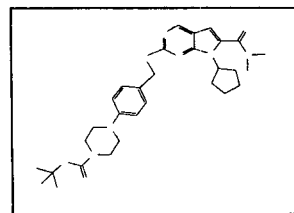
466

323,19



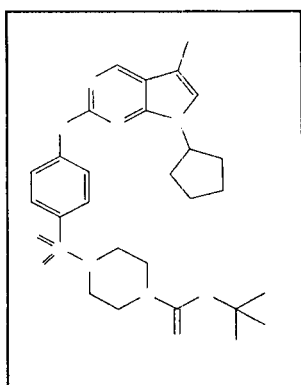
467

448,28



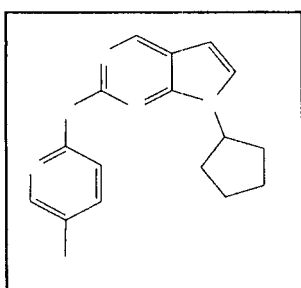
468

548,34



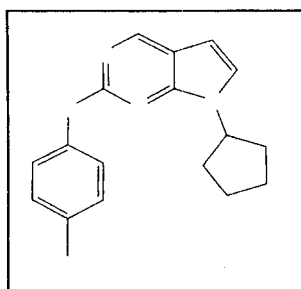
469

541,2626



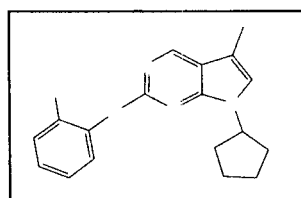
434

294,1718



435

293,1757



441

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Связывание цитокинов и некоторых факторов роста с соответствующими им рецепторами инициирует активацию киназ Janus, которые фосфорилируют 5 представителей группы STAT. Фосфорилированные молекулы STAT димеризуются и перемещаются к ядрам, где они связываются с ДНК и инициируют транскрипцию отвечающих генов. Ингибиторы путей рецепторов цитокинов/факторов роста в прямом направлении являются терапевтически перспективными при некоторых показаниях. Разработано ферментативное

исследование JAK-3 и JAK-2 для идентификации ингибиторов, селективных по отношению к T-клеткам. Используют конструкции слияния GST киназных доменов обоих ферментов и в качестве субстрата используют пептид, содержащий тирозин. Фосфорилирование этого пептида соответствующей киназой количественно исследуют с помощью меченых европием анти-фосфотирозиновых антител (Eu-PT66) в качестве доноров энергии и конъюгата стрептавидин-аллофикоцианин (SA-APC) в качестве акцептора энергии. Это исследование проводят в 384-луночных планшетах.

При исследовании JAK LANCE™ биотинилированный пептид инкубируют с соединениями и АТФ в буфере. Реакция фосфорилирования начинается после прибавления киназы JAK. После инкубирования при КТ реакцию останавливают с помощью ЭДТК (этилендиаминтетрауксусная кислота) и продукт регистрируют путем прибавления конъюгата стрептавидин-аллофикоцианин и меченых европием анти-фосфотирозиновых антител. Сигнал измеряют с помощью считывающего устройства EnVision. возбуждение: 320 нм, испускание, донор: 615 нм и испускание, акцептор: 665 нм в режиме разрешения по времени с задержкой 60 с и диапазоном измерения 100 с.

Данные, полученные для соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, с помощью этих исследований, приведены в таблицах А и В.

Для изучения активности соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, по отношению к CDK4 можно использовать иммуоферментный анализ (ELISA), в котором ферментом является очищенный активный комплекс CDK4/циклин-D1-киназа и субстратом является очищенный белок ретинобластомы (Rb). Активный комплекс CDK4/циклин-D1-киназа фосфорилирует субстрат Rb по остатку серин-780 и затем фосфорилированный Rb/S780 регистрируют с помощью антител, специфических по отношению к сайту фосфорилирования. Соединения, которые ингибируют активности киназы CDK4, будут подавлять выходной сигнал в этом исследовании. Данные, полученные для соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, с помощью этих исследований, приведены в таблице С.

Для изучения активности соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, по отношению к CDK2, исследование CDK2 проводят с использованием поляризации флуоресценции, в котором ферментом является



очищенный активный комплекс CDK2/циклин-А-киназа и субстратом является синтетический пептид, полученный из гистона H1. В этом исследовании используют методологию IMAP фирмы Molecular Devices. Активный комплекс CDK2/циклин-А фосфорилирует пептидный субстрат, который конъюгирован с меткой TAMRA. Затем фосфорилированный сайт регистрируют с помощью содержащей металл молекулы, которая взаимодействует с меткой TAMRA и вызывает значительную поляризацию флуоресценции. Соединения, которые ингибируют активности киназы CDK2, будут подавлять выходной сигнал флуоресценции в этом исследовании. Данные, полученные для соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, с помощью этих исследований, приведены в таблице С.

#### Исследование клеток p-rRb/S780 с помощью ELISA

На планшеты Maxisorp (Nunc 442404) наносят 50 мкл 1 мкг/мл антител (4H1 Cell Signaling 9309L) к полному фосфорилированному ретинобластному белку (pRb), разведенных в DPBS (забуференный фосфатом физиологический раствор), и выдерживают в течение ночи при 4°C. На следующий день планшеты блокируют с помощью Superblock в TBST (Pierce 37535) в течение от 1 ч до в течение ночи и за это время блокирующее вещество один раз заменяют. Клетки помещают в 96-луночные планшеты (Corning 3585) до степени смыкания монослоя, составляющей 50-60% в 100 мкл полной среды (среда, содержащая фетальную бычью сыворотку (ФБС) (Gibco 1600-044), 2 мМ L-глутамин (Gibco 25030) и 1% пенициллин/стрептомицин (Gibco 15140-122) и выращивают в течение ночи во влажной камере при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. Соединения (в ДМСО) разводят в среде с получением 7 серийных разведений соединения при концентрациях от 110 до 0,027 мкМ. К клеткам прибавляют 10 мкл разведенных соединений с получением конечных концентраций клеток в диапазоне от 10 до 0,002 мкМ. Клетки обрабатывают в течение 24 ч во влажной камере при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. После инкубации с соединениями клетки подвергают лизису с помощью 40 мкл/луночка литического буфера (50 мМ Tris-HCL (Tris - трис(гидрокси метиламинометан)) pH 7,5 (Invitrogen 15567-027), 120 мМ NaCl (Promega V4221), 1 мМ ЭДТК (Gibco 15575-038), 6 мМ ЭГТУ (этиленгликольтетрауксусная кислота) (Fisher 02783-100 ), 1% Nonidet P40 (Fluka R02771). Планшеты помещают во встряхивающее устройство для планшетов для

титрования (Labline model 4625) на 5 мин при 4°C для лизиса клеток. После лизиса в каждую лунку заблокированного и содержащего покрытие планшета прибавляют 10 мкл лизата клеток и 50 мкл 1×3ФФ (забуференный фосфатом физиологический раствор)/10% Superblock (Gibco 10010 и Pierce 37535) и

5 проводят связывание при комнатной температуре в течение 2 ч в аппарате Oribtron Rotator II (Boeckel Industries Model 260250). Затем планшеты трижды промывают с помощью 1×TBST (Teknova T9201) с использованием устройства для промывки планшетов Biotek, снабженного устройством Biostack. Последний промывочный раствор не отсасывают. Последний промывочный раствор удаляют

10 путем встряхивания и постукивания планшета о бумажные полотенца. Антитела ppRbS780 (Cell Signaling 9307L) разводят в соотношении 1:1000 в 1×3ФФ/10% Superblock (Gibco 10010 and Pierce 37535) и по 50 мкл прибавляют в каждую лунку. Затем планшеты инкубируют в течение 1 ч в аппарате Oribtron Rotator II (Boeckel Industries Model 260250). Затем планшеты промывают, как описано

15 выше. Козьи анти-кроличьи HRP (Promega W401B) разводят в соотношении 1:2500 в 1×3ФФ/10% Superblock (Gibco 10010 and Pierce 37535) и по 50 мкл прибавляют в каждую лунку. Затем планшеты инкубируют в течение 30 мин в аппарате Oribtron Rotator II. Затем планшеты промывают, как описано выше. Затем в каждую лунку прибавляют 50 мкл Ultra TMB ELISA (Pierce 34028).

20 Планшеты инкубируют в течение 5-20 мин до появления синей окраски. Затем в каждую лунку прибавляют 50 мкл 2M серной кислоты (Mallinckrodt 2468-46) для остановки реакции. Поглощение при 450 нм для каждого планшета регистрируют с помощью прибора Spectramax Plus (Molecular Devices). Результаты этого исследования приведены в таблице E.

