

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201100355 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2011.10.31(22) Дата подачи заявки
2009.08.20(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПИРРОЛОПИРИМИДИНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 61/091,037

(32) 2008.08.22

(33) US

(86) PCT/EP2009/060793

(87) WO 2010/020675 2010.02.25

(71) Заявитель:

НОВАРТИС АГ (CH); АСТЕКС
ТЕРАПЬЮТИКС ЛТД. (GB)

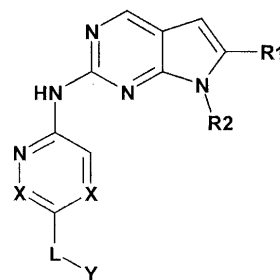
(72) Изобретатель:

Безонг Гильберт (GB), Брейн
Кристофер Томас, Брукс Клинтон
А. (US), Конгрив Майлс Стьюарт,
Дагостин Клаудио (GB), Хэ Гуо, Хоу
Ин (US), Хауард Стивен (GB), Ли Юю
(CN), Лю Ипинь (US), Мортенсон Пол
(GB), Смит Трой, Сун Му (US), Вудхед
Стивен (GB), Врона Войцех (US)

(74) Представитель:

Веселицкая И.А., Пивницкая Н.Н.,
Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б.,
Каксис Р.А., Комарова О.М., Белоусов
Ю.В. (RU)

(57) В заявке описаны соединения, относящиеся к средствам лечения нарушений, связанных с протеинкиназой. Также необходимы соединения, применимые для устранения или предупреждения или облегчения протекания одного или более симптомов рака, отторжений трансплантата и аутоиммунных заболеваний. Кроме того, необходимы способы модулирования активности протеинкиназ, таких как CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 и CDK9, с использованием соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.



I

A1

201100355

201100355

A1

5

10

15

Заявка № 201100355

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 их структуры и каталитического действия предполагается, что

30 протеинкиназы образовались из общего анцестрального гена. Почти все киназы включают сходный, содержащий 250-300 аминокислот каталитический домен. Киназы можно разделить на группы в соответствии с субстратами, которых они фосфорилируют (например, протенирозин, протеинсерин/треонин, липиды и

т.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 α некроза опухоли (TNF- α)) и факторов роста (например, колониеобразующего гранулоцитарно-моноцитарно-макрофагального фактора (GM-CSF) и фактора роста фибробластов (FGF)). Внеклеточные воздействия могут влиять на один или более клеточных ответов, связанных с ростом, миграцией, дифференциацией клеток, секрецией гормонов, активацией факторов транскрипции, сокращением мышц, метаболизмом глюкозы, регулирования 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.

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 CDK, включает реакции переноса 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.

5 На молекулярном уровне для опосредования активности комплекса cdk/циклин необходима последовательность актов стимулирующего и ингибирующего фосфорилирования или дефосфорилирования. Фосфорилирование cdk осуществляет группа активирующих cdk киназ (САК) и/или киназ, таких как wee1, Myt1 и Mik1. Дефосфорилирование осуществляют
10 фосфатазы, такие как cdc25(a и c), pp2a или KAP.

Активность комплекса cdk/циклин также могут регулировать два семейства эндогенных клеточных белковых ингибиторов: семейства Kip/Cip или семейства INK. Белки INK специфически связывают cdk4 и cdk6. p16^{ink4} (также известный, как MTS1) является потенциальным опухолевым супрессорным геном, который
15 мутирует или исключается в большом количестве первичных раковых заболеваний. Семейство Kip/Cip включает такие белки, как p21^{Cip1,Waf1}, p27^{Kip1} и p57^{Kip2}. Как отмечено выше, p21 индуцируется посредством p53 и способен инактивировать комплексы cdk2/циклин(E/A) и cdk4/циклин(D1/D2/D3). Атипично низкие уровни экспрессирования p27 наблюдались при раке молочной
20 железы, толстой кишки и предстательной железы. Напротив, показано, что сверхэкспрессирование циклина E в солидных опухолях коррелирует с плохим прогнозом для пациента. Сверхэкспрессирование циклина D1 было связано с карциномами пищевода, молочной железы, плоскоклеточной и немелкоклеточной карциномами легких.

25 Ключевая роль cdk и связанных с ними белков в координации и осуществлении клеточного цикла пролиферирующих клеток описана выше. Также описаны некоторые биохимические пути, в которых cdk играют ключевую роль. Поэтому весьма желательна разработка средств монотерапии для лечения пролиферативных нарушений, таких как рак, с использованием средств,
30 специально направленных на cdk или конкретные cdk. Ингибиторы cdk, вероятно, можно использовать для лечения других патологических состояний, таких как, в частности, вирусные инфекции, аутоиммунные заболевания и нейродегенеративные заболевания. Воздействующие на cdk лекарственные

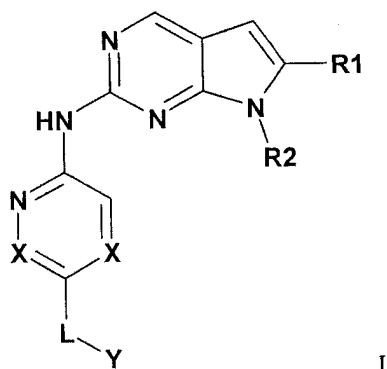
средства также могут привести к благоприятным результатам при лечении описанных ранее заболеваний при их использовании в комбинированной терапии вместе с имеющимися или новыми лекарственными средствами. Воздействующие на cdk противораковые лекарственные средства, вероятно, могут обладать преимуществами по сравнению с многими существующими противоопухолевыми средствами, поскольку они непосредственно не взаимодействуют с ДНК и поэтому уменьшают опасность развития вторичных опухолей.

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

Краткое изложение сущности изобретения

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, отторжений трансплантатов и аутоиммунных заболеваний. Кроме того, необходимы способы модулирования активности протеинкиназ, таких как CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 и CDK9, с использованием соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Одним объектом настоящего изобретения является соединение формулы I:

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



или его фармацевтически приемлемым солям, в которой X обозначает CR⁹ или N;

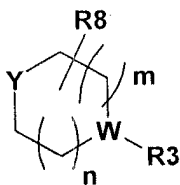
R^1 обозначает C_1 - C_8 -алкил, CN, $C(O)OR^4$ или $CONR^5R^6$, 5-14-членную гетероарильную группу или 3-14-членную циклогетероалкильную группу;

R^2 обозначает C_1 - C_8 -алкил, C_3 - C_{14} -циклоалкил или 5-14-членную гетероарильную группу и в которой R^2 может быть замещен одним или более C_1 -

5 C_8 -алкилом или OH;

L обозначает связь, C_1 - C_8 -алкилен, C(O) или $C(O)NR^{10}$ и в которой L может быть замещенным или незамещенным;

Y обозначает H, R^{11} , $NR^{12}R^{13}$, OH или Y является частью следующей группы



10

в которой Y обозначает CR^9 или N;

где может содержаться 0-3 R^8 и R^8 обозначает C_1 - C_8 -алкил, оксогруппу, галоген, или два или более R^8 могут образовать мостиковую алкильную группу;

W обозначает CR^9 или N, или O (если W обозначает O, то R^3 отсутствует);

15

R^3 обозначает H, C_1 - C_8 -алкил, C_1 - C_8 -алкил- R^{14} , C_3 - C_{14} -циклоалкил, $C(O)C_1$ - C_8 -алкил, C_1 - C_8 -галогеналкил, C_1 - C_8 -алкил-OH, $C(O)NR^{14}R^{15}$, C_1 - C_8 -цианоалкил, $C(O)R^{14}$, C_0 - C_8 -алкил- $C(O)C_0$ - C_8 -алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_0 - C_8 -алкил- $C(O)OR^{14}$, $NR^{14}R^{15}$, SO_2C_1 - C_8 -алкил, C_1 - C_8 -алкил- C_3 - C_{14} -циклоалкил, $C(O)C_1$ - C_8 -алкил- C_3 - C_{14} -циклоалкил, C_1 - C_8 -алкоксигруппу или OH, которые могут быть замещенными или незамещенными, если R^3 не обозначает H;

20

R^9 обозначает H или галоген;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} каждый независимо выбран из группы, включающей H, C_1 - C_8 -алкил, C_3 - C_{14} -циклоалкил, 3-14-членную циклогетероалкильную группу, C_6 - C_{14} -арильную группу, 5-14-членную

25

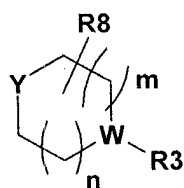
гетероарильную группу, алкоксигруппу, C(O)H, C(N)OH, C(N)OCH₃, $C(O)C_1$ - C_3 -алкил, C_1 - C_8 -алкил-NH₂, C_1 - C_6 -алкил-OH, и в которой R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} , R^{14} и R^{15} , если они не обозначают H, могут быть замещенными или незамещенными;

m и n независимо равны 0-2; и

в которой L, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹² и R¹³, R¹⁴ и R¹⁵ могут быть замещены одной или более группами, включающими C₁-C₈-алкил, C₂-C₈-алкенил, C₂-C₈-алкинил, C₃-C₁₄-циклоалкил, 5-14-членную гетероарильную группу, C₆-C₁₄-арильную группу, 3-14-членную циклогетероалкильную группу, OH, (O), CN, алкоксигруппу, галоген или NH₂.

Подробное описание изобретения

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, в которой Y обозначает H, OH или Y является частью следующей группы



где Y обозначает N и W обозначает CR⁹ или N; и где может содержаться 0-2 R⁸ и R⁸ обозначает C₁-C₈-алкил, оксогруппу, или два или более R⁸ могут образовать мостиковую алкильную группу. В другом варианте осуществления Y обозначает N и W обозначает N. В одном варианте осуществления m равно 1 или 2. В другом варианте осуществления n равно 1 или 2. В одном варианте осуществления m равно 1 и n равно 2. В другом варианте осуществления m равно 2 и n равно 1. В другом варианте осуществления оба m и n равны 1.

В одном варианте осуществления в соединениях формулы (I) содержится 0-2 R⁸. Следует понимать, что если содержится 0 групп R⁸, то H присоединен к атомам углерода циклической структуры.

В одном варианте осуществления R⁸ обозначает метил, этил, пропил, бутил, оксогруппу, или два R⁸ могут образовывать мостиковую (циклоалкильную) группу, такую как циклобутил, циклопентил или циклогексил. В одном варианте осуществления R⁸ обозначает метил. В другом варианте осуществления R⁸ отсутствует.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, в которой R³ обозначает H, C₁-C₈-алкил, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, пентил или гексил; C₃-C₁₄-циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; C(O)C₁-C₈-алкил, такой как C(O)CH₃, C(O)CH₂CH₃ или C(O)CH₂CH₂CH₃; C₁-C₈-алкил-OH,

такой как CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CHONCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CHONCH}_2\text{CH}_3$ или $\text{CH}_2\text{CHONCH}_3$; C_1 - C_8 -цианоалкил, такой как CH_2CN или $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$; C_0 - C_8 -алкил- $\text{C}(\text{O})\text{C}_0$ - C_8 -алкил- $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, такой как $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; C_0 - C_8 -алкил- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, C_1 - C_8 -алкил- C_3 - C_{14} -циклоалкил, $\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - C_8 -алкил- C_3 - C_{14} -циклоалкил, C_0 - C_8 -алкоксигруппу, C_1 - C_8 -алкил- R^{14} , C_1 - C_8 -галогеналкил или $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, который может быть замещен одной или более группой, включающей OH , CN , F или NH_2 , и в которой R^{14} и R^{15} каждый независимо выбран из группы, включающей H , C_1 - C_8 -алкил, C_3 - C_{14} -циклоалкил, алкоксигруппу, $\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - C_3 -алкил, C_1 - C_8 -алкил- NH_2 и C_1 - C_6 -алкил- OH .

10 В одном варианте осуществления R^{14} и R^{15} каждый независимо выбран из группы, включающей H , C_1 - C_8 -алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил; C_3 - C_{14} -циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; 3-14-членную циклогетероалкильную группу, такую как морфолин, пиперидин или пиперазин; C_6 - C_{14} -арильную группу, такую как фенил; 5-14-членную гетероарильную группу, такую как пиридин, пиридин или пиридазин; алкоксигруппу, такую как метоксигруппу, этоксигруппу или пропоксигруппу; $\text{C}(\text{O})\text{H}$, $\text{C}(\text{N})\text{OH}$, $\text{C}(\text{N})\text{OCH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - C_3 -алкил, такой как $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; C_1 - C_8 -алкил- NH_2 , такой как метилен- NH_2 , этилен- NH_2 или пропилен- NH_2 ; C_1 - C_6 -алкил- OH , такой как метилен- OH , этилен- OH или пропилен- OH ; и R^{14} и R^{15} , если они не обозначают H , могут быть незамещенными или замещенными одним или более следующих заместителей: C_1 - C_8 -алкил, C_2 - C_8 -алкенил, C_2 - C_8 -алкинил, C_3 - C_{14} -циклоалкил, 5-14-членная гетероарильная группа, C_6 - C_{14} -арильная группа, 3-14-членная циклогетероалкильная группа, OH , (O) , CN , алкоксигруппа, галоген или NH_2 .