#### 25 Исследование BrdU

Для этого исследования используют набор для изучения пролиферации клеток ELISA BrdU (колориметрический), выпускающийся фирмой Roche Diagnostic (Cat. #: 11647229001, 9115 Hague Road, Indianapolis, IN 50414). Вкратце, методика заключается в следующем: клетки помещают в 96-луночные

30 планшеты до степени смыкания монослоя, составляющей 50-60%, в среде RPMI 1640. На следующий день клетки обрабатывают соединениями в необходимом диапазоне концентраций и затем инкубируют в течение 24 ч во влажной камере при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. По методике, приложенной к набору, клетки метят

реагентом BrdU в течение 2 ч и затем фиксируют с помощью 200 мкл FixDenat в течение 30 мин при комнатной температуре. К клеткам прибавляют 100 мкл антител анти-BrdU и инкубируют в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем клетки трижды промывают с помощью ЗФФ по 200 мкл/лунка и затем в каждую лунку прибавляют 100 мкл проявляющего окраску раствора. После инкубации в течение 5-10 мин регистрируют поглощение при 370 нм с помощью прибора Spectramax Plus (Molecular Devices). Результаты этого исследования приведены в таблице Е.

ТАБЛИЦА Е

Пример №	CDK4 ELISA IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]	CDK4 HTRF/IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]	CDK2cyA IMAP/IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]	hCDK1/B /IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]
201			<10	
201A	<10		<1	
205	<10		<10	
206	> 10		> 10	
207	<10		> 10	
208	<10		<10	
209	<10		<10	
210	> 10			
211	<10		<10	
212	<10		<1	
213	<10		<1	
214	<10		> 10	
215	> 10			
216	<10		<10	
265	<10		<10	
266		<1	<10	<10
266A	<1	<1	<10	<10
267	<10	<10	> 10	> 10
217	> 10			
218	> 10			
263	> 10		> 10	
269	<10		> 10	
264	> 10		> 10	
423	> 10			
424	> 10	<1	> 10	
252	> 10		> 10	
253	<10		<10	
254	> 10		<1	
330	> 10		<1	
255	> 10	<10	> 10	
269			> 10	
319	> 10			

Пример №	CDK4 ELISA IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]	CDK4 HTRF/IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]	CDK2cyA IMAP/IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]	hCDK1/B /IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]
360	> 10		> 10	
361	<1	<1	<1	
362	> 10		<1	
274			> 10	
270			> 10	
271	<10		> 10	
331	> 10		<1	
329	> 10		<1	
426	<10	<1	> 10	
275	8	> 10	> 10	
379	> 10	<10	> 10	
380	> 10	<10		
381	> 10	> 10		
382	> 10	<1	<10	
427	> 10	> 10		
364	> 10	<1	<10	
256	<10	<1	<10	
276	<10	> 10	> 10	
373	<10	<10	<10	
280	<10	> 10	> 10	
375	<1	<1	<1	
374	<1	<1	<1	
428	> 10			
383	<1	<1	<1	
429	> 10			
257	<10		<10	
387	<1	<1	10	
430	<1	<1	<1	
326	> 10	10		
333	<10	10	10	
219	<10	<10	<10	
220	> 10	> 10		
221	<10	<10	<10	
222	<10	<10	<10	
223	<10	<10	> 10	
224	> 10	> 10		
225	<1	<1	<10	
226	<10	<10	> 10	
227		<10	<10	
228		<10	<10	
229		<10		
230		<1	<10	
231		<1	> 10	
232		<1	<1	
376		<1	<10	
377		<1	<1	

Пример №	CDK4 ELISA IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]	CDK4 HTRF/IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]	CDK2cyA IMAP/IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]	hCDK1/B /IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]
398		<1	<1	<1
234		<10	> 10	
235		<10	> 10	
399		<1	<10	
399A		<1	<10	<10
399C		<1	> 15	<10
432		> 10	> 10	
433		<1	> 10	
283		<10	> 10	
285		<10	<10	
258		> 10	<10	
202		<1	<10	
434		> 10	> 10	
435		> 10	<10	
261		> 10	<10	
262		> 10	<10	
385		> 10	> 10	
408		> 10	> 10	
273		> 10	> 10	
437		<10	> 10	
236		<10	<1	
237		<10	<10	
438		<10	<10	
238		<1	<10	<10
384		<1	> 10	
239		<1	<10	<1
440		<10	> 10	
320		<10	>10	
240		<1	<10	
241		<10	<10	
242		<1	<10	
388		<10	> 10	
246		<1	<1	
321		<10	> 10	
287		10	> 10	
404		<1	> 10	
405		<10	> 10	
243		<1	<1	
244		<1	<1	
245		<1	<1	
378		<1	<10	
441		10	> 10	
336		<10	> 10	
337		<10	> 10	
442		10	<10	
443		10	>10	

Пример №	CDK4 ELISA IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]	CDK4 HTRF/IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]	CDK2cyA IMAP/IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]	hCDK1/B /IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]
363		<1	<1	
247		<1	<1	<1
335		<1	<10	
343		<10	> 10	
344		<10	> 10	
444		<1	>10	
446		10	<10	
286		<10	<10	
447		10	> 10	
345		<1	<10	
345A		<1	<10	<1
288		<10	<1	
322		<10	> 10	
293		10	> 10	
334		<1	> 10	
248		<1	<10	
249		<10	<10	
366		<10	<10	
367		<10	<10	
294		10	<10	
295		10	> 10	
296		10	> 10	
297		10	> 10	
299		10	<10	
300		<10	<1	
301		10	> 10	
298		<10	<1	
346		<1	<10	<10
250		<1	<1	<1
303		> 10	> 10	> 10
304		> 10	> 10	> 10
391		<1	> 10	> 10
305		> 10	<10	<10
406		<1	> 10	> 10
368		<1	<1	<10
449		<10	<10	<10
369		<10	<10	<10
370		<10	<10	<10
371		<10	<10	<1
372		<10	<1	<10
232		> 10	> 10	> 10
306		> 10	> 10	> 10
324		<1	> 10	> 10
325		<10	> 10	> 10
389		<1	<10	> 10
400		<1	<1	<1

Пример №	CDK4 ELISA IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]	CDK4 HTRF/IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]	CDK2cyA IMAP/IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]	hCDK1/B /IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]
386		<1	<10	<10
386A		<1	> 10	<10
277		> 10	> 10	> 10
278		<10	> 10	> 10
312		<10	<10	<10
392		<10	<10	> 10
279		<1	<10	<10
393		<1	<10	<10
407		<1	<10	<10
302		<10	> 10	> 10
457		> 10	> 10	> 10
311		<10	> 10	> 10
313		<1	<10	<10
347		<1	> 10	>10
348		<1	> 15	> 15
349		<10	> 15	> 15
350		<1	> 15	>10
782		<1	> 15	<10
351		<1	<10	<10
352		<1	>10	<10
353		<1	> 15	> 15
282		> 10	> 15	> 15
284		> 10	> 15	> 15
462		<10	> 15	> 15
354		<10	> 15	> 15
314		<1	<10	<10
356		<1	<10	<10
357		<1	<10	<10
358		<1	> 15	> 15
359		<1	<10	<10
397		<1	> 15	> 15
281		<10	<10	<10
401		<1	<1	<1
402		<1	<1	<1
315		<1	<1	<10
315A		<1	<10	<10
316		<1	<1	<10
463		<1	<10	<10
338		<1	<10	<10
339		<1	>10	>10
340		<1	<10	<10
290		<1	<10	<10
465		<1	<10	<10
291		<1	>10	<10
341		<1	>10	<10
342		<1	<10	<10

Пример №	CDK4 ELISA IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]	CDK4 HTRF/IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]	CDK2cyA IMAP/IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]	hCDK1/B /IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]
292		<10	<10	<10
403		<1	<10	<10
466		<10	<10	<10
467		<10	> 15	> 15
468		> 10	> 15	> 15
394		<1	>10	> 15
395		<1	<1	<1
396		<1	<1	<1

### Эквиваленты

Специалисты в данной области техники должны установить или с помощью исследований, не выходящих за пределы стандартных, определить

- 5 многочисленные эквиваленты предпочтительных вариантов осуществления и способов, описанных в настоящем изобретении. Такие эквиваленты входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

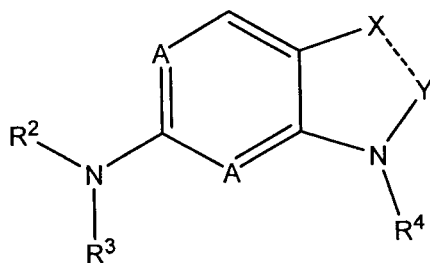
### Включение в качестве ссылки

- 10 Полное содержание всех патентов, опубликованных заявок на патенты и другой литературы, цитированной в настоящем изобретении, во всей своей полноте явно включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.



ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ регулирования, модулирования или ингибирования активности протеинкиназы, который включает взаимодействие протеинкиназы с соединением формулы I:



(I)

- или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, в которой:
- штриховая линия обозначает ординарную или двойную связь;
- 10 А обозначает N или CR<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> обозначает водород или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил; R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> все независимо выбраны из группы, включающей водород, гидроксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, замещенный гетероциклил, замещенный арил и замещенный гетероарил;
- 15 R<sup>4</sup> выбран из группы, включающей водород, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, арил, замещенный арил, гетероарил и замещенный гетероарил;
- если связь между X и Y является ординарной связью, X обозначает CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup> или C=O и Y обозначает CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> или C=O;
- 20 если связь между X и Y является двойной связью, X обозначает N или CR<sup>11</sup> и Y обозначает CR<sup>12</sup>;
- в которой R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> все независимо выбраны из группы, включающей арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, водород, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, гетероциклил, замещенный алкил, замещенный циклоалкил и
- 25 замещенный гетероциклил;
- R<sup>8</sup> обозначает водород, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил;
- R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> все независимо обозначают водород, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил;
- R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> все независимо выбраны из группы, включающей галоген, водород, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппу, CN, C=NOH, C=NOCH<sub>3</sub>, C(O)H, C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-

алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, замещенный гетероциклил, замещенный арил, замещенный гетероарил, -BNR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -BOR<sup>13</sup>, -BC(O)R<sup>13</sup>, -BC(O)OR<sup>13</sup>, -BC(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; где В обозначает связь, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил; где R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> все независимо выбраны из группы, включающей водород, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, замещенный алкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклил, замещенный арил и замещенный гетероарил.

10 2. Способ по п. 1, в котором R<sup>4</sup> обозначает разветвленный или линейный C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, где разветвленная C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильная группа может включать один или большее количество гетероатомов и/или замещена одним или большим количеством гетероатомов, атомов галогенов, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкильных групп, замещенных C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкильных групп, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-гетероциклильных групп, арильных групп, гетероарильных групп, замещенных арильных групп или замещенных гетероарильных групп.

15 3. Способ по п. 1, в котором, если R<sup>12</sup> не обозначает водород, R<sup>4</sup> выбран из группы, включающей водород, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-замещенный циклоалкил, арил, замещенный арил, гетероарил и замещенный гетероарил.

20 4. Способ по п. 3, в котором, если R<sup>12</sup> не обозначает водород, R<sup>4</sup> обозначает разветвленный или линейный C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, где разветвленная C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильная группа может включать один или большее количество гетероатомов и/или замещена одним или большим количеством гетероатомов, атомов галогенов, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкильных групп, замещенных C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкильных групп, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-гетероциклильных групп, арильных групп, гетероарильных групп, замещенных арильных групп или замещенных гетероарильных групп.

30

5. Способ по п. 1, в котором А обозначает N.

6. Способ по п. 1, в котором  $R^4$  выбран из группы, включающей водород, разветвленный  $C_1$ - $C_5$ -алкил, разветвленный  $C_1$ - $C_5$ -алкил, замещенный фенилом, и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил.

5            7. Способ по п. 1, в котором  $R^4$  обозначает  $C(H)(CH_2CH_3)_2$ ,  $C(H)(CH_2CH_3)Ph$ ,  $CH_2CH_3$ , циклопропил, циклопентил или циклогексил.

10           8. Способ по п. 1, в котором штриховая линия обозначает ординарную связь, X обозначает  $CH_2$ ,  $C(C_1-C_3\text{-алкил})_2$  или  $N(C_1-C_3\text{-алкил})$  и Y обозначает  $C=O$ .

9. Способ по п. 8, в котором штриховая линия обозначает ординарную связь, X обозначает  $CH_2$  или  $C(CH_3)_2$  и Y обозначает  $C=O$ .

15           10. Способ по п. 1, в котором штриховая линия обозначает двойную связь, X обозначает  $CH$ , N,  $C-C(O)C_1-C_3\text{-алкил}$  или  $C-(C_1-C_3\text{-алкил})$  и Y обозначает  $CH$ ,  $C-CHO$ ,  $C-C_1-C_3\text{-алкил}$ ,  $C-C_1-C_3\text{-алкоксигруппу}$ ,  $C-C(O)C_1-C_3\text{-алкил}$ ,  $C-C=NOH$  или  $C-C=NOCH_3$ .

20           11. Способ по п. 1, в котором  $R^2$  обозначает H.

25           12. Способ по п. 1, в котором  $R^3$  обозначает арильную группу, которая дополнительно независимо один или большее количество раз замещена галогеном,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппой,  $R^{15}$ -амином,  $R^{15}$ -гетероциклилом или  $R^{15}$ -гетероарилом, в котором  $R^{15}$  обозначает связь,  $C(O)$ ,  $N(H)C(O)$ ,  $N(H)SO_2$ ,  $OC(O)$  или  $(CH_2)_{1-4}$ , где группа  $(CH_2)_{1-4}$  может включать O,  $N(CH_3)$  или N(H).

13. Способ по п. 12, в котором арильной группой является фенил.

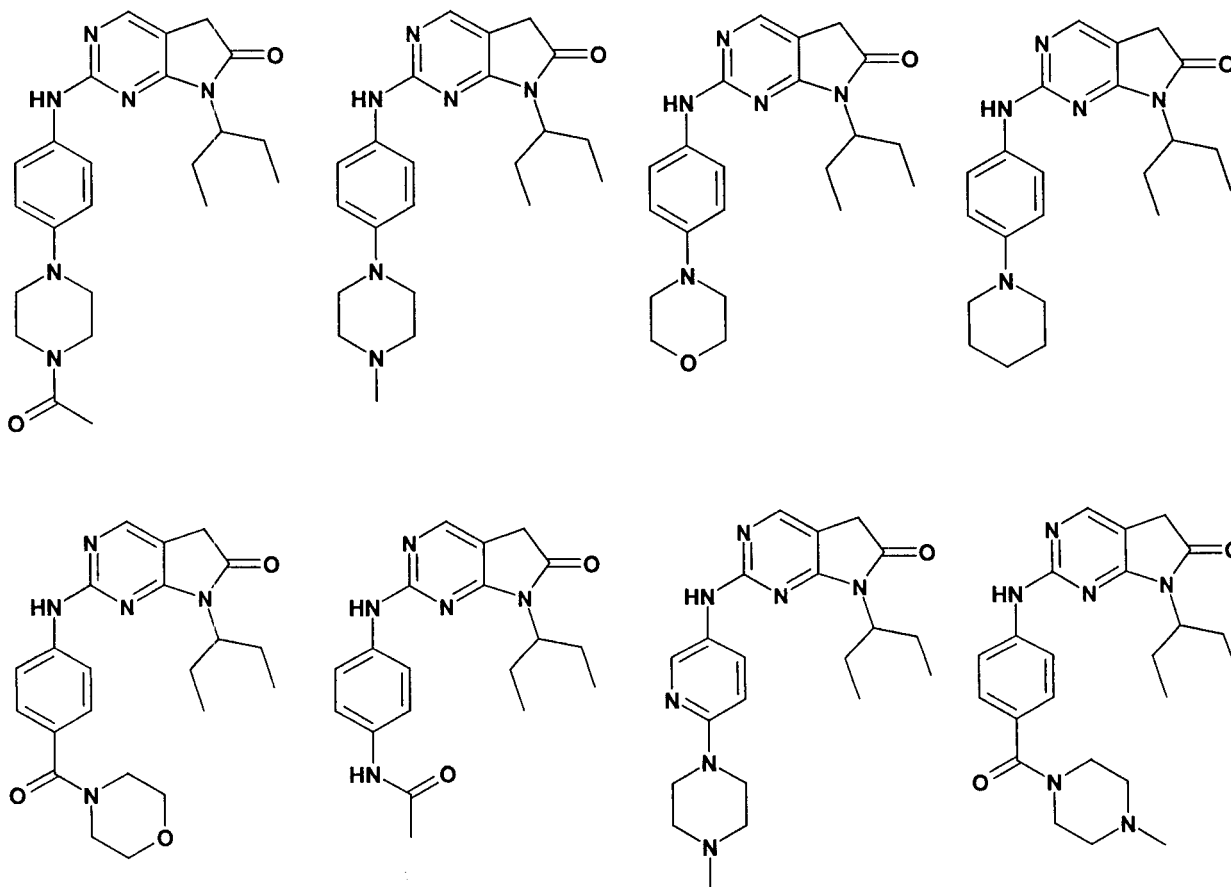
30           14. Способ по п. 13, в котором фенильная группа независимо один или большее количество раз замещена фтором, метоксигруппой, диэтиламином,  $R^{15}$ -пиперазином,  $R^{15}$ -морфолином,  $R^{15}$ -пиперидином,  $R^{15}$ -триазилом,  $R^{15}$ -фенилом,  $R^{15}$ -пиридином,  $R^{15}$ -пиперазином,  $R^{15}$ -индазолином,  $R^{15}$ -

пирролидинилом или R<sup>15</sup>-имидазолилом, где пиперазинильная, морфолинильная, пиперидинильная, триазиольная, фенильная, пиридинильная, пиперазинильная, индазолильная, пирролидинильная или имидазолильная группы могут быть дополнительно замещены C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, S(O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, OH, C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CN или N(H)C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом.