25 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой R^3 обозначает H , C_1 - C_8 -алкил, такой как метил, этил, пропил или изопропил; или C_1 - C_8 -алкил- OH , такой как CH_2OH или $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. В другом варианте осуществления R^3 обозначает H , изопропил, CH_2OH или $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. В другом варианте осуществления R^3 обозначает H .

30 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, в которой L обозначает связь, C_1 - C_8 -алкилен, такой как $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ или $\text{C}(\text{O})$.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, в которой R² обозначает C₃-C₁₄-циклоалкил; такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

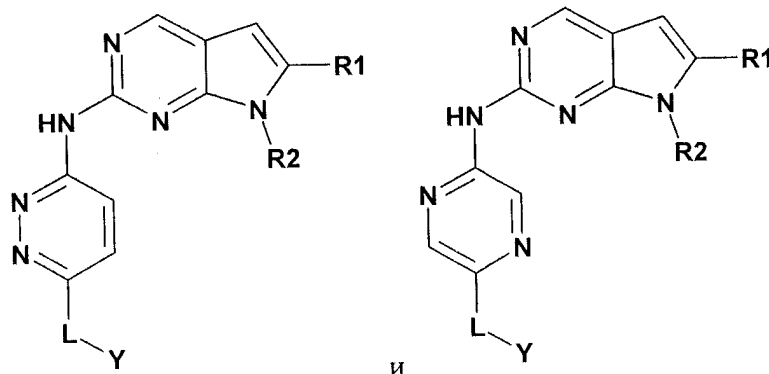
5 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, в которой R² обозначает циклопентил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, в которой R¹ обозначает CN, C(O)OR⁴, CONR⁵R⁶ или 5-14-членную гетероарильную группу.

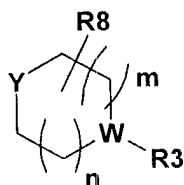
10 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, в которой R¹ обозначает CONR⁵R⁶ и R⁵ и R⁶ обозначают C₁-C₈-алкил. В другом варианте осуществления R¹ обозначает CONR⁵R⁶, где R⁵ и R⁶ обозначают метил. В другом варианте осуществления R¹ обозначает CN.

15 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, в которой X обозначает CR⁹ и R⁹ обозначает H или галоген, такой как Cl, F, Br или I.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, в которой один X обозначает N и другой X обозначает CR⁹. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), таким как:

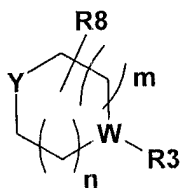


В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, в которой X обозначает CR⁹ и Y обозначает



где m и n равны 1 и Y и W обозначают N.

В одном варианте осуществления соединением является соединение формулы I, в которой L обозначает связь, C₁-C₈-алкилен или C(O)NH, или C(O); и Y обозначает H, OH или Y является частью следующей группы



5 где Y обозначает N и W обозначает CR⁹ или N; где может содержаться 0-2 R⁸, и R⁸ обозначает C₁-C₈-алкил, оксогруппу, или два или более R⁸ могут связываться с образованием мостиковой алкильной группы и

R³ обозначает H, C₁-C₈-алкил, C₁-C₈-алкил-R¹⁴, C₁-C₈-галогеналкил, C(O)C₁-C₈-алкил, C₀-C₈-алкил-OH, C(O)R¹⁴ или C₀-C₈-алкил-C(O)C₀-C₈-алкил-NR¹⁴R¹⁵,
10 C₀-C₈-алкил-C(O)OR¹⁴ или NR¹⁴R¹⁵; и

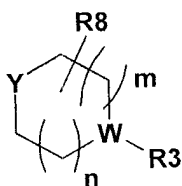
R¹⁴ и R¹⁵ каждый независимо выбран из группы, включающей H, C₁-C₈-алкил, C₃-C₁₄-циклоалкил, алкоксигруппу, C(O)C₁-C₃-алкил, C₁-C₈-алкил-NH₂, C₁-C₆-алкил-OH.

В одном варианте осуществления соединением является соединение формулы I, в которой R³ обозначает H, C₁-C₈-алкил, C₃-C₁₄-циклоалкил, C(O)C₁-C₈-алкил, C₀-C₈-алкил-OH, C₁-C₈-цианоалкил, C₀-C₈-алкил-C(O)C₀-C₈-алкил-NR¹⁴R¹⁵, C₀-C₈-алкил-C(O)OR¹⁴, NR¹⁴R¹⁵, C₁-C₈-алкил-C₃-C₁₄-циклоалкил, C(O)C₁-C₈-алкил-C₃-C₁₄-циклоалкил, C₀-C₈-алкоксигруппу, который может быть
15 замещен одним или более OH, CN, F или NH₂.

20 В одном варианте осуществления соединением является соединение формулы I, в которой R³ обозначает H или C₁-C₈-алкил.

В одном варианте осуществления соединением является соединение формулы I, в которой R¹ обозначает C(O)OR⁴, CONR⁵R⁶ или 5-14-членную гетероарильную группу.

25 В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, в которой Y обозначает

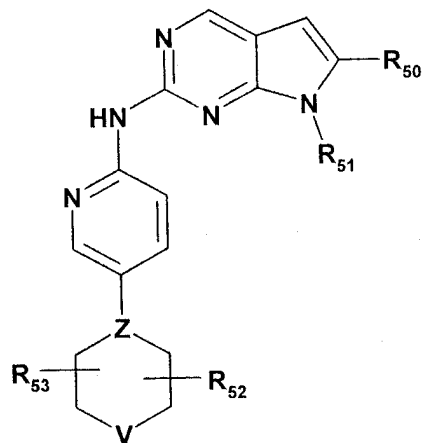


где m и n равны 1 или 2 и Y и W обозначают N.

В одном варианте осуществления соединением является соединение формулы I, в которой L обозначает связь.

В одном варианте осуществления соединением является соединение формулы I, в которой L обозначает связь и Y не обозначает H.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I(a):



I(a)

и их фармацевтически приемлемым солям, в которой:

R⁵⁰ обозначает CONR⁵⁴R⁵⁵ или CN;

R⁵¹ обозначает C₃-C₁₄-циклоалкил, который может быть незамещенным или замещенным C₁-C₃-алкилом или OH;

Z обозначает CH или N; и

V обозначает NR⁵⁶ или CHR⁵⁷;

R⁵⁴ и R⁵⁵ независимо обозначают H, C₁-C₃-алкил,

R⁵², R⁵³, R⁵⁶ и R⁵⁷ независимо обозначают H, C₁-C₈-алкил, C₃-C₁₄-циклоалкил, C₁-C₈-галогеналкил, NR⁵⁸R⁵⁹, C(O)OR⁶⁰, C(O)C₁-C₈-алкил, C₀-C₈-алкил-C(O)C₀-C₈-алкил-NR⁶¹R⁶², C₁-C₈-алкоксигруппу, C₁-C₈-алкил-OR⁶³, C(O)-5-14-членную циклогетероалкильную группу, C₃-C₁₄-циклоалкильную группу, каждая из которых, если она не обозначает H, может быть замещена одним или более C₁-C₈-алкилом, OH или CN;

R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹, R⁶² и R⁶³ обозначают H или C₁-C₈-алкил.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы I(a) включают соединения, в которых R⁵⁰ обозначает CONR⁵³R⁵⁵ и R⁵⁴

и R⁵⁵ обозначают H, метил, или этил. В другом варианте осуществления R⁵⁴ и R⁵⁵ оба обозначают метил.

5 В другом варианте осуществления соединения формулы I(a) включают соединения, в которых R⁵¹ обозначает циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, в которых R⁵¹ обозначает циклопентил.

10 В другом варианте осуществления соединения формулы I(a) включают соединения, в которых Z обозначает N. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, в которых V обозначает NR⁵⁶. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, в которых V обозначает NR⁵⁶ и R⁵⁶ обозначает H, метил, этил, пропил, который может быть замещен с помощью OH. В другом варианте осуществления R⁵⁶ обозначает изопропил. В другом варианте осуществления R⁵⁶ обозначает H. В еще одном варианте осуществления R⁵⁶ обозначает -CH₂CH₂OH.

15 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, нарушения или синдрома, связанного с ингибированием CDK 4, который включает введение нуждающемуся в этом субъекту соединения формулы I или I(a) или его пролекарства или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или I(a) или его пролекарство и фармацевтически приемлемые инертные наполнители.

20 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, связанного с ингибированием CDK 4, в котором у субъекта заболевание, нарушение или синдром является гиперпролиферативным, где заболевание выбрано из группы, включающей рак и воспаление, и где субъектом является животное, включая людей.

25 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу ингибирования циклин-зависимой киназы (например, cdk-4), который включает взаимодействие киназы с ингибирующим киназу соединением формулы I или I(a).

30 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу модулирования клеточного процесса (например, деления клетки) путем ингибирования активности циклинзависимой киназы с использованием соединения формулы I или I(a).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или I(a), предназначенное для профилактики или лечения патологического состояния, описанного в настоящем изобретении.

5 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I или I(a) для приготовления лекарственного средства, которое предназначено для любого одного или большего количества применений, определенных в настоящем изобретении.

10 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или I(a) и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или I(a) и фармацевтически приемлемый носитель, в форме, пригодной для перорального введения.

15 Выражение "фармацевтически приемлемый" означает соединения и композиции, которые при введении человеку являются физиологически переносимыми и обычно не приводят к аллергическим или аналогичным нежелательным реакциям, таким как расстройства желудка, головокружение и т.п.. При использовании в настоящем изобретении, термин "фармацевтически
20 приемлемый" предпочтительно означает утвержденный регулятивным органом федерального правительства или правительства штата, или указанный в Фармакопее США или другой общепризнанной Фармакопее, как применимый для животных и более предпочтительно для человека.

25 Термин "носитель" означает разбавитель, вспомогательное вещество, инертный наполнитель или растворитель, вместе с которым вводят соединение. Такие фармацевтические носители могут представлять собой стерильные жидкости, такие как вода или масла, включая масла, полученные из нефти, и масла животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т.п. В
30 качестве носителей, в особенности для растворов, предназначенных для инъекций, предпочтительно использовать воду или водные физиологические растворы и водные растворы декстрозы и глицерина. Подходящие

фармацевтические носители описаны в публикации "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E. W. Martin.

Выражение "терапевтически эффективное количество" используется в настоящем изобретении для указания количества, достаточного для составляющего по меньшей мере примерно 15%, предпочтительно по меньшей мере 50%, более предпочтительно по меньшей мере 90% ослабления клинически значимого дефицита активности, функции и ответа реципиента, и наиболее предпочтительно его предупреждение. Альтернативно, терапевтически эффективное количество достаточно для обеспечения улучшения клинически значимого состояния/симптома у реципиента.

"Средство" означает все вещества, которые можно использовать для приготовления фармацевтических и диагностических композиций, или которыми могут быть соединения, нуклеиновые кислоты, полипептиды, фрагменты, изоформы, варианты или другие вещества, которые независимо можно использовать для таких целей, все в соответствии с настоящим изобретением.

"Аналог" при использовании в настоящем изобретении означает небольшое органическое соединение, нуклеотид, белок или полипептид, который обладает сходной или такой же активностью или функцией (функциями), как соединение, нуклеотид, белок или полипептид или соединение, обладающее необходимой активностью и терапевтическим воздействием в соответствии с настоящим изобретением (например, подавляет рост опухоли), но не обязательно включает последовательность или структуру, которая сходна или идентична с последовательностью или структурой предпочтительного варианта осуществления.

"Производное" означает соединение, белок или полипептид, который включает аминокислотную последовательность исходного белка или полипептида, которая изменена путем замещений, удалений или добавлений аминокислотных остатков, или нуклеиновую кислоту или нуклеотид, который модифицирован путем введения или удалений, добавлений или мутаций нуклеотидных заместителей. Производное нуклеиновой кислоты, нуклеотида, белка или полипептида выполняет сходную или такую же функцию, как исходный полипептид.

При использовании в настоящем изобретении "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод.

При использовании в настоящем изобретении "алкил" означает обладающую линейной или разветвленной цепью насыщенную углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа может 5 содержать от 1 до 10 атомов углерода (например, от 1 до 8 атомов углерода). Примеры алкильных групп включают метильную (Me), этильную (Et), пропильные (например, н-пропильную и изопропильную), бутильные (например, н-бутильную, изобутильную, втор-бутильную, трет-бутильную), пентильные 10 группы (например, н-пентильную, изопентильную, неопентильную), гексильные группы (например, н-гексил и его изомеры) и т.п. Низш. алкильная группа обычно содержит до 4 атомов углерода. Примеры низш. алкильных групп включают метильную, этильную, пропильные (например, н-пропильную и изопропильную) и бутильные группы (например, н-бутильную, изобутильную, 15 втор-бутильную, трет-бутильную). В одном варианте осуществления алкильная группа или две или более алкильных групп могут образовать мостиковую алкильную группу. Это происходит, когда алкильная группа двумя атомами присоединяется к двум положениям другой группы (в частности, это иллюстрируется циклической группой) с образованием кольца, содержащего 20 мостик из алкильной цепи, т.е. с образованием мостикового конденсированного цикла. Это иллюстрируется случаем, но не ограничивается только им, когда две или более групп R⁸ являются мостиковыми алкильными группами в кольцевой группе Y и образуют кольцо с мостиком из алкильной цепи.