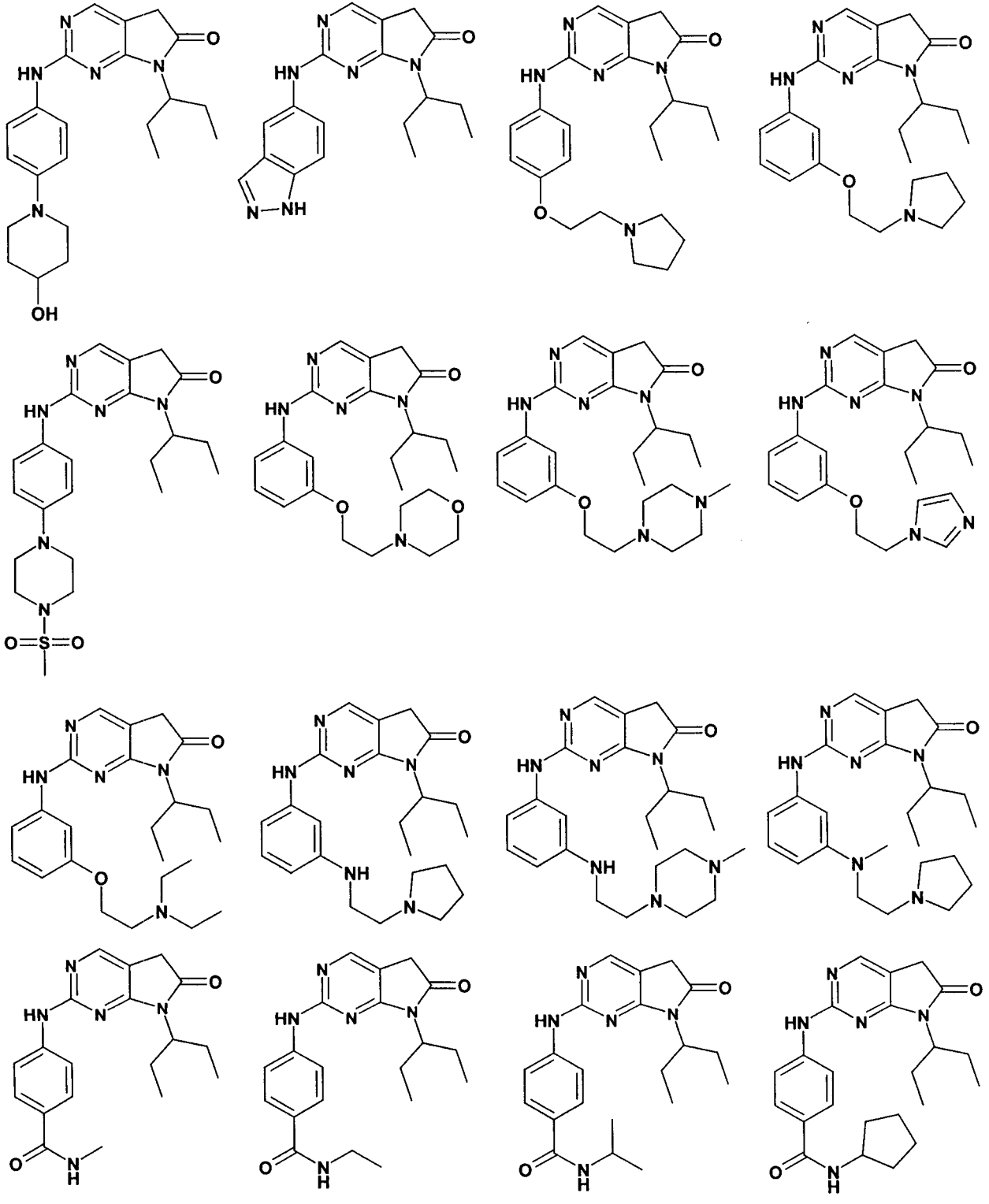
15. Способ по п. 13, в котором фенильная группа замещена N(H)C(O)арилом, C(O)N(H)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом)<sub>2</sub> или C(O)N(H)C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкилом.

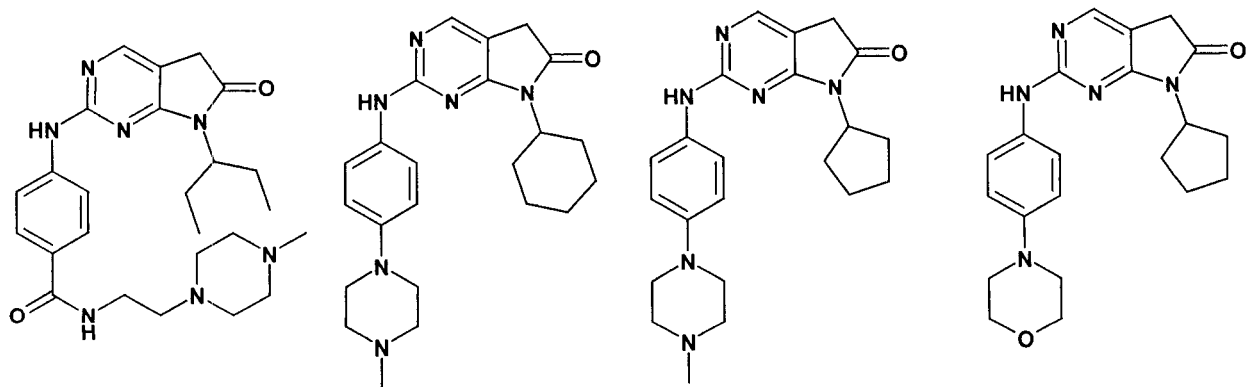
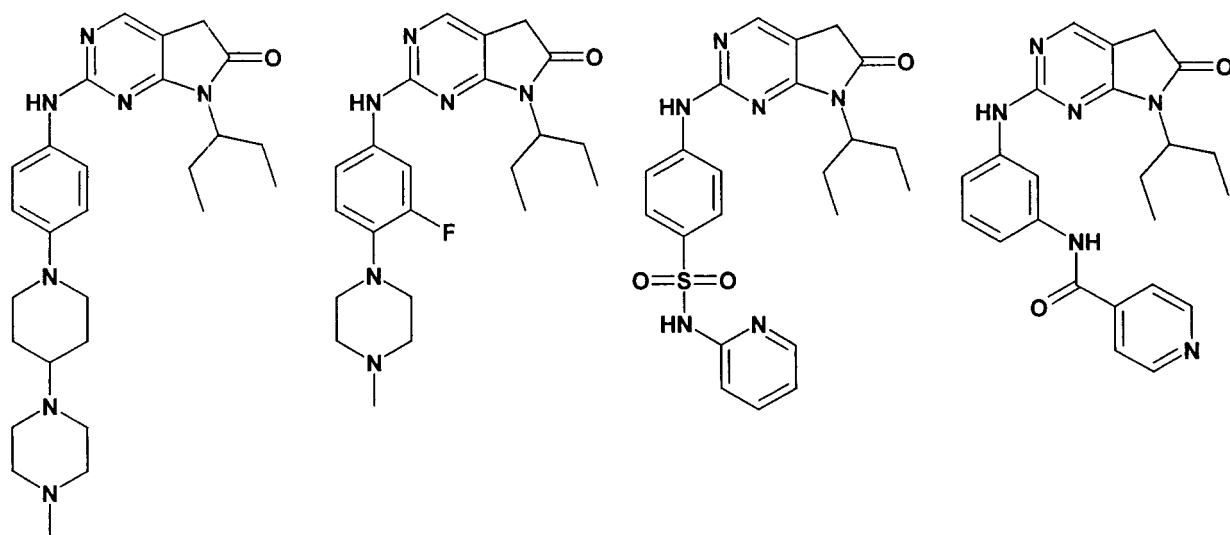
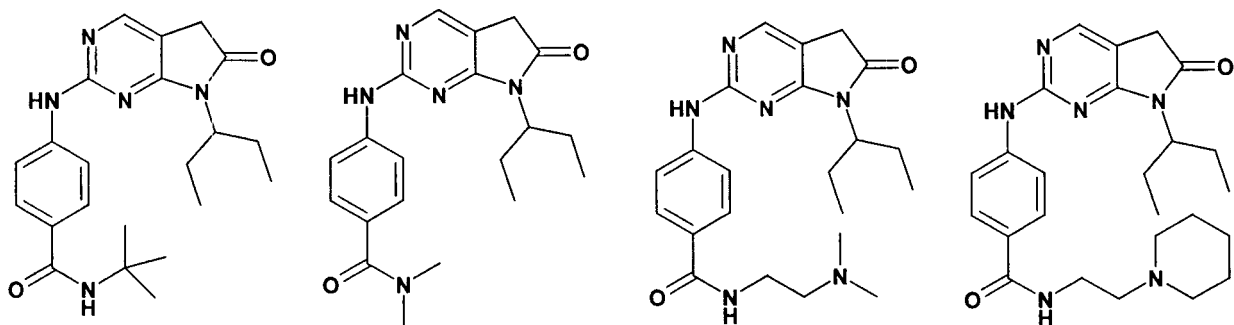
10