При использовании в настоящем изобретении "алкенил" означает 25 обладающую линейной или разветвленной цепью алкильную группу, содержащую одну или более углерод-углеродных двойных связей. В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа может содержать от 2 до 10 атомов углерода (например, от 2 до 8 атомов углерода). Примеры алкенильных групп включают этинильную, пропенильную, бутенильную, пентенильную, 30 гексенильную, бутаденильную, пентаденильную, гексаденильную группы и т.п. Одна или более углерод-углеродных двойных связей могут быть внутренними (как в 2-бутене) или концевыми (как в 1-бутене).

При использовании в настоящем изобретении "алкинил" означает обладающую линейной или разветвленной цепью алкильную группу, содержащую одну или более углерод-углеродных тройных связей. В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа может содержать от 2 до 10 атомов углерода (например, от 2 до 8 атомов углерода). Примеры алкинильных групп включают этинил, пропирил, бутирил, пентил и т.п. Одна или более углерод-углеродных тройных связей могут быть внутренними (как в 2-бутине) или концевыми (как в 1-бутине).

При использовании в настоящем изобретении "алкоксигруппа" означает группу -O-алкил. Примеры алкоксигрупп включают метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу (например, н-пропоксигруппу и изопропоксигруппу), трет-бутоксигруппу и т.п.

При использовании в настоящем изобретении "алкилтиогруппа" означает группу -S-алкил. Примеры алкилтиогрупп включают метилтиогруппу, этилтиогруппу, пропилтиогруппу (например, н-пропилтиогруппу и изопропилтиогруппу), трет-бутилтиогруппу и т.п.

Термин "карбалкоксигруппа" означает алкоксикарбонильную группу, связанную с главной цепью с помощью карбонильной группы (C(O)). Примеры включают, но не ограничиваются только ими, метоксикарбонил, этоксикарбонил и т.п.

При использовании в настоящем изобретении "оксо" означает кислород, связанный двойной связью (т.е. =O). Также следует понимать, что обозначение C(O) означает группу -C=O, независимо от того, входит ли она в кетон, альдегид или кислоту, или производное кислоты. Аналогичным образом, S(O) означает группу -S=O.

При использовании в настоящем изобретении "галогеналкил" означает алкильную группу, содержащую один или более галогенидных заместителей. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа может содержать от 1 до 10 атомов углерода (например, от 1 до 8 атомов углерода). Примеры галогеналкильных групп включают CF₃, C₂F₅, CHF₂, CH₂F, CCl₃, CHCl₂, CH₂Cl, C₂Cl₅ и т.п. Пергалогеналкильные группы, т.е. алкильные группы, в которых все атомы водорода заменены на атомы галогенов (например, CF₃ и C₂F₅), включены в определение "галогеналкила". Например, C₁-C₁₀-галогеналкильная группа

может описываться формулой $-C_iH_{2i+1-j}X_j$, в которой X обозначает F, Cl, Br или I, i является целым числом в диапазоне от 1 до 10, и j является целым числом в диапазоне от 0 до 21 при условии, что j меньше или равно $2i+1$.

5 При использовании в настоящем изобретении "циклоалкил" означает неароматическую карбоциклическую группу, включая циклизованную алкильную, алкенильную и алкинильную группы. Циклоалкильная группа может быть моноциклической (например, циклогексил) или полициклической (например, содержащей конденсированные, мостиковые и/или спиранные кольцевые системы), в которых атомы углерода находятся внутри кольцевой системы или снаружи. Циклоалкильная группа, как целое, может содержать от 3 до 14 кольцевых атомов (например, от 3 до 8 атомов углерода в случае моноциклической циклоалкильной группы и от 7 до 14 атомов углерода в случае полициклической циклоалкильной группы). Любое подходящее положение циклоалкильной группы может быть ковалентно связано с определенной химической структурой. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, циклогексильную, циклогептильную, циклопентенильную, циклогексенильную, циклогексаденильную, циклогептатриенильную, норборнильную, норпинильную, норкарильную, адамантильную и спиро[4,5]деканильную группы, а также их гомологи, изомеры и т.п.

15 При использовании в настоящем изобретении "гетероатом" означает атомы любого элемента кроме углерода и водорода и включает, например, азот, кислород, серу, фосфор и селен.

25 При использовании в настоящем изобретении "циклогетероалкил" означает неароматическую циклоалкильную группу, которая содержит по меньшей мере один (например, 1, 2, 3, 4 или 5) кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей O, N и S, и необязательно содержит одну или более (например, 1, 2 или 3) двойных или тройных связей. Циклогетероалкильная группа, как целое, может содержать от 3 до 14 кольцевых атомов и содержать от 1 до 5 кольцевых гетероатомов (например, 3-6 кольцевых атомов в случае моноциклической циклогетероалкильной группы и от 7 до 14 кольцевых атомов в случае полициклической циклогетероалкильной группы). Циклогетероалкильная группа может быть ковалентно связана с определенной химической структурой по

любому гетероатому (гетероатомам) или атому (атомам) углерода, что приводит к стабильной структуре. Один или более атомов N или S в циклогетероалкильном кольце могут быть окислены (например, образовать морфолин-N-оксид, тиоморфолин-S-оксид, тиоморфолин-S,S-диоксид).

5 Циклогетероалкильные группы также могут содержать одну или более оксогрупп, таких как фталимидил, пиперидонил, оксазолидинонил, 2,4(1H,3H)-диоксопиримидинил, пиридин-2(1H)-онил и т.п. Примеры циклогетероалкильных групп, в частности, включают морфолинил, тиоморфолинил, пиранил, имидазолидинил, имидазолинил, оксазолидинил, пиразолидинил, пиразолинил, пирролидинил, пирролинил, тетрагидрофуранил, 10 тетрагидротиенил, пиперидинил, пиперазинил, азетидин и т.п.

При использовании в настоящем изобретении "арил" означает ароматическую моноциклическую углеводородную кольцевую систему или полициклическую кольцевую систему, где по меньшей мере одно из колец 15 кольцевой системы является ароматическим углеводородным кольцом и любые другие ароматические кольца кольцевой системы являются только углеводородными. В некоторых вариантах осуществления моноциклическая арильная группа может содержать от 6 до 14 атомов углерода и полициклическая арильная группа может содержать от 8 до 14 атомов углерода. Арильная группа 20 может быть ковалентно связана с определенной химической структурой по любому атому (атомам) углерода, что приводит к стабильной структуре. В некоторых вариантах осуществления арильная группа может содержать только ароматические карбоциклические кольца, например, фенильная, 1-нафтильная, 2-нафтильная, антраценильная, фенантренильная группы и т.п. В других 25 вариантах осуществления арильная группа может представлять собой полициклическую кольцевую систему, в которой по меньшей мере одно ароматическое карбоциклическое кольцо является конденсированным, т.е. содержащим общую связь с одним или более циклоалкильных или циклогетероалкильных колец. Примеры таких арильных групп, в частности, 30 включают бензопроизводные циклопентана (т.е. инданильную группу, которая представляет собой 5,6-бициклическую циклоалкил/ароматическую кольцевую систему), циклогексан (т.е. тетрагидронафтильную группу, которая представляет собой 6,6-бициклическую циклоалкил/ароматическую кольцевую систему),

имидазолин (т.е. бензимидазолильную группу, которая представляет собой 5,6-бициклическую циклогетероалкил/ароматическую кольцевую систему) и пиран (т.е. хроменильную группу, которая представляет собой 6,6-бициклическую циклогетероалкил/ароматическую кольцевую систему). Другие
5 примеры арильных групп включают бензодиоксанильную, бензодиоксилильную, хроманильную, индолинильную группы и т.п.

При использовании в настоящем изобретении "гетероарил" означает ароматическую моноциклическую кольцевую систему, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей O, N и S,
10 или полициклическую кольцевую систему, где по меньшей мере одно из колец кольцевой системы является ароматическим и содержит по меньшей мере один кольцевой гетероатом. Гетероарильная группа, как целое, может содержать от 5 до 14 кольцевых атомов и содержать 1-5 кольцевых гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления гетероарильные группы могут включать
15 моноциклические гетероарильные кольца, сконденсированные с одним или более ароматических карбоциклических колец, неароматических карбоциклических колец или неароматических циклогетероалкильных колец. Гетероарильная группа может быть ковалентно связана с определенной химической структурой по любому гетероатому или атому углерода, что
20 приводит к стабильной структуре. Обычно гетероарильные кольца не содержат связи O-O, S-S или S-O. Однако один или более атомов N или S в гетероарильной группе может быть окислен (например, образовать пиридин-N-оксид, тиофен-S-оксид, тиофен-S,S-диоксид). Примеры таких гетероарильных колец включают пирролильную, фурильную, тиенильную, пиридилную,
25 пиримидилную, пиридазинилную, пиразинилную, триазолилную, тетразолилную, пиразолилную, имидазолилную, изотиазолилную, тиазолилную, тиадиазолилную, изоксазолилную, оксазолилную, оксадиазолилную, индолилную, изоиндолилную, бензофурильную, бензотиенильную, хинолилную, 2-метилхинолилную, изохинолилную,
30 хиноксалильную, хиназолилную, бензотриазолилную, бензимидазолилную, бензотиазолилную, бензизотиазолилную, бензизоксазолилную, бензоксадиазолилную, бензоксазолилную, циннолинильную, 1H-индазолилную, 2H-индазолилную, индолизинилную, изобензофурильную,

нафтиридиновую, фталазининовую, птеридининовую, пуриновиновую,
оксазолопиридининовую, тиазолопиридининовую, имидазопиридининовую,
фуropипиридининовую, тиенолопиридининовую, пиридопиримидининовую,
пиридопиразининовую, пиридопиридазининовую, тиенотиазолиновую,
5 тиенооксазолиновую, тиеноимидазолиновую группы и т.п. Другие примеры
гетероарильных групп включают 4,5,6,7-тетрагидроиндолиновую,
тетрагидрохинолиновиновую, бензотиенопиридининовую,
бензофуropипиридининовую группы и т.п.

Термин "низш. алкенил" означает алкениловую группу, которая содержит
10 2-6 атомов углерода. Алкениловая группа представляет собой гидрокарбиловую
группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь.
Как определено в настоящем изобретении, она может быть незамещенной или
замещенной заместителями, описанными в настоящем изобретении. Углерод-
углеродные двойные связи могут находиться между любыми двумя атомами
15 углерода алкениловой группы. Предпочтительно, если она содержит 1 или 2
углерод-углеродные двойные связи и более предпочтительно одну углерод-
углеродную двойную связь. Алкениловая группа может обладать линейной или
разветвленной цепью. Примеры включают, но не ограничиваются только ими,
этинил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 2-метил-1-пропенил, 1,
20 3-бутадиенил и т.п.

Термин "низш. алкинил" при использовании в настоящем изобретении
означает алкиниловую группу, содержащую 2-6 атомов углерода. Алкиниловая
группа представляет собой гидрокарбиловую группу, содержащую по меньшей
мере одну углерод-углеродную тройную связь. Углерод-углеродная тройная
25 связь может находиться между любыми двумя атомами углерода алкиниловой
группы. Предпочтительно, если алкиниловая группа содержит 1 или 2 углерод-
углеродные тройные связи и более предпочтительно одну углерод-углеродную
тройную связь. Алкиниловая группа может обладать линейной или
разветвленной цепью. Примеры включают, но не ограничиваются только ими,
30 этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил и т.п.

В объем настоящего изобретения входят все фармацевтически приемлемые
изотопно-меченые соединения формулы (I) или I(a), в которой один или более
атомов заменены атомами, обладающими таким же атомным номером, но

атомной массой или массовым числом, отличающимся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе.

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H , углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, такие как ^{36}Cl , фтора, такие как ^{18}F , йода, такие как ^{123}I и ^{125}I , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, такие как ^{32}P , и серы, такие как ^{35}S .

Некоторые изотопно-меченые соединения формулы (I) или I(a), например, содержащие радиоактивный изотоп, применимы для исследования распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , являются особенно подходящими для этой цели вследствие легкости их включения и простых средств детектирования.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может привести к некоторым терапевтическим преимуществам, обусловленным большей метаболической стабильностью, например, увеличенной длительностью полувыведения *in vivo* или возможностью использования меньших доз, и поэтому при некоторых обстоятельствах они могут быть предпочтительными.

Замещение изотопами, испускающими позитроны, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть полезно для изучения занятости рецепторов с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ)

Изотопно-меченые соединения формулы (I) или I(a) обычно можно получить по обычным методикам, известным специалистам в данной области техники, или по методикам, аналогичным описанным в прилагающихся примерах и разделах, посвященных синтезу, с использованием подходящего изотопно-меченого реагента вместо использовавшегося ранее немеченого реагента.