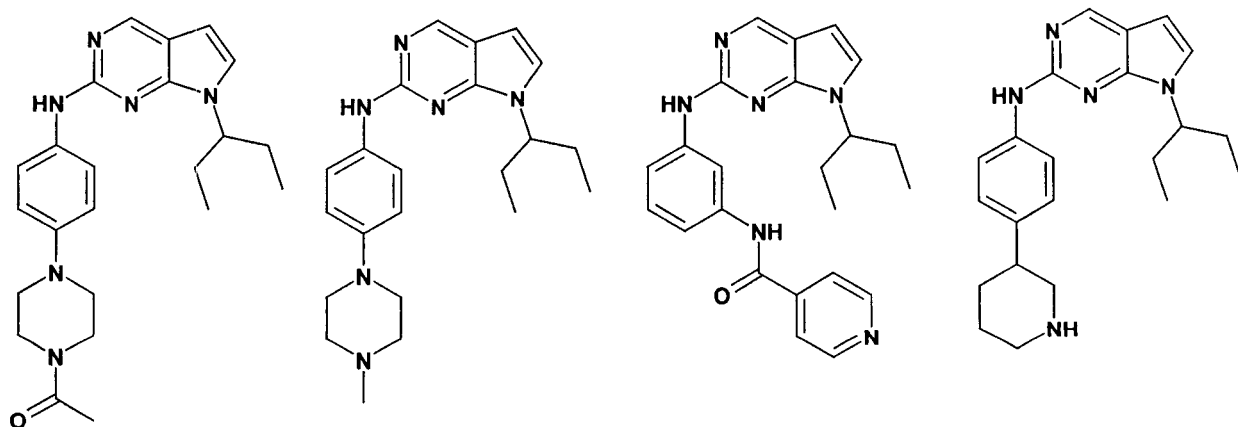
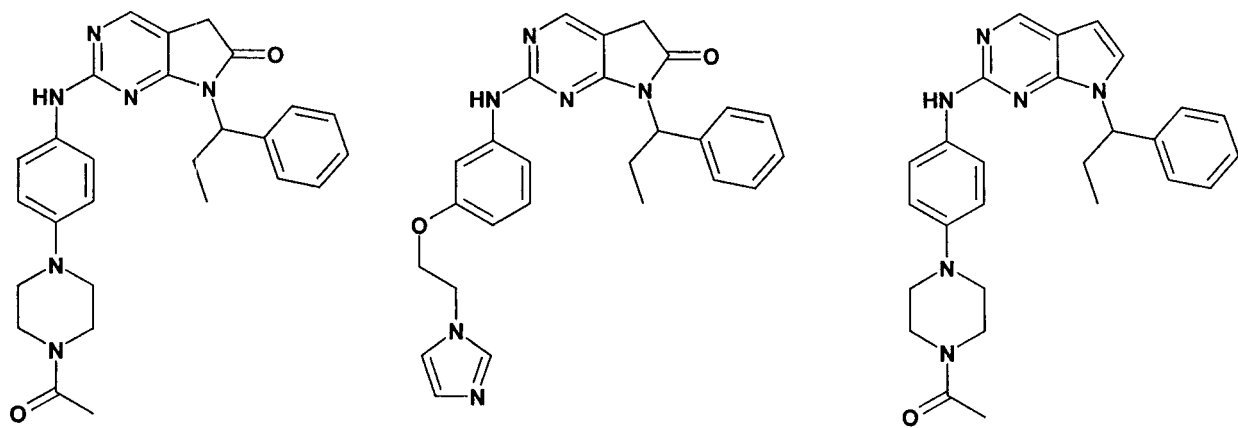
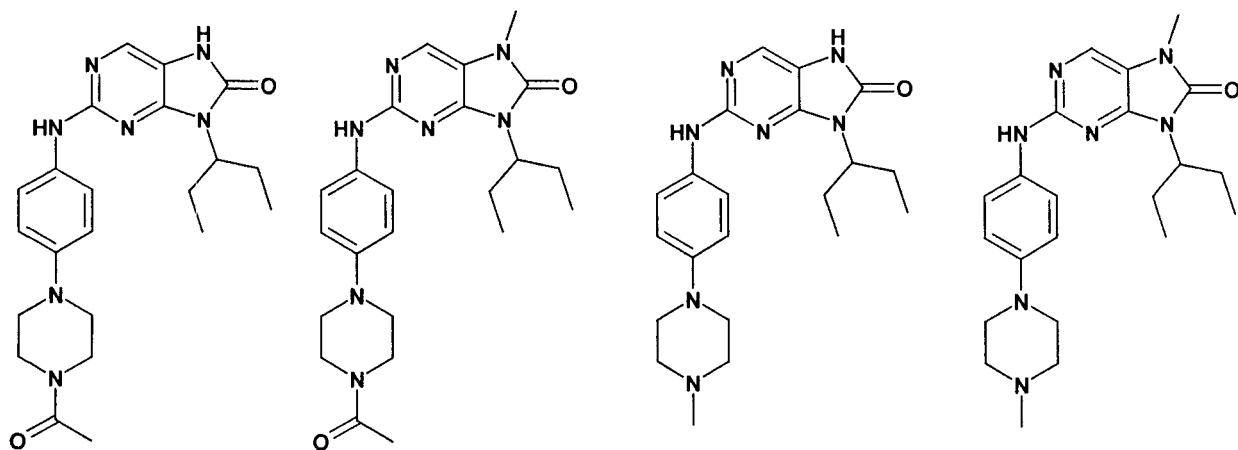
16. Способ по п. 1, в котором соединение выбрано из группы, включающей

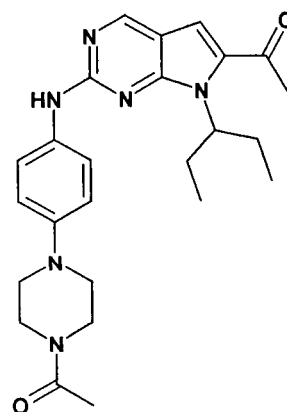
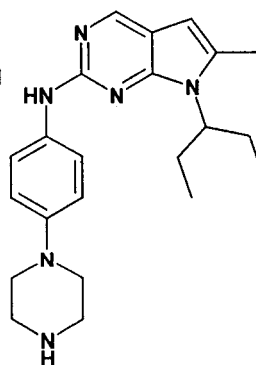
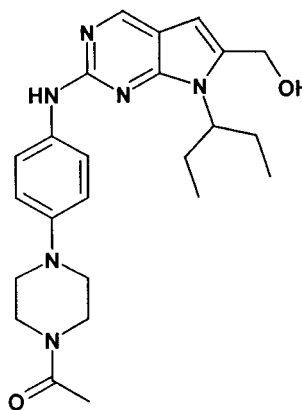
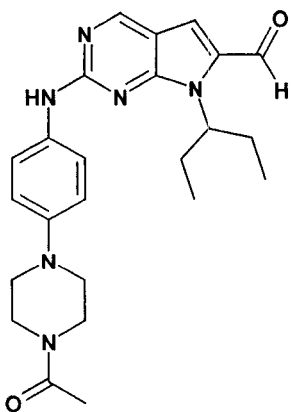
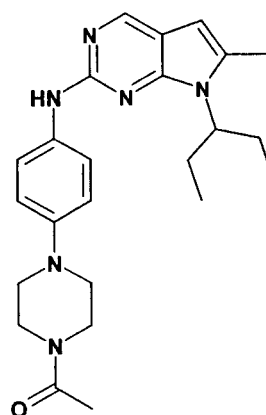
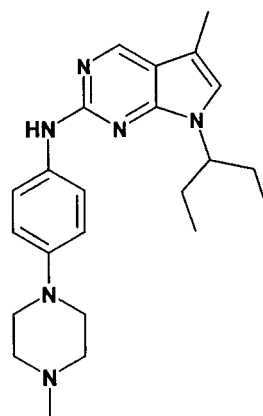
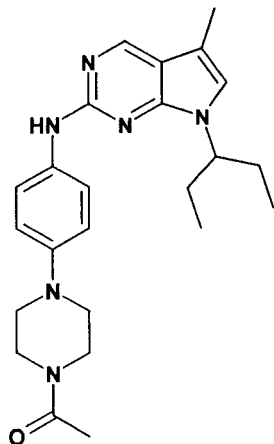
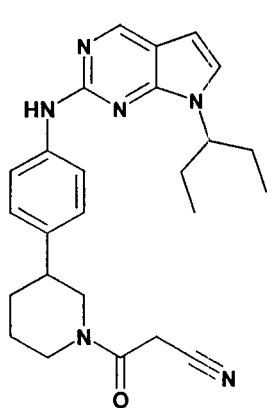
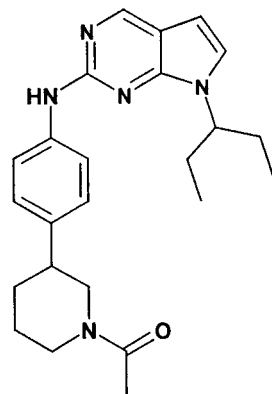
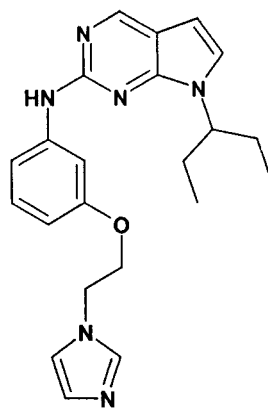
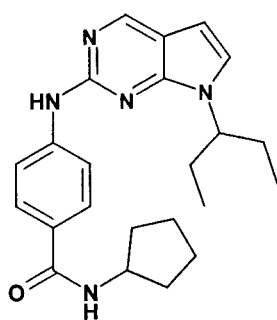
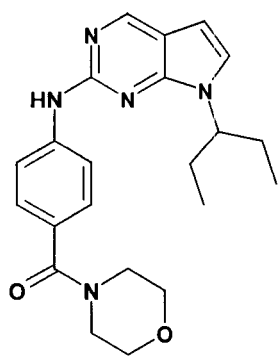