Биологическая активность

Соединения формул (I) или I(a) и их подгруппы являются ингибиторами циклин-зависимых киназ. Например, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются ингибиторами циклин-зависимых киназ, и предпочтительно являются ингибиторами циклин-зависимых киназ, выбранных из группы, включающей CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 и CDK9, и

более предпочтительно выбранных из группы, включающей CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 и CDK9.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также обладают активностью по отношению к гликогенсинтазакиназе-3 (GSK-3). Вследствие их активности при модулировании или ингибировании CDK и гликогенсинтазакиназы они предположительно могут быть применимы для получения средств, предназначенных для остановки или восстановления регулирования клеточного цикла аномально делящихся клеток. Поэтому предполагается, что эти соединения будут применимы для лечения или предупреждения пролиферативных нарушений, таких как раковые заболевания. Также предполагается, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, будут применимы для лечения патологических состояний, таких как вирусные инфекционные заболевания, сахарный диабет типа II или инсулиннезависимый сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, травма головы, удар, эпилепсия, нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, заболевание двигательного нейрона, прогрессирующий супрануклеарный паралич, кортикобазальная дегенерация и болезнь Пика например аутоиммунные заболевания и нейродегенеративные заболевания.

Одна подгруппа заболеваний и патологических состояний, для которой предполагается, что будут применимы соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включает вирусные инфекционные заболевания, аутоиммунные заболевания и нейродегенеративные заболевания.

CDK играют роль в регуляции клеточного цикла, апоптоза, транскрипции, дифференциации и функции и ЦНС (центральная нервная система). Поэтому ингибиторы CDK могут быть применимы для лечения заболеваний, при которых имеется нарушение пролиферации, апоптоза или дифференциации, такое как рак. В частности, опухоли RB+ve могут быть особенно чувствительны к ингибиторам CDK. Они включают опухоли, содержащие мутации в *ras*, *Raf*, рецепторах факторов роста, или сверхэкспрессирующие рецепторы факторов роста. Кроме того, могут проявлять чувствительность и опухоли с гиперметилированными промоторными участками ингибиторов CDK, а также опухоли, сверхэкспрессирующие циклиновых партнеров циклин-зависимых киназ. Опухоли RB-ve также могут быть чувствительны к ингибиторам CDK.

Примеры раковых заболеваний, которые можно подавлять, включают, но не ограничиваются только ими, карциному, например, карциному мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки (например, колоректальные карциномы, такие как аденокарцинома толстой кишки и аденома толстой кишки), почек, эпидермиса, печени, легких, например, аденокарцинома, мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточные легкие карциномы, пищевода, желчного пузыря, яичников, поджелудочной железы например, экзокринная карцинома поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, носа, головы и шеи, предстательной железы, или кожи, например, плоскоклеточная карцинома; гематопоэтическую опухоль лимфоидного происхождения, например, лейкоз, острый лимфолейкоз, хронический лимфолейкоз, В-клеточную лимфому (такую как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома), Т-клеточную лимфому, множественную миелому, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, волосатоклеточную лимфому или лимфому Беркитта; гематопоэтическую опухоль миелоидного происхождения, например, острые и хронические миелолейкозы, миелодиспластический синдром, или промиелоцитарный лейкоз; фолликулярный рак щитовидной железы; опухоль мезенхимального происхождения, например, фибросаркома или рабдомиосаркома; опухоль центральной или периферической нервной системы, например, астроцитому, нейробластому, глиому или шванному; меланому; семиному; тератокарциному; остеосаркому; пигментную ксеродерму; кератоакантому; фолликулярный рак щитовидной железы или саркому Капоши.

Раковыми заболеваниями могут быть раковые заболевания, которые чувствительны к ингибированию любой одной или большего количества циклин-зависимых киназ, выбранных из группы, включающей CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 и CDK6, например, одной или большего количества киназ CDK, выбранных из группы, включающей CDK1, CDK2, CDK4 и CDK5, например, CDK1 и/или CDK2. Является или не является конкретный тип рака чувствительным к ингибированию циклин-зависимой киназы ингибитором, можно определить с помощью исследования роста клеток, описанного в приведенных ниже примерах, или по методике, описанной в разделе под названием "Методики диагностики".

Также известно, что CDK играют роль при апоптозе, пролиферации, дифференциации и транскрипции и поэтому ингибиторы CDK также могут быть применимы для лечения следующих заболеваний, не являющихся раком: вирусные инфекционные заболевания, например, вызванные вирусом герпеса, поксвирусом, вирусом Эпштейна-Барра, вирусом Синдбис, аденовирусом, ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), ВПЧ (вирус папилломы человека), HCV (вирус гепатита С) и ЦМВЧ (цитомегаловирус человека); для предупреждения развития СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита) у инфицированных посредством ВИЧ индивидуумов; хронических воспалительных заболеваний, например, системной красной волчанки, аутоиммунно обусловленного гломерулонефрита, ревматоидного артрита, псориаза, воспалительной болезни кишечника и аутоиммунного сахарного диабета; сердечно-сосудистых заболеваний, например, гипертрофии сердца, рестеноза, атеросклероза; нейродегенеративных нарушений, например, болезни Альцгеймера, связанного со СПИД слабоумия, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, пигментной дегенерации сетчатки, атрофии остистых мышц и дегенерации мозжечка; гломерулонефрита; миелодиспластических синдромов, инфарктов миокарда, связанных с ишемическим поражением, удара и реперфузионного поражения, аритмии, атеросклероза, вызванных токсином или связанных с алкоголем заболеваний печени, заболеваний крови, например, хронической анемии и апластической анемии; дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата, например, остеопороза и артрита, чувствительного к аспирину риносинусита, муковисцидоза, рассеянного склероза, заболеваний почек, заболеваний глаз, включая возрастную дегенерацию желтого пятна, увеита и боли при раке.

Согласно изобретению также установлено, что некоторые ингибиторы циклин-зависимой киназы можно использовать в комбинации с другими противораковыми средствами. Например, ингибитор циклин-зависимой киназы флавопиридол использовали вместе с другими противораковыми средствами при комбинированной терапии.

Таким образом, для фармацевтических композиций, применений или способов, предлагаемых в настоящем изобретении для лечения заболевания или патологического состояния, включающего аномальный рост клеток, заболевание

или патологическое состояние, включающее аномальный рост клеток. в одном варианте осуществления представляет собой рак.

Одна группа раковых заболеваний включает раковые заболевания молочной железы человека (например, первичные опухоли молочной железы, рак молочной железы без поражения лимфатических узлов, инвазивные аденокарциномы протоков молочной железы, неэндометриоидные раковые заболевания молочной железы); и лимфом из клеток зоны мантии. Кроме того, другими раковыми заболеваниями являются колоректальные и эндометриальные раковые заболевания.

Другая подгруппа раковых заболеваний включает гематопозитические опухоли лимфоидного происхождения, например, лейкоз, хронический лимфолейкоз, лимфому из клеток зоны мантии и В-клеточную лимфому (такую как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома).

Одним конкретным типом рака является хронический лимфолейкоз.

Другим конкретным типом рака является лимфома из клеток зоны мантии.

Другим конкретным типом рака является диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома

Другая подгруппа раковых заболеваний включает рак молочной железы, рак яичников, рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак пищевода, плоскоклеточный рак и немелкоклеточные карциномы легких.

Другая подгруппа раковых заболеваний включает рак молочной железы, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак легких и меланому.

Другая подгруппа раковых заболеваний, а именно, раковых заболеваний, при которых особым терапевтическим преимуществом могут обладать соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к CDK4, включает ретинобластомы, мелкоклеточные карциномы легких, немелкоклеточные карциномы легких, саркомы, глиомы, раковые заболевания поджелудочной железы, раковые заболевания головы, шеи и молочной железы и лимфомы из клеток зоны мантии.

Другая подгруппа раковых заболеваний, при которых особым терапевтическим преимуществом могут обладать соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к CDK4, включает мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, рак поджелудочной железы, рак

молочной железы, полиморфную глиобластому, Т-клеточный острый лимфолейкоз и лимфому из клеток зоны мантии.

Другая подгруппа раковых заболеваний, для лечения которых могут быть применимы соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включает саркомы, лейкозы, глиому, наследственную меланому и меланому.

Методики диагностики

До введения соединения формулы (I) или I(a) пациента можно обследовать для определения того, является ли заболевание или патологическое состояние, которым страдает или может страдать пациент, поддающимся лечению соединением, обладающим активностью по отношению к циклин-зависимым киназам.

Например, взятый у пациента образец можно проанализировать и определить, является ли заболевание или патологическое состояние, такое как рак, которым страдает или может страдать пациент, таким, которое характеризуется генетической аномалией или аномальной экспрессией белка, которая приводит к сверхактивации CDK или к сенсibilизации пути, ведущего к нормальной активности CDK. Примеры таких аномалий, которые приводят к активации или к сенсibilизации сигнала CDK2 включают повышающую регуляцию циклина E (Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; J Biol Chem. 2004 Mar 26;279(13):12695-705) или утрату p21 или p27, или наличие вариантов CDC4 (Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; Nature. 2004 Mar 4;428(6978):77-81). Опухоли, содержащие мутанты CDC4 или характеризующиеся повышающей регуляцией, в частности, сверхэкспрессией циклина E или утратой p21 или p27, могут быть особенно чувствительны к ингибиторам CDK. Термин "повышающая регуляция" включает повышенную экспрессию или сверхэкспрессию, включая амплификацию гена (т.е. образование множества копий гена) и повышенную экспрессию вследствие эффекта транскрипции, и гиперактивность, и активацию, включая активацию с помощью мутаций.

Таким образом, для пациента можно провести диагностическое обследование для определения маркера, характерного для повышающей регуляции циклина E, или утраты p21 или p27, или наличия вариантов CDC4. Термин "диагностика" включает скрининг. В число маркеров мы включаем

генетические маркеры, включая, например, изучение состава ДНК для выявления мутаций CDC4. Термин "маркер" также включает маркеры, которые характерны для повышающей регуляции циклина E, включая активность фермента, содержание фермента, состояние фермента (например, фосфорилирован он или нет) и содержание мРНК указанных белков. Опухоли с повышающей регуляцией циклина E или утратой p21 или p27 могут быть особенно чувствительны к ингибиторам CDK. Для опухолей до лечения предпочтительно можно провести скрининг с целью обнаружения повышающей регуляции циклина E или утраты p21 или p27. Таким образом, для пациента можно провести диагностическое обследование для определения маркера, характерного для повышающей регуляции циклина E, или утраты p21 или p27.

Диагностические обследования обычно проводят для биологического образца, выбранного из группы, включающей полученные с помощью биопсии образцы опухоли, образцы крови (выделение и обогащение отделившихся от опухоли клеток, находящихся в крови), образцы фекалий, мокроты, анализ хромосом, плевральной жидкости, жидкости брюшной полости или мочи.

В публикации Rajagopalan et al (Nature. 2004 Mar 4;428(6978):77-81) установлено, что при колоректальных раковых заболеваниях и эндометриальных раковых заболеваниях человека (Spruck et al, Cancer Res. 2002 Aug 15;62(16):4535-9) в CDC4 наблюдаются мутации (также известные под названиями Fbw7 или Archipelago). Установление того, что у индивидуума наблюдаются мутации в CDC4 может означать, что пациент является особенно подходящим для лечения ингибитором CDK. Для опухолей до лечения предпочтительно можно провести скрининг для обнаружения варианта CDC4. Процедура скрининга обычно включает прямое секвенирование, анализ микроследовательности олигонуклеотида или использование специфичных по отношению к мутанту антител.

Методики идентификации и анализа мутаций и повышающей регуляции белков хорошо известны специалисту в данной области техники. Методики скрининга могут включать, но не ограничиваются только ими, стандартные методики, такие как полимеразная цепная реакция обратной транскриптазы (ОТ-ПЦР) или гибридизация *in situ*.

При скрининге с помощью ОТ-ПЦР содержание мРНК в опухоли определяют путем образования кДНК копии мРНК с последующей амплификацией кДНК с помощью ПЦР. Методики амплификации с помощью ПЦР, выбор праймеров и условий проведения амплификации известны 5 специалисту в данной области техники. Операции с нуклеиновой кислотой и ПЦР проводят по стандартным методикам, описанным, например, в публикации Ausubel, F.M. et al., eds. *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc., или Innis, M.A. et-al., eds. *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, 1990, Academic Press, San Diego. Реакции и операции с 10 использованием методик, основанных на применении нуклеиновых кислот, также описаны в публикации Sambrook et al., 2001, 3rd Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Альтернативно, можно использовать имеющийся в продаже набор для проведения ОТ-ПЦР (например, Roche Molecular Biochemicals) или методологию, описанную в патентах США 15 4666828, 4683202, 4801531, 5192659, 5272057, 5882864 и 6218529, которые включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Примером методики гибридизации *in situ* для оценки экспрессии мРНК является гибридизация *in situ* с использованием флуоресценции (FISH) (см. Angerer, 1987 *Мет. Enzymol.*, 152: 649).