15

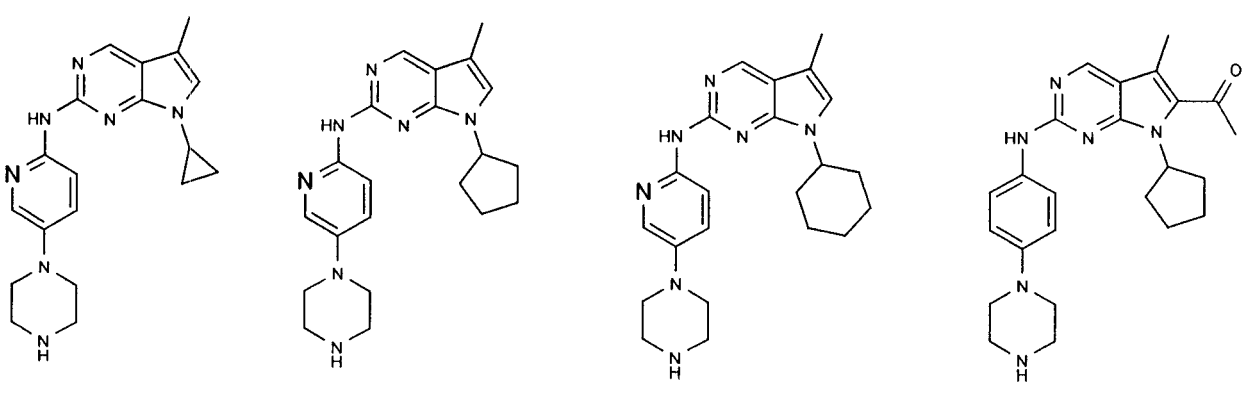
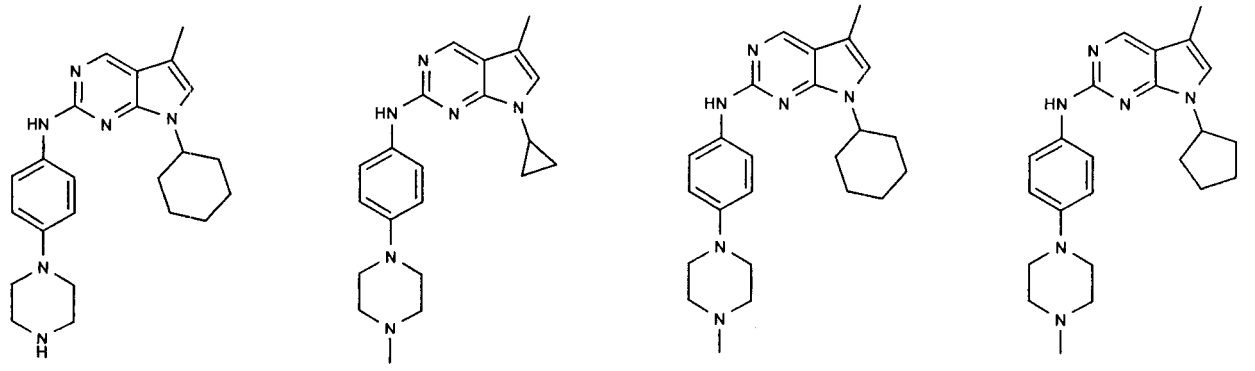
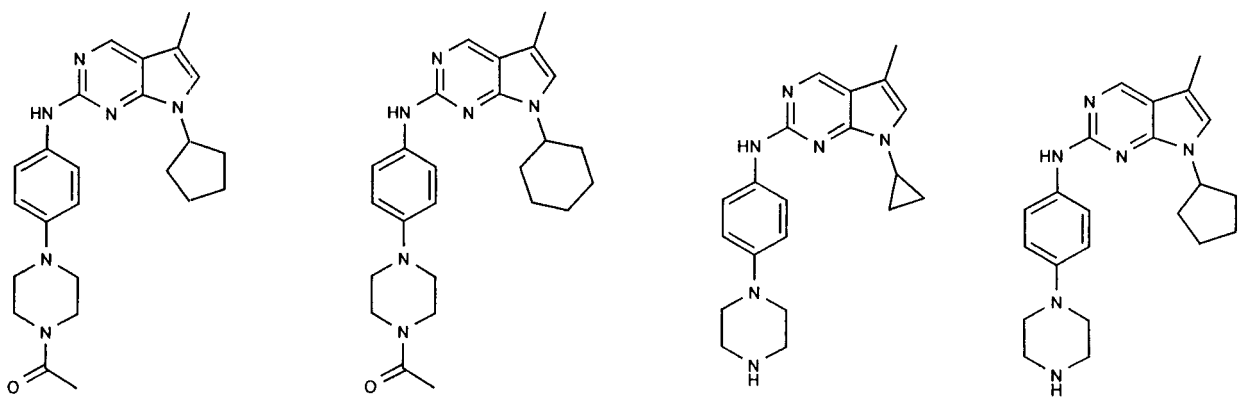
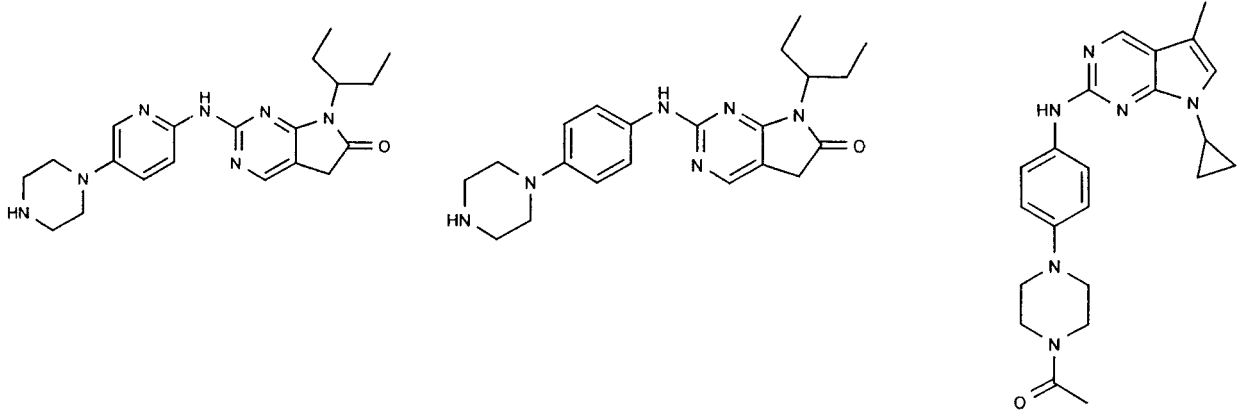