20 Обычно гибридизация *in situ* включает следующие основные стадии: (1) фиксацию исследуемой ткани; (2) предварительную гибридизацию образца для улучшения доступности целевой нуклеиновой кислоты и уменьшения неспецифического связывания; (3) гибридизацию смеси нуклеиновых кислот с нуклеиновой кислотой в биологической структуре или ткани; (4) проводимую 25 после гибридизации промывку для удаления фрагментов нуклеиновых кислот, не связавшихся при гибридизации, и (5) детектирование гибридизированных фрагментов нуклеиновой кислоты. Образцы, используемые при таких исследованиях, обычно метят, например, радиоизотопами или флуоресцентными репортерными группами. Предпочтительные зонды для обеспечения 30 специфической гибридизации с целевой нуклеиновой кислотой (кислотами) в жестких условиях являются достаточно длинными, например, содержат от примерно 50, 100 или 200 нуклеотидов до примерно 1000 или большего количества нуклеотидов. Стандартные методики проведения FISH описаны в

публикациях Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc и Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine.

Альтернативно, белки, экспрессированные из мРНК, можно исследовать с помощью иммуногистохимического анализа образцов опухоли, твердофазного иммунологического анализа с использованием микропланшетов для титрования, вестерн-блоттинга, двумерного электрофореза на полиакриламидном геле с использованием додецилсульфата натрия, иммуноферментного анализа (ELISA), проточной цитометрии и других методик, известных в данной области техники для детектирования конкретных белков. Методики детектирования включают использование сайт-специфических антител. Специалист в данной области техники должен понимать, что в данном случае могут быть применимы все такие хорошо известные методики детектирования повышающей регуляции циклина Е или утраты p21 или p27, или детектирования вариантов CDC4.

Поэтому все эти методики также можно использовать для идентификации опухолей, особенно подходящих для лечения соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении,.

Опухоли с мутантами CDC4 или повышающей регуляцией, в частности, сверхэкспрессией циклина Е или утратой p21 или p27 могут быть особенно чувствительны к ингибиторам CDK. Для опухолей до лечения предпочтительно можно провести скрининг с целью обнаружения повышающей регуляции, в частности, сверхэкспрессии циклина Е (Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; J Biol Chem. 2004 Mar 26;279(13):12695-705) или утраты p21 или p27 или вариантов CDC4 (Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; Nature. 2004 Mar 4;428(6978):77-81).

Пациентов, страдающих лимфомой из клеток зоны мантии (ЛКМ), можно отобрать для лечения соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, с использованием диагностических исследований, описанных в настоящем изобретении. ЛКМ является особой клинико-патологической нозологической формой неходжкинской лимфомы, характеризующейся пролиферацией лимфоцитов от малых до промежуточных с совместной экспрессией CD5 и

CD20, с агрессивным и неизлечимым клиническим течением и часто с транслокацией t(11;14)(q13;q32). Сверхэкспрессирование мРНК циклина D1, обнаруживающееся при лимфоме из клеток зоны мантии (ЛКМ), является критически важным диагностическим маркером. Yatabe et al (Blood. 2000 Apr 5 1;95(7):2253-61) предположили, что положительную пробу на циклин D1 следует включать в качестве одного из стандартных критериев для ЛКМ и что новейшие средства лечения этого неизлечимого заболевания следует разрабатывать на основе этих новых критериев. Jones et al (J Mol Diagn. 2004 May;6(2):84-9) разработали количественный анализ обратной транскрипции ПЦР в реальном 10 масштабе времени для определения экспрессии циклина D1 (CCND1) с целью содействия диагностике лимфомы из клеток зоны мантии (ЛКМ). Howe et al (Clin Chem. 2004 Jan;50(1):80-7) использовали количественный анализ ОТ-ПЦР в реальном масштабе времени для определения экспрессии мРНК циклина D1 и установили, что количественный анализ ОТ-ПЦР с нормированием на мРНК 15 CD19 можно использовать для диагностики ЛКМ в крови, костном мозге и ткани. Альтернативно, пациентов, страдающих раком молочной железы, можно отобрать для лечения ингибитором CDK с использованием диагностических исследований, описанных выше. Опухолевые клетки обычно сверхэкспрессируют циклин E и показано, что циклин E сверхэкспрессируется 20 при раке молочной железы (Harwell et al, Cancer Res, 2000, 60, 481-489). Поэтому рак молочной железы, в частности, можно лечить ингибитором CDK, предлагаемым в настоящем изобретении.

Кроме того, раковую опухоль можно исследовать на утрату функции *INK4a* и *Rb* и сверхэкспрессирование циклина D1 или CDK4 или мутацию CDK4. 25 Утрата *Rb* и мутации, инактивирующие функцию $p16^{INK4a}$, или гиперметилирование $p16^{INK4a}$ происходит во многих типах опухолей. *Rb* инактивирован в 100% случаев ретинобластом и в 90% случаев немелкоклеточных карцином легких. Циклин D1 амплифицирован в 40% случаев раковых заболеваний головы и шеи, сверхэкспрессирован в 50% случаев 30 раковых заболеваний молочной железы и 90% случаев лимфом из клеток зоны мантии. *P16* утрачен в 60% случаев лимфом из клеток зоны мантии и в 40% случаев раковых заболеваний поджелудочной железы. CDK4 амплифицирован в 20% случаев саркомы и в 10% случаев глиомы. Проявления, приводящие к

инактивации RB или p16^{INK4a} посредством мутации, делеции или эпигенетической блокировки или к сверхэкспрессии циклина D1 или Cdk4, можно идентифицировать по методикам, описанным в настоящем изобретении. Опухоли с повышающей регуляцией, в частности, сверхэкспрессией циклина D или CDK4 или утратой *INK4a* или *RB* могут быть особенно чувствительны к ингибиторам CDK. Таким образом, для пациента можно провести диагностическое обследование для определения маркера, характерного для сверхэкспрессии циклина D или CDK4 или утраты *INK4a* или *RB*.

Раковые заболевания, характеризующиеся утратой функции *INK4a* и *RB* и сверхэкспрессией циклина D1 или CDK4, включают мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, полиморфную глиобластому, Т-клеточный острый лимфолейкоз и лимфому из клеток зоны мантии. Поэтому пациентов, у которых наблюдается мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, полиморфная глиобластома, Т-клеточный острый лимфолейкоз или лимфома из клеток зоны мантии, можно выбрать для лечения ингибитором CDK с использованием описанных выше диагностических исследований и их, в частности, можно лечить ингибитором CDK, предлагаемым в настоящем изобретении.

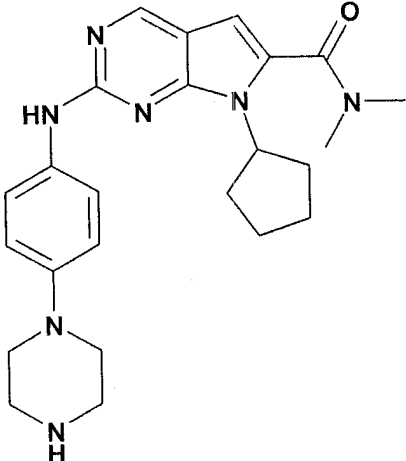
Пациентов, страдающих конкретными раковыми заболеваниями, вызванными нарушениями пути D-Циклин-CDK4/6-*INK4*-*Rb*, можно выявить по методикам, описанным в настоящем изобретении, и затем лечить ингибитором CDK, предлагаемым в настоящем изобретении. Примеры аномалий, которые активируют или сенсibiliзируют опухоли по отношению к сигналу CDK4, включают, активацию рецептора, например, Her-2/Neu при раке молочной железы, мутации *ras*, например, при раке поджелудочной железы, колоректальном раке или раке легких, мутации *raf*, например, при меланоме, мутации p16, например, при меланоме, делеции p16, например, при раке легких, метилирование p16, например, при раке легких или сверхэкспрессию циклина D, например, при раке молочной железы. Таким образом, пациента можно отобрать для лечения соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, с использованием диагностических исследований, описанных в настоящем изобретении, для выявления повышающей регуляции пути D-Циклин-CDK4/6-

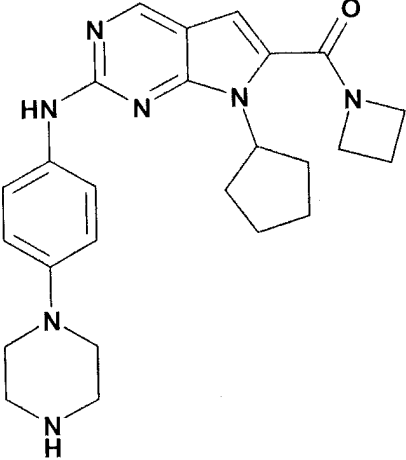
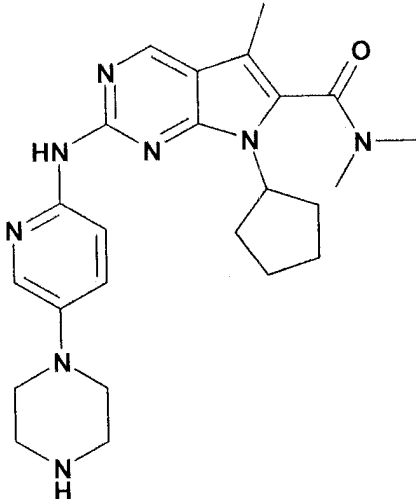
INK4-Rb, например, путем сверхэкспрессии циклина D, мутации CDK4, мутации или делеции pRb, делеции p16-INK4, мутации, делеции или метилирования p16, или путем активации проявлений, происходящих после воздействия киназы CDK4/6, например, мутации Ras или мутации Raf или гиперактивации или
5 сверхэкспрессирования рецепторов, таких как Her-2 /Neu.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают особыми преимуществами, заключающимися в том, что они являются ингибиторами CDK4, более селективными, чем по отношению к другим циклин-зависимым киназам. В PCT/US2007/069595 в общем раскрыты соединения этого класса,
10 однако соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают более высокой активностью и селективностью по отношению к CDK4, чем по отношению к другим циклин-зависимым киназам. Это является преимуществом для разработки лекарственного средства, пригодного для использования в качестве ингибитора CDK4.

15 Точнее и с учетом указанной заявки приведенные ниже в таблице 2 соединения (из PCT/US2007/069595) представляют собой являются соединениями предшествующего уровня техники, наиболее близкие к хемотипу настоящего изобретения.

ТАБЛИЦА 3 (предшествующий уровень техники)

Соединение	Номер примера
	200

Соединение	Номер примера
	201
	202

В представленной ниже таблице 4 приведены данные по ингибированию соответствующих мишеней для соединений предшествующего уровня техники в сопоставлении с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении:

5

ТАБЛИЦА 4

Номер соединения	IC ₅₀ (мкМ)	Селективность
200 (предшествующий уровень техники)	CDK4: 0,005 CDK1: >1,6 CDK2: >1,4	
201 (предшествующий уровень техники)	CDK4: 0,11 CDK1: 7,5 CDK2: 10,3	
202 (предшествующий уровень техники)	CDK4: 2,5 CDK1: >15 CDK2: >15	
74, предлагаемое в настоящем изобретении	CDK4: 0,01 CDK1: 113 CDK2: 76	Более, чем в 11000 раз более селективно по отношению к CDK4

Номер соединения	IC ₅₀ (мкМ)	Селективность
63, предлагаемое в настоящем изобретении	CDK4: 0,008 CDK1: >15 CDK2: >15	
26, предлагаемое в настоящем изобретении	CDK4: 0,026 CDK1: >15 CDK2: >15	

5 Намного лучшая селективность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, по отношению к другим представителям семейства CDK и другим киназам, означает, что по сравнению с другими соединениями, обладающими
10 меньшей селективностью, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают меньшей активностью по отношению к объектам которые не являются мишенями, и поэтому обладают меньшей непредвиденной токсичностью в клетках. Если рассмотреть результаты анализа клеточного цикла, проведенного с использованием соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, и, например, с использованием соединения 200 предшествующего уровня техники,
15 то становится понятно, что в то время как соединения, предлагаемые в настоящем изобретении обеспечивают полное блокирование G1 даже при концентрации, равной 10 мкМ, соединение 200 начинает приводить к блокированию фазы G2/M при концентрациях, равных 1 и 10 мкМ, и это показывает, что оно проявляет активность по отношению к объектам которые не являются мишенями, при концентрациях, превышающих 1 мкМ. Кроме того, ингибирующее воздействие ингибитора CDK4 полностью зависит от наличия белка ретинобластомы (pRb). Активность предполагающихся ингибиторов CDK4 в клетках, не содержащих pRb, показывает, что соединения проявляет
20 активность по отношению к объектам которые не являются мишенями, и не селективны. По сравнению с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, которые инертны по отношению к клеткам, не содержащим pRb, соединение 200 при высоких концентрациях не ингибирует пролиферацию клеток, не содержащих pRb, что свидетельствует об их активности по
25 отношению к объектам которые не являются мишенями.

Кроме того, было показано, что активность CDK4 не нужна для нормальной пролиферации фибробласта, ингибирование CDK1, видимо, является нежелательным эффектом. В отличие от соединений предшествующего уровня

техники соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, при введении животным должны приводить к меньшей цитотоксичности. Поэтому соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются лучшими ингибиторами CDK4 по сравнению с соединениями, обладающими такими же основными структурами и такой же активности по отношению к CDK4, но меньшей селективностью по отношению к другим киназам CDK, поскольку эти соединения должны обладать более значительным терапевтическим индексом, чем менее селективные соединения.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к следующим соединениям:

7-циклопентил-2-[5-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3d]пиримидин-6-карбонитрил;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-(4-диметиламино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 2-[5-(4-карбамоилметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 2-{5-[4-(2-Аминоацетил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 2-[5-(3-аминопирролидин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[4-(2-гидроксиэтил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил-5'-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[5-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[5-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(3-гидроксипропил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

5 диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(пирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

10 диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-((S)-2,3-дигидроксипропил)пиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-(5-{4-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]пиперазин-1-ил}-пиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гидрокси-1-метилэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

15 диметиламид 7-циклопентил-2-{6-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]пиридазин-3-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2,3-дигидроксипропил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

20 диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-((R)-2,3-дигидроксипропил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

7-циклопентил-2-(4-диметиламино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил;

диметиламид 7-циклопентил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил-5'-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

25 диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(пиперазин-1-карбонил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-диметиламинопиперидин-1-карбонил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

30 диметиламид 7-циклопентил-2-(1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-6-иламино)-7Н-пирроло[2,3d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[5-((S)-3-метилпиперазин-1-илметил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

5 диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-((S)-2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-((R)-2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

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

10 диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-изопропилпиперазин-1-карбонил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

15 диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(4-метилпентил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

20 диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

25 диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

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

30 диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-циклопентилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-(1'-изопропил-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-6-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

5 диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[(R)-4-(2-гидроксиэтил)-3-метилпиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[(S)-4-(2-гидроксиэтил)-3-метилпиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

10 диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-илметил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-диметиламиноацетил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

15 диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-этилбутил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 2-{5-[4-(2-циклогексилацетил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

20 диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(3-циклопентилпропионил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-изобутилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

25 метиловый эфир {4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-ил}уксусной кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-изопропоксиэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

30 этиловый эфир {4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-пиперазин-1-ил}-уксусной кислоты;

трет-бутиловый эфир 4-(6-{7-циклопентил-6-[(2-гидроксиэтил)метилкарбамоил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино}пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-метилбутил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[1'-(2-гидроксиэтил)-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-6-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

{4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-ил} уксусная кислота; и

2-{4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-ил} пропионовая кислота; или их фармацевтически приемлемые соли.

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".

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 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 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.

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 их поочередно или последовательно, или дозу можно вводить путем непрерывного 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.

10 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 15 этих заболеваний, или фармацевтические препараты, содержащие соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, предназначенные для лечения этих заболеваний.

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 по отдельности или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

25 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, 30 растворитель или капсулирующее вещество, участвующее в переносе или транспортировке соответствующего средства от органа или части организма 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;
5 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 воска для суппозиторий; масла, такие как
арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло,
10 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;
15 раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы и другие
нетоксичные совместимые вещества, использующиеся в фармацевтических
препаратах.

В композициях также могут содержаться смачивающие агенты,
эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и
20 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,
25 цистеингидрохлорид, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия
и т.п.; маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат,
бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ),
лецитин, пропилгаллат, α -токоферол и т.п.; и реагенты, образующие хелаты с
металлами, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота
30 (ЭДТК), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т.п.

Препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, включают пригодные
для перорального, назального, местного, 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 составляет менее 100 % и 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 более 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 более 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,

5 глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, 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; абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; смазывающие вещества, 10 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 15 твердого желатина с применением таких инертных наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также обладающие большой молекулярной массой полиэтиленгликоли и т.п.

20 Таблетку можно приготовить путем прессования или формования, необязательно с одним или более 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 25 приготовить путем проводимого в подходящей машине формования смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

30 Таблетки и другие твердые дозированные формы фармацевтических композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, необязательно можно снабдить насечками 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,

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, которые непосредственно перед использованием можно растворить в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекции. Эти композиции также не обязательно могут содержать агенты, придающие непрозрачность, а также могут обладать таким составом, чтобы активный ингредиент (ингредиенты) высвобождался только или предпочтительно на определенном участке желудочно-кишечного тракта, не обязательно в 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 более инертных наполнителей, указанных выше.

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 инертный разбавитель, обычно использующийся в данной области техники, такой как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбита и жирных кислот и их смеси.

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

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..

5 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 более подходящих не оказывающих раздражающее воздействие инертных наполнителей или носителей, таких как, 10 например, 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.

15 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.

20 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.

25 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, трагакантовая камедь, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

30 Порошки и спреи в дополнение к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, могут содержать инертные наполнители, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошкообразный полиамид или смеси этих веществ. Спреи могут

дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

5 Чрескожные пластыри обладают тем дополнительным преимуществом, что обеспечивают регулируемое введение в организм соединения, предлагаемого в настоящем изобретении. Такие дозированные формы можно приготовить путем растворения или диспергирования соединения в подходящей среде. Для увеличения потока соединения через кожу также можно использовать средства, улучшающие впитывание. Скорость такого потока можно регулировать путем 10 использования регулирующей скорости мембраны или путем диспергирования активного соединения в полимерной матрице или геле.

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

15 Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, пригодные для парентерального введения, представляют собой одно или более соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемых стерильных изотонических водных или неводных растворов, дисперсий, суспензий или эмульсий, или стерильные порошки, которые непосредственно перед применением можно восстановить в 20 стерильные растворы или дисперсии для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики, растворенные вещества, которые делают композицию изотонической с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

25 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 их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и пригодные для инъекций органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую сыпучесть или 30 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.

Эти композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предупреждение воздействия микроорганизмов можно обеспечить путем включения различных антибактериальных и
5 противогрибковых 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
10 задерживают всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

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,
15 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
20 маслообразном разбавителе.

Вводимые путем инъекции формы-депо готовят путем формирования микрокапсулированных матриц указанных соединений в биологически разлагающихся полимерах, таких как полилактид-полигликолид. Скорость высвобождения лекарственного средства можно регулировать путем изменения
25 отношения количества лекарственного средства к количеству полимера и типа конкретного используемого полимера. Примеры других биологически разлагающихся полимеров включают полиортоэфиры и полиангидриды. Вводимые путем инъекции формы-депо также готовят путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с
30 тканями организма.

Препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить перорально, парентерально, местно или ректально. Разумеется их вводят в формах, пригодных для соответствующего пути введения. Например, их вводят в

5 форме таблеток или капсул, путем инъекции, ингаляции, в форме жидкого средства для глаз, мази, суппозитория и т.п., вводят путем инъекции, вливания или ингаляции; местно с помощью лосьона или мази; и ректально с помощью суппозитория. Пероральное и/или внутривенное введение является предпочтительным.

10 Выражения "парентеральное введение" и "введенный парентерально" при использовании в настоящем изобретении означает пути введения, не являющиеся энтеральным и местным введением, обычно путем инъекции, и включают, но не ограничиваются только ими, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутриоболочечное, внутрикапсулярное, внутриорбитальное, внутрисердечное, внутрикожное, внутрибрюшинное, трахеальное, подкожное, подкутикулярное, внутрисуставное, подкапсулярное, субарахноидальное, внутрипозвоночное и надчревное вливание и инъекцию.

15 Выражения "системное введение", "введенный системно", "периферическое введение" и "введенный периферически" при использовании в настоящем изобретении означают введение соединения, лекарственного средства или другого вещества не непосредственно в центральную нервную систему, так что оно поступает в систему пациента и поэтому подвергается метаболизму или изменяется с помощью других аналогичных процессов, например, подкожное введение.

20 Для проведения лечения эти соединения можно вводить людям и другим животным с помощью любого подходящего пути введения, в том числе перорально, назально, как, например, в виде спрея, ректально, вагинально, парентерально, внутрицистернально и местно с помощью порошков, мазей или капель, в том числе трансбуккально и сублингвально.

25 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 виде фармацевтически приемлемых дозированных форм по обычным методикам, известным специалистам в данной области техники.

30 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.

5 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, патологического состояния, общего
10 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
15 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.

20 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
25 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,
30 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

5 фармацевтической композиции.

Методика синтеза

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

В объеме настоящего описания только легко удаляемая группа, которая не является компонентом конкретных искомым конечных соединений,
предлагаемых в настоящем изобретении, называется "защитной группой", если в
контексте не указано иное. Защита функциональных групп такими защитными
15 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",
20 Plenum Press, London and New York 1973, в 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, в "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of Organic Chemistry*), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag,
25 Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides, Proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, и в 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
30 можно удалить легко (т.е. без протекания нежелательных вторичных реакций), например, путем сольволиза, восстановления, фотолиза или, альтернативно, при физиологических условиях (например, путем ферментативного отщепления).

Соли соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, обладающих по меньшей мере одной солеобразующей группой, можно получить по общеизвестным методикам. Например, соли соединений, предлагаемых в настоящем 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 гидроксиды, карбонаты или гидрокарбонаты, такими как гидроксид, карбонат или гидрокарбонат натрия или калия, соответствующими соединениями кальция или аммиаком, или подходящим органическим амином, предпочтительно использовать стехиометрические количества или лишь небольшой избыток солеобразующего реагента. Соли присоединения с кислотами соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, получают обычным образом, например, путем обработки соединений кислотой или подходящим анионообменным реагентом. Внутренние соли соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, содержащих кислотную и основную солеобразующие группы, например, свободную карбоксигруппу и свободную аминогруппу, можно 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 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.

5 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

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

10 Стадии способа 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, включая, например, растворители или разбавители, которые инертны по отношению к используемым
15 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
20 примерно 190°C; предпочтительно от примерно -80 до примерно 150°C, например, от -80 до -60°C, при комнатной температуре, при температуре 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.

25 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
30 Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005.

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 углеводороды, такие как бензол или толуол, спирты, такие как метанол, этанол или 1- или 2-пропанол, нитрилы, такие как ацетонитрил, галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид или хлороформ, амиды кислот, такие как диметилформаид или диметилацетаид, основания, такие как гетероциклические азотистые основания, например, пиридин или N-метилпирролидин-2-он, ангидриды карбоновых кислот, такие как ангидриды (низш.) алкановых кислот, например, уксусный ангидрид, циклические, линейные или разветвленные углеводороды, такие как циклогексан, гексан или изопентан, или смеси этих растворителей, например, водные растворы, если в описании способов не указано иное. Такие смеси растворителей также можно использовать при 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 способа, в которых соединение, получаемое на любой стадии способа в качестве промежуточного продукта, 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 соединения, 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, амидные группы,

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 ковалентно связана со свободной аминогруппой, гидроксигруппой или карбоксигруппой соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

5 Аминокислотные остатки включают, но не ограничиваются только ими, 20 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 амидные или алкиловые сложноэфирные. 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. Также включены карбаматные пролекарства гидроксигрупп и аминогрупп, а также карбонатные пролекарства, сульфонаты и сульфаты гидроксигрупп. Также включены такие производные гидроксигрупп, как (ацилокси)метилловые и (ацилокси)этиловые простые эфирные, 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 сложноэфирная группа аминокислоты, как это описано выше. 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, аминокислоты и карбоксигруппы.

10
15
20
25
30

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

5 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.

10 Термин "комбинация" означает или 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, и любую их комбинацию.

15 Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить одновременно или последовательно с противовоспалительным, антипролиферативным, химиотерапевтическим средством, иммунодепрессантом, противораковым, цитотоксическим средством или ингибитором киназы, который не является 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, СТLА4-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, микофенолят мотефил, цитотоксические лекарственные средства, ингибиторы TNF- α , анти-TNF антитела или растворимый рецептор TNF, рапамицин, лефлуниמיד, ингибиторы циклооксигеназы-2, паклитаксел, цисплатин, карбоплатин, доксорубицин, карминомицин, даунорубицин, аминоптерин, метотрексат, метоптерин,

20

25

30

митомицин С, эктеинасцидин 743, порфирамицин, 5-фторурацил, 6-меркаптопурин, гемцитабин, цитозин арабинозид, подофиллотоксин, этопозид, этопозид фосфат, тенипозид, мелфалан, винбластин, винкристин, лейрозилин, эпотилон, виндезин, лейрозин или их производные.

5 Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и любое дополнительное средство можно включить в разные дозированные формы. Альтернативно, для уменьшения количества дозированных форм, вводимых пациенту, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и любое дополнительное средство можно приготовить совместно в любой комбинации.

10 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.

15 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

20 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,

25 которые известны специалистам в данной области техники.

Экспериментальные методики

Аналитические методики

Соединения, полученные в примерах, характеризуют с помощью жидкостной хроматографии и масс-спектрологии с использованием систем и

30 экспериментальных условий, указанных ниже. Если содержатся атомы различных изотопов и приведена одна масса, то масса, приведенная для соединения, является моноизотопной массой (т.е. ^{35}Cl ; ^{79}Br и т.п.). Используют несколько систем, которые описаны ниже, и они оборудованы и настроены для

использования при очень сходных экспериментальных условиях.

Использованные экспериментальные условия также описаны ниже.

Анализ с помощью ЖХМС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия) проводят с использованием следующих методик:

- 5 Система Waters Platform LC-MS:
Система ВЭЖХ: Waters 2795
Детектор масс-спектрометра: Micromass Platform LC
ДФМ (детектор на фотодиодной матрице): Waters 2996 PDA
Чистоту определяют с помощью УФ детектора на диодной матрице (210-
- 10 340 нм)
Методика А
Элюент А: H₂O (10 мМ буфера NH₄HCO₃, значение рН доводят до 9,2 с помощью NH₄OH)
Элюент В: CH₃CN
- 15 Градиентный режим: 5-95% элюента В за 15 мин
Скорость потока: 0,8 мл/мин
Колонка: Waters XBridge C18 5 мкм, 2,1×50 мм
Методика В
Элюент А: H₂O (10 мМ буфера NH₄HCO₃, значение рН доводят до 9,2 с
- 20 помощью NH₄OH)
Элюент В: CH₃CN
Градиентный режим: 5-95% элюента В за 3,5 мин
Скорость потока: 0,8 мл/мин
Колонка: Waters XBridge C18 5 мкм, 2,1×50 мм
- 25 Методика С
Элюент А: H₂O (0,1% муравьиной кислоты)
Элюент В: CH₃CN (0,1% муравьиной кислоты)
Градиентный режим: 5-95% элюента В за 3,5 мин
Скорость потока: 0,8 мл/мин
- 30 Колонка: Phenomenex Synergi 4 мкм, MAX-RP 80A, 2,0×50 мм
Методика D
Элюент А: H₂O (0,1% муравьиной кислоты)
Элюент В: CH₃CN (0,1% муравьиной кислоты)

- Градиентный режим: 5-95% ацетонитрил/вода за 7,75 мин
Скорость потока: 1,0 мл/мин
Колонка: Inertsil ODS3 100×3 мм C18
Система Waters Fractionlynx LC-MS:
- 5 Система ВЭЖХ: автоматический пробоотборник 2767 - насос для подачи двух компонентов в градиентном режиме 2525
Детектор масс-спектрометра: Waters ZQ
ДФМ: Waters 2996 PDA
Чистоту определяют с помощью УФ детектора на диодной матрице (200-
- 10 340 нм)
Методика Е
Элюент А: H₂O (10 мМ буфера NH₄HCO₃, значение рН доводят до рН=9,2 с помощью NH₄OH)
Элюент В: CH₃CN
- 15 Градиентный режим: 5-95% элюента В за 3,5 мин
Скорость потока: 2,0 мл/мин
Методика проведения препаративной ЖХ с отбором по массе (ЖХМС)
Система Waters Fractionlynx:
двойной петлевой пробоотборник 2767/устройство сбора фракций
- 20 2525 препаративный насос
CFO (оптимизатор подачи флюида в колонки) для выбранной колонки
RMA (система подготовки реагентов Waters) в качестве насоса для подготовки
- Масс спектрометр Waters ZQ
- 25 Детектор на фотодиодной матрице Waters 2996
Масс-спектрометр Waters ZQ
Программное обеспечение
Masslynx 4.1
Режим работы Waters MS
- 30 Напряжение на капилляре: 3,5 кВ (3,2 кВ при ионизации электрораспылением в режиме отрицательных ионов)
Напряжение на конусе: 25 В
Температура источника: 120°C

Умножитель: 500 В

Диапазон сканирования: 125-800 ат. ед. массы

Режим ионизации: ионизация электрораспылением в режиме положительных ионов или

5 ионизация электрораспылением в режиме отрицательных ионов

Если аналитическая система является подходящей для проведения хроматографии, то выбирают подходящую препаративную методику такого же типа. Стандартными экспериментальными условиями являются:

Колонка

10 Waters XBridge C18 5 мкм, 100×19 мм или Phenomenex Gemini, 5 мкм, 100×21,2 мм)

Подвижная фаза

Растворитель А: H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃ + NH₄OH, pH=9,2

Растворитель В: CH₃CN

15 Скорость потока: 24 мл/мин

Градиентный режим: Обычно все градиентные режимы включают начальную стадию, составляющую 0,4 мин, с использованием 95% А + 5% В.

Затем в соответствии с аналитической системой выбирают градиентный режим для обеспечения эффективного разделения, которое составляет 3,6 мин

20 (например, от 5 до 50% В для слабо удерживающихся соединений; от 35 до 80% В для средне удерживающихся соединений и.т.п.).

Изократический режим: стадию прокачки в изократическом режиме в течение 1,2 мин проводят в конце градиентного режима.

25 Восстановление равновесия: стадию восстановления равновесия, составляющую 2,1 мин, проводят для подготовки системы для следующего цикла.

Подобранная скорость потока: 1 мл/мин.

Все соединения обычно растворяют в 100% MeOH или 100% ДМСО (диметилсульфоксид).

30 Экспериментальные методики

Общая методика А (удаление защитной группы ВОС)

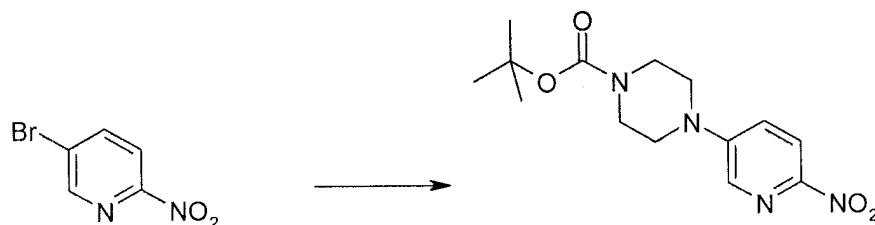
Исходное вещество обрабатывают избытком HCl (4М раствор в диоксане).

В случае необходимости для облегчения растворения добавляют MeOH и/или

CHCl_3 . Через 16 ч образец выпаривают в вакууме и остаток очищают с помощью хроматографии на SiO_2 , ионообменной хроматографии или препаративной ЖХМС.

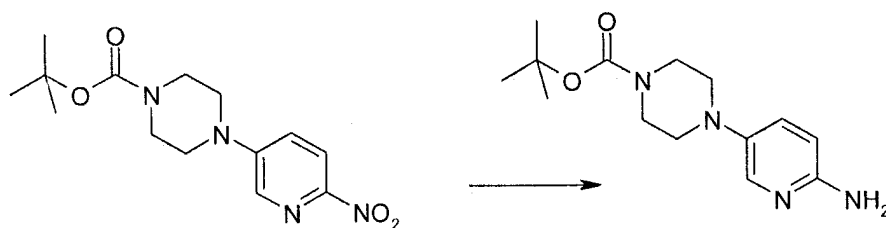
Нитрильные аналоги

5 Пример А



10 При перемешивании к раствору 5-бром-2-нитропиридина (4,93 г, 24,3 ммоль) и трет-бутилового эфира пиперазин-1-карбоновой кислоты (4,97 г, 26,7 ммоль) в CH_3CN (60 мл) добавляют ДИПЭА (N,N-диизопропилэтиламин) (4,65 мл, 26,7 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 72 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и осадившийся продукт собирают
15 фильтрованием. Фильтрат концентрируют и очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии при элюировании смесью 30% EtOAc/петролейный эфир. Объединенные продукты перекристаллизовывают из смеси EtOAc/петролейный эфир и получают трет-бутиловый эфир 4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (4,50 г, выход 80%). МС (ИЭР) (масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением) m/z 308 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

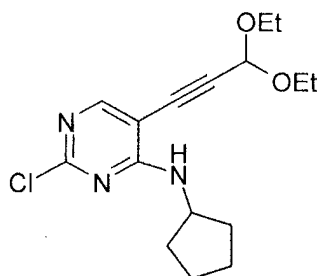
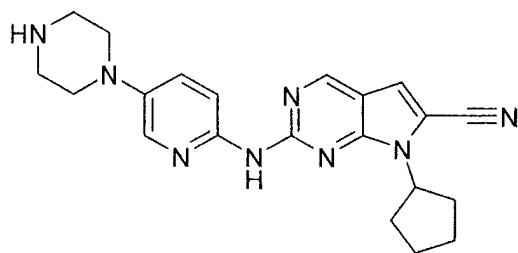
Пример В



20 Смесь трет-бутилового эфира 4-(6-нитропиридин-3-ил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (3,40 г, 11,0 ммоль) и 10% Pd-C (400 мг, 0,376 ммоль) в этаноле (100 мл) и этилацетате (100 мл) перемешивают при давлении водорода, равном 1 атм., в течение ночи. Смесь фильтруют и концентрируют и получают трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)-пиперазин-1-карбоновой
25 кислоты (2,87 г, выход 94%). МС (ИЭР) m/z 278 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Пример 104

7-Циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил

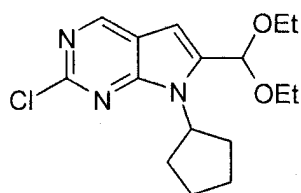


5 При перемешивании к раствору (5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)циклопентиламина (1,00 г, 3,62 ммоль) и PdCl₂(dppf)•дихлорметан (148 мг, 0,181 ммоль) в ТГФ (тетрагидрофуран) (10 мл) при комнатной температуре последовательно добавляют Et₃N (0,757 мл, 5,43 ммоль) и 3,3-диэтоксипропин (0,778 мл, 5,43 ммоль). Смесь дегазируют в токе N₂ и перемешивают при

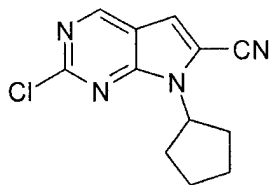
10 комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляют CuI (29 мг, 0,154 ммоль). Реакционный сосуд откачивают и повторно заполняют с помощью N₂ (×3) и нагревают при 60°C в течение 48 ч. Смеси дают охладиться, ее разбавляют с помощью EtOAc, фильтруют и подвергают распределению между H₂O и этилацетатом. Фазы разделяют и затем водный слой экстрагируют с помощью

15 EtOAc (×3), объединенные органические экстракты сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью хроматографии на SiO₂ при элюировании в градиентном режиме от смеси 5% EtOAc/петролейный эфир до смеси 20% EtOAc/петролейный эфир и получают [2-хлор-5-(3,3-диэтоксипроп-1-инил)-пиримидин-4-ил]циклопентиламин (636 мг, 54%). МС (ИЭР) m/z 324,2

20 (M+H)⁺

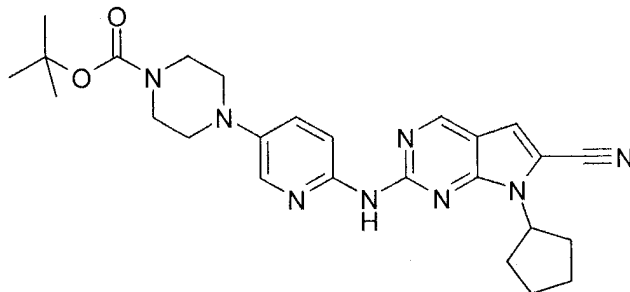


При перемешивании к раствору [2-хлор-5-(3,3-диэтоксипроп-1-инил)-
пиримидин-4-ил]циклопентиламина (7,50 г, 23,3 ммоль) в ТГФ (45 мл) при
комнатной температуре добавляют 1 н. раствор ТБАФ
(тетрабутиламмонийфторид) в ТГФ (100 мл, 116 ммоль). Реакционную смесь
5 кипятят с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения смесь
подвергают распределению между H₂O и дихлорметаном. Фазы разделяют и
водный слой экстрагируют дихлорметаном (×2). Объединенные органические
экстракты сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с
10 помощью хроматографии на SiO₂ при элюировании в градиентном режиме от
смеси 10% EtOAc/петролейный эфир до смеси 30% EtOAc/петролейный эфир и
получают 2-хлор-7-циклопентил-6-диэтоксиметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин,
(5,68 г, 76%). МС (ИЭР) m/z 324,1 (M+H)⁺



При перемешивании к раствору 2-хлор-7-циклопентил-6-диэтоксиметил-
7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (6,29 г, 19,5 ммоль) в 1,4-диоксане (68 мл) при
15 комнатной температуре добавляют концентрированную HCl (19 мл).
Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем нейтрализуют 2 н.
водным раствором NaOH и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Смесь
экстрагируют с помощью EtOAc (×3), объединенные органические экстракты
20 сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют и получают 6 г неочищенного 2-
хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегида в виде
бежевого твердого вещества. При перемешивании к суспензии неочищенного 2-
хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегида в MeCN (125
мл) и H₂O (125 мл) при комнатной температуре добавляют H₂N-SO₃H (6,62 г,
25 58,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч, затем 2 н. водным
раствором NaOH значение pH доводят до составляющего >10 и реакционную
смесь перемешивают в течение 1 ч. Смесь экстрагируют дихлорметаном (×3),
объединенные органические экстракты сушат (MgSO₄), фильтруют и
концентрируют. Остаток очищают с помощью хроматографии на SiO₂ при
30 элюировании в градиентном режиме от смеси 5% EtOAc/петролейный эфир до

смеси 20% EtOAc/петролейный эфир и получают 4,00 г 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрила в виде белого твердого вещества, выход 83%. МС (ИЭР) m/z 247,0 (M+H)⁺



5 Методика Бухвальда А

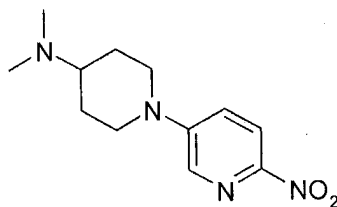
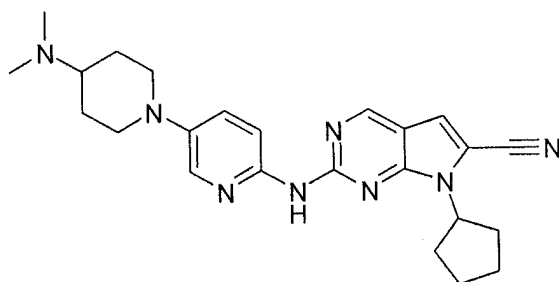
При перемешивании к раствору 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрила (80 мг, 0,324 ммоль) в толуоле (5,0 мл) последовательно добавляют Pd₂(dba)₃ (16 мг, 0,0162 ммоль), 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (14 мг, 0,0324 ммоль) и трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (пример В) (99 мг, 0,357 ммоль). Смесь дегазируют в токе N₂, затем добавляют LiHMDS (1М раствор в ТГФ; 0,650 мл, 0,650 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 110°C в течение ночи. При комнатной температуре смесь разбавляют с помощью EtOAc, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью хроматографии на SiO₂ при элюировании с помощью EtOAc и получают 35 мг вещества, которое растирают со смесью 1:1 EtOAc/петролейный эфир и получают трет-бутиловый эфир 4-[6-(6-циано-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-пиридин-3-ил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты (20 мг).

20 По общей методике А из трет-бутилового эфира 4-[6-(6-циано-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-пиридин-3-ил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты (20 мг) получают неочищенный продукт, который очищают на колонке SCX (при элюировании смесью 1:17 (2М NH₃ в MeOH)/дихлорметан) и получают твердое вещество. Растирание с диэтиловым эфиром дает 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил (8,8 мг, 7%) (за 2 стадии). МС (ИЭР) m/z 389,2 (M+H)⁺ (методика А).

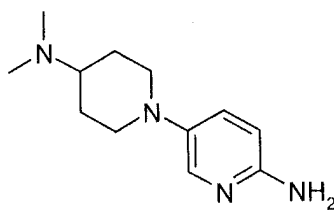
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,68 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,11 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,43 (1H, dd), 5,07 (1H, квинтет), 3,10-2,99 (4H, m), 2,92-2,78 (4H, m), 2,32-2,08 (4H, m), 2,08-1,92 (2H, m), 1,82-1,66 (2H, m).

Пример 47

5 7-Циклопентил-2-((4-диметиламинопиперидин)-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил



10 Путем повторения методик, описанных в примере А, из 4-диметиламинопиперидина (2,60 г, 18,4 ммоль) и получают диметил-[1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]амин, (3,90 г, 80%) (очистка осаждением). МС (ИЭР) m/z 250,1 (M+H)⁺



15 Путем повторения методик, описанных в примере В, из диметил-[1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]амин (3,90 г, 15,6 ммоль) получают 5-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)-пиридин-2-иламин (3,32 г, 97%). [M-H]⁺ = 219,1.

20 По методике Бухвальда А из 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрила (95 мг, 0,385 ммоль) и 5-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)пиридин-2-иламина (93 мг, 0,424 ммоль) получают 7-циклопентил-2-((4-диметиламинопиперидин)-1-илпиридин-2-

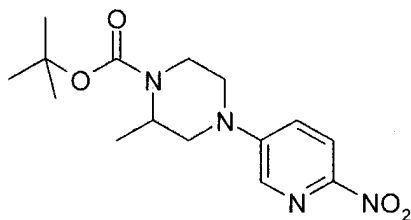
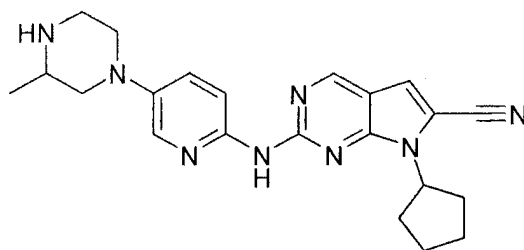
иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил (77 мг, 46%) [после
растирания со смесью 1:1 EtOAc/петролейный эфир]

МС (ИЭР) m/z 431,2 (M+H)⁺ (методика А).

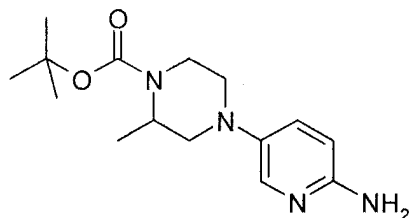
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,66 (1H, s), 8,90 (1H, s), 8,09 (1H, d), 8,02
5 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,45 (1H, dd), 5,07 (1H, квинтет), 3,74-3,62 (2H, m), 2,75-2,63
(2H, m), 2,30-2,08 (11H, m), 2,08-1,92 (2H, m), 1,92-1,81 (2H, m), 1,81-1,66 (2H,
m), 1,59-1,44 (2H, m).

Пример 2

10 рац-7-Циклопентил-2-[5-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-
пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил

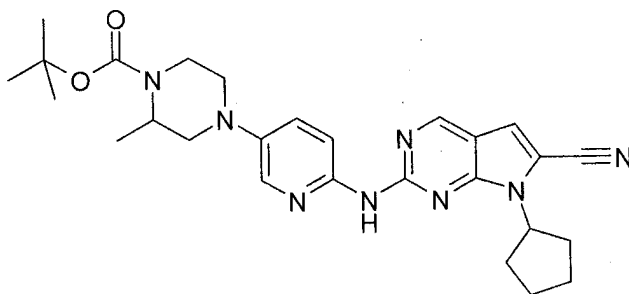


15 Путем повторения методик, описанных в примере А, из трет-бутилового
эфира 2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты (1,08 г, 5,40 ммоль) получают
трет-бутиловый эфир 2-метил-4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой
кислоты (0,610 г, 39%) (после хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью
2% MeOH/дихлорметан). МС (ИЭР) m/z 323 (M+H)⁺



20 Путем повторения методик, описанных в примере В, трет-бутиловый эфир
2-метил-4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (600 мг, 1,52
ммоль) гидрируют над Pd-C в аппарате H-cube (Thales) (вместо использования
атмосферы водорода) и получают трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-

ил)-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты (544 мг, 98%). МС (ИЭР) m/z 293 (M+H)⁺



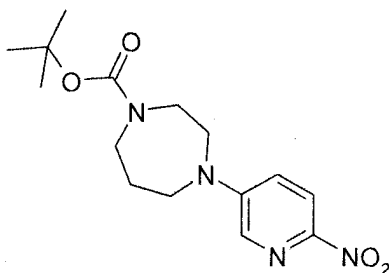
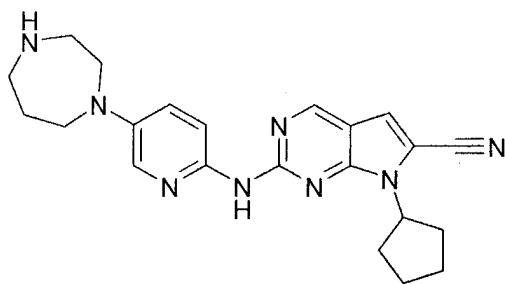
По методике Бухвальда А из 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-
5 d]пиримидин-6-карбонитрила (95 мг, 0,385 ммоль) и трет-бутилового эфира 4-(6-
аминопиридин-3-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты (124 мг, 0,424
ммоль) получают трет-бутиловый эфир 4-[6-(6-циано-7-циклопентил-7Н-
пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-2-метилпиперазин-1-
карбоновой кислоты (128 мг) [после хроматографии на SiO₂ при элюировании
10 смесью 1-2,5% MeOH/дихлорметан и последующего растирания с диэтиловым
эфиром]. Вещество используют на следующей стадии без обработки.

По общей методике А из трет-бутилового эфира 4-[6-(6-циано-7-
циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-пиридин-3-ил]-2-
метилпиперазин-1-карбоновой кислоты получают 7-циклопентил-2-[5-(3-
15 метилпиперазин-1-ил)-пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-
карбонитрил (91 мг, 59% за 2 стадии) [после очистки на колонке Strata-NH₂ при
элюировании смесью 1:1 MeOH/дихлорметан и последующего растирания с
диэтиловым эфиром]. МС (ИЭР) m/z 403,2 (M+H)⁺ (методика А).

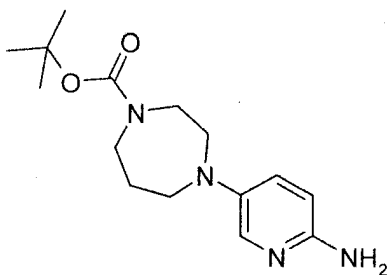
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 10,00 (1H, s), 9,00-8,87 (2H, m), 8,64-8,51
20 (1H, m), 8,17-8,05 (2H, m), 7,61 (1H, d), 7,55 (1H, s), 5,10 (1H, квинтет), 3,85-3,67
(2H, m), 3,50-3,36 (2H, m), 3,20 (1H, dd), 2,97 (1H, t), 2,75 (1H, t), 2,32 (3H, s),
2,29-2,10 (4H, m), 2,08-1,94 (2H, m), 1,82-1,68 (2H, m), 1,29 (3H, d).

Пример 106

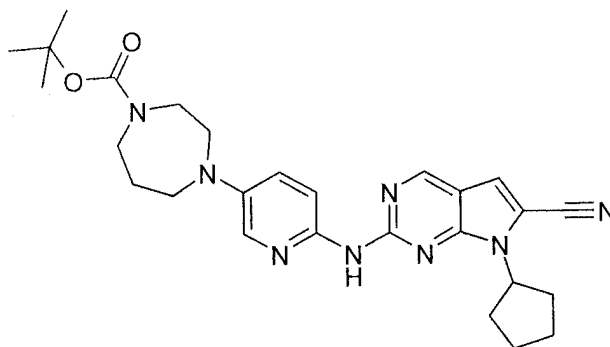
7-Циклопентил-2-(5-[1,4]дiazепан-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-
25 пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил



5 Путем повторения методик, описанных в примере А, из трет-бутилового эфира [1,4]дiazепан-1-карбоновой кислоты (1,08 г, 5,40 ммоль) в CH₃CN (20 мл) получают трет-бутиловый эфир 4-(6-нитропиридин-3-ил)-[1,4]дiazепан-1-карбоновой кислоты (533 мг) [после хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 2% MeOH/дихлорметан]. МС (ИЭР) m/z 323 (M+H)⁺



10 Путем повторения методик, описанных в примере В, трет-бутиловый эфир 4-(6-нитропиридин-3-ил)-[1,4]дiazепан-1-карбоновой кислоты (490 мг, 1,52 ммоль) гидрируют над Pd-C в аппарате H-cube (Thales) (вместо использования атмосферы водорода) и получают трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)-[1,4]дiazепан-1-карбоновой кислоты (544 мг, 98%). МС (ИЭР) m/z 293 (M+H)⁺



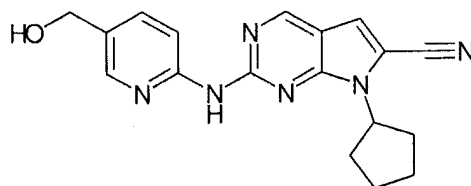
По методике Бухвальда А из 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрила (95 мг, 0,385 ммоль) и трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридин-3-ил)-[1,4]дiazепан-1-карбоновой кислоты (124 мг, 0,424 ммоль) получают трет-бутиловый эфир 4-[6-(6-циано-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-[1,4]дiazепан-1-карбоновой кислоты (96 мг) [после хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 1-3% MeOH/дихлорметан и последующего растирания с диэтиловым эфиром].
Вещество используют на следующей стадии без обработки.

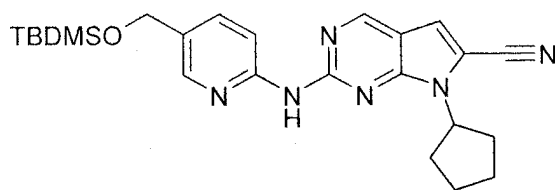
10 По общей методике А из трет-бутилового эфира 4-[6-(6-циано-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-[1,4]дiazепан-1-карбоновой кислоты получают 7-циклопентил-2-(5-[1,4]дiazепан-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил (71 мг, 46% за 2 стадии) [после очистки на колонке Strata-NH₂ при элюировании смесью 1:1 MeOH/дихлорметан и последующего растирания с диэтиловым эфиром]. МС (ИЭР) m/z 403,2 (M+H)⁺ (методика А).

15 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 9,01 (1H, s), 8,67 (2H, s), 7,95-7,80 (2H, m), 7,73-7,54 (2H, m), 5,14 (1H, квинтет), 3,75 (2H, t), 3,54 (2H, t), 3,34-3,26 (2H, m), 3,23-3,14 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,27-2,13 (4H, m), 2,13-1,93 (4H, m), 1,83-1,67 (2H, m).

20 Пример 105

7-Циклопентил-2-(5-гидроксиметилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил