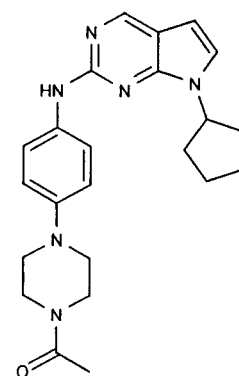
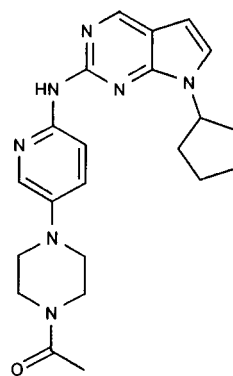
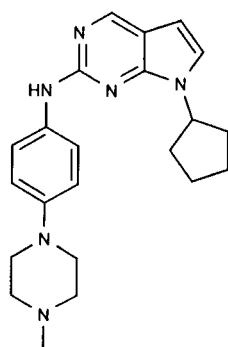
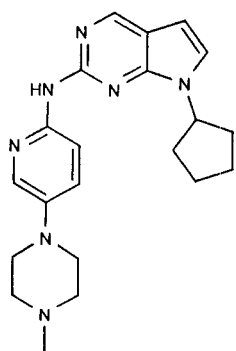
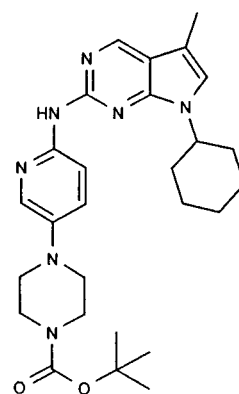
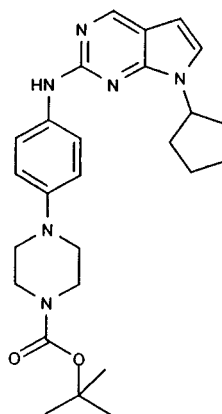
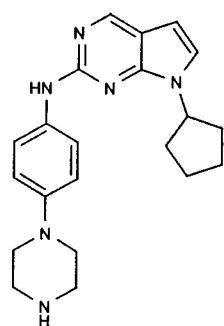
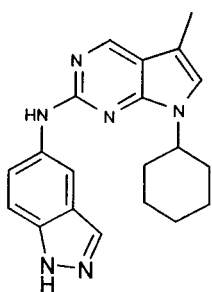
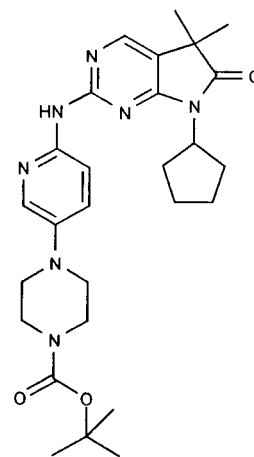
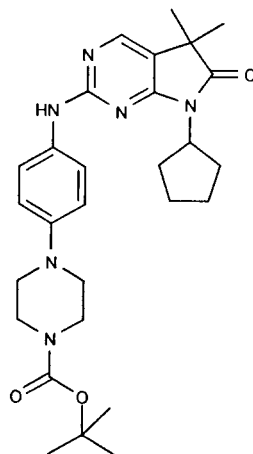
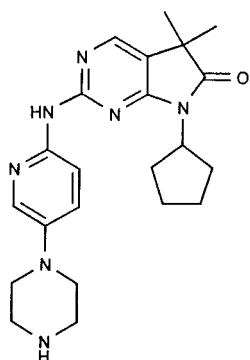
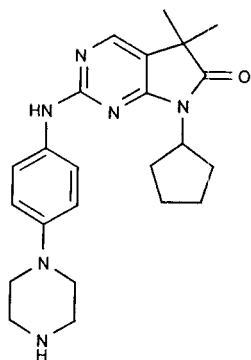


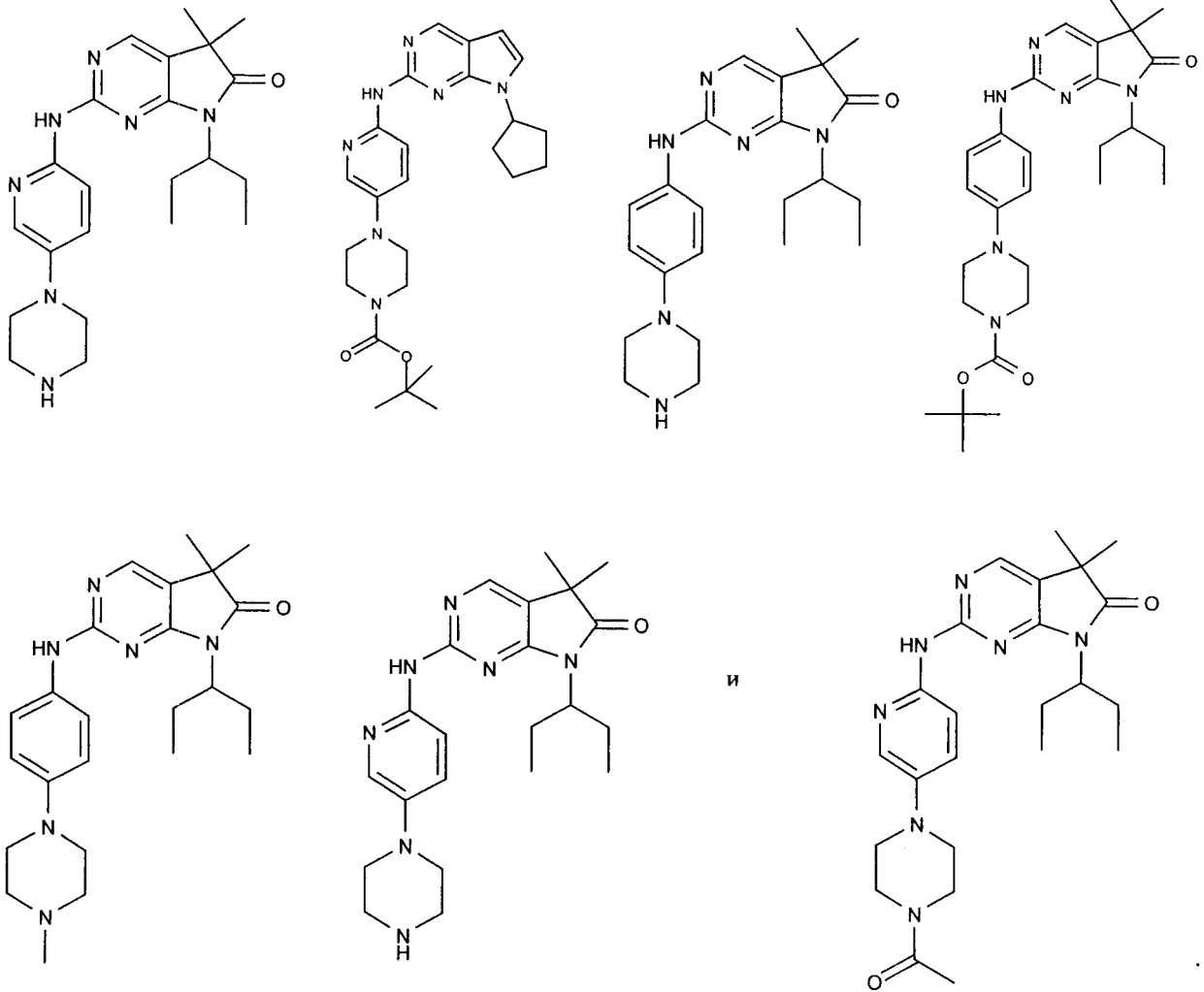












5 17. Способ по п. 1, в котором протеинкиназой является протеинтирозинкиназа.

10 18. Способ по п. 1, в котором протеинкиназа выбрана из группы, включающей abl, ATK, ber-abl, Blk, Brk, Btk, c-fms, e-kit, c-met, c-src, CDK, cRaf1, CSFIR, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFR1, 25 FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK, Gst-Flkl, Hck, Her-2, Her-4, IGF-1R, INS-R, Jak, JNK, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PANHER, PDGFR, PLK, PKC, PYK2, Raf, Rho, ros, SRC, t'eII t'e2, TRK, TYK2, UL97, VEGFR, Yes и Zap70.

15

19. Способ по п. 18, в котором протеинкиназа выбрана из группы, включающей CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 и CDK9.

20. Способ по п. 18, в котором протеинкиназа выбрана из группы, включающей Jak1, Jak2 и Jak3.

5 21. Способ по п. 18, в котором протеинкиназа выбрана из группы, включающей Jak3 и CDK4.

22. Способ по п. 1, в котором протеинкиназа находится в культуре клеток.

10 23. Способ по п. 1, в котором протеинкиназа находится в млекопитающем.

24. Способ лечения нарушения, связанного с протеинкиназой, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту фармацевтически приемлемого количества соединения, так что подвергается лечению нарушение, связанное с протеинкиназой, в котором соединением является соединение формулы I.

15 25. Способ по п. 24, в котором протеинкиназа выбрана из группы, включающей CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 и CDK9.

20 26. Способ по п. 24, в котором протеинкиназа выбрана из группы, включающей Jak1, Jak2 и Jak3.

27. Способ по п. 24, протеинкиназа выбрана из группы, включающей Jak3 и CDK4.

25 28. Способ по п. 24, в котором нарушение, связанное с протеинкиназой, выбрано из группы, включающей пролиферативные нарушения кровеносных сосудов, фиброзные нарушения, пролиферативные нарушения мезангиальных клеток, нарушения метаболизма, аллергии, астму, тромбоз, заболевания нервной системы и рак.

30 29. Способ по п. 24, в котором нарушение, связанное с протеинкиназой, представляет собой рак.

30. Способ по п. 29, в котором рак выбран из группы, включающей рак молочной железы, желудка, яичников, толстой кишки, легких, головного мозга, гортани, лимфатической системы, мочеполового тракта, яичников, желудка, кости и поджелудочной железы.

5

31. Способ по п. 24, в котором нарушение, связанное с протеинкиназой, выбрано из группы, включающей отторжение трансплантата органа, ксенотрансплантацию, волчанку, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, псориаз, диабет типа 1 и осложнения при диабете, рак, астму, атопический дерматит, аутоиммунные нарушения щитовидной железы, язвенный колит, болезнь Крона, болезнь Альцгеймера и лейкоз.

10

32. Способ по п. 24, в котором заболевание выбрано из группы, включающей иммунный ответ, аутоиммунное заболевание, нейродегенеративное заболевание и солидное и гематологическое злокачественное новообразование.

15

33. Способ по п. 24, в котором заболевание выбрано из группы, включающей аллергическую реакцию и реакцию гиперчувствительности типа I, астму, реакцию "трансплантант против хозяина", ревматоидный артрит, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, наследственный боковой амиотрофический склероз, лейкоз и лимфому.

20

34. Способ лечения аутоиммунного заболевания, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту фармацевтически приемлемого количества соединения, так что подвергается лечению аутоиммунное заболевание, в котором соединением является соединение формулы I.

25

35. Способ по п. 34, в котором аутоиммунное заболевание выбрано из группы, включающей аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную тромбоцитопению новорожденных, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную цитопению, гемолитическую анемию, антифосфолипидный синдром, дерматит, аллергический энцефаломиелит, миокардит, рецидивирующую полихондрию, ревматический порок сердца,

30

гломерулонефрит, рассеянный склероз, неврит, увеит, офтальмит, полиэндокринные синдромы, пурпуру, болезнь Рейтера, синдром негнувшегося человека, аутоиммунное воспаление легких, аутизм, синдром Гийена - Барре, сахарный инсулинзависимый диабет, аутоиммунное воспаление глаза, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, системную красную волчанку, синдром Гудпасчера, пемфигоид, аутоиммунные реакции рецептора, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру, ревматоидный артрит, смешанное заболевание соединительной ткани, полимиозит/дерматомиозит, пернициозную анемию, идиопатическую Аддисонову болезнь, бесплодие, гломерулонефрит, буллезный пемфигоид, синдром Шегрена, сахарный диабет, адренергическую резистентность к лекарственному средству, хронический активный гепатит, первичный биллиарный цирроз, витилиго, васкулит, состояние после инфаркта миокарда, посткардиотомный синдром, уртикарию, atopический дерматит, астму, воспалительные миопатии, хронический активный гепатит, первичный биллиарный цирроз и опосредуемые Т-клетками аллергические заболевания.

36. Способ лечения отторжения трансплантата, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту фармацевтически приемлемого количества соединения, так что подвергается лечению отторжение трансплантата, в котором соединением является соединение формулы I.

37. Способ по п. 36, в котором отторжение трансплантата выбрано из группы, включающей реакцию "трансплантант против хозяина", отторжение, связанное с ксенотрансплантацией, отторжение, связанное с трансплантацией органа, отторжение, связанное с неотложной трансплантацией, отторжение гетеротрансплантата или гомотрансплантата и ишемическое или реперфузионное поражение, возникшее при трансплантации органа.

38. Способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту фармацевтически приемлемого количества соединения, так что подвергается лечению отторжение трансплантата, в котором соединением является соединение формулы I.

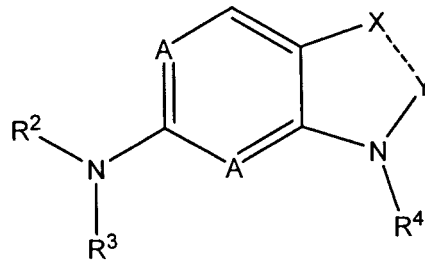
39. Способ по п. 38, в котором рак выбран из группы, включающей рак мочевого пузыря, головы и шеи, молочной железы, желудка, яичников, толстой кишки, легких, головного мозга, гортани, лимфатической системы, мочевого тракта, желудочно-кишечного тракта, яичников, предстательной железы, желудка, кости, мелкоклеточный рак легких, глиому, колоректальный рак и рак поджелудочной железы.

40. Способ по п.п. 1, 24, 34, 36 или 38, в котором указанное соединение формулы I или его соль вводят одновременно или последовательно с противовоспалительным, антипролиферативным, химиотерапевтическим средством, иммунодепрессантом, противораковым, цитотоксическим средством или ингибитором, которые не являются соединением формулы I или его солью.

41. Способ по п. 40, в котором указанное соединение формулы I или его соль вводят одновременно или последовательно с одним или большим количеством следующих средств: ингибитор РТК, циклоспорин А, CTLA4-Ig, антитела, выбранные из группы, включающей анти-ICAM-3, анти-IL-2 рецептора, анти-CD45RB, анти-CD2, анти-CD3, анти-CD4, анти-CD80, анти-CD86 и моноклональные антитела ОКТ3, средства, блокирующие взаимодействия между CD40 и gp39, белки слияния, образованные из CD40 и gp39, ингибиторы NF-каппа В функции, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, стероиды, соединения золота, антипролиферативные средства, FK506, микофенолят мотефил, цитотоксические лекарственные средства, ингибиторы TNF- $\alpha$ , анти-TNF антитела или растворимый рецептор TNF, рапамицин, лефлунимид, ингибиторы циклооксигеназы-2, паклитаксел, цисплатин, карбоплатин, доксорубицин, карминомицин, даунорубицин, аминоптерин, метотрексат, метоптерин, митомицин С, ектеинасцидин 743, порфирамицин, 5-фторурацил, 6-меркаптопурин, гемцитабин, цитозинарабинозид, подофиллотоксин, этопозид, этопозидфосфат, тенипозид, мелфалан, винбластин, винкристин, лейрозидин, эпотилон, виндезин, лейрозин или их производные.

42. Упакованное средство для лечения нарушения, связанного с протеинкиназой, включающее модулирующее протеинкиназу соединение формулы I, упакованное вместе с инструкциями по применению эффективного количества модулирующего протеинкиназу соединения, предназначенного для лечения нарушения, связанного с протеинкиназой.

43. Соединение формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в которой:  
штриховая линия обозначает ординарную или двойную связь;  
А обозначает N или CR<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> обозначает водород или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил;  
R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> все независимо выбраны из группы, включающей водород, гидроксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, замещенный гетероциклил, замещенный арил и замещенный гетероарил;  
R<sup>4</sup> выбран из группы, включающей водород, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, арил, замещенный арил, гетероарил и замещенный гетероарил;  
если связь между X и Y является ординарной связью, X обозначает CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup> или C=O и Y обозначает CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> или C=O;  
если связь между X и Y является двойной связью, X обозначает N или CR<sup>11</sup> и Y обозначает CR<sup>12</sup>;  
в которой R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> все независимо выбраны из группы, включающей арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, водород, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, гетероциклил, замещенный алкил, замещенный циклоалкил и замещенный гетероциклил;  
R<sup>8</sup> обозначает водород, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил;  
R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> все независимо обозначают водород, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил;



$R^{11}$  и  $R^{12}$  все независимо выбраны из группы, включающей галоген, водород,  $C_1$ - $C_3$ -алкил,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигруппу, CN, C=NOH, C=NOCH<sub>3</sub>, C(O)H, C(O) $C_1$ - $C_3$ -алкил,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, замещенный  $C_1$ - $C_3$ -алкил, замещенный  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил, замещенный гетероциклил, замещенный арил, замещенный гетероарил, -BNR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -BOR<sup>13</sup>, -BC(O)R<sup>13</sup>, -BC(O)OR<sup>13</sup>, -BC(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; где В обозначает связь,  $C_1$ - $C_3$ -алкил или разветвленный  $C_1$ - $C_3$ -алкил; в которой  $R^{13}$  и  $R^{14}$  все независимо выбраны из группы, включающей водород,  $C_1$ - $C_3$ -алкил,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, замещенный алкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклил, замещенный арил и замещенный гетероарил.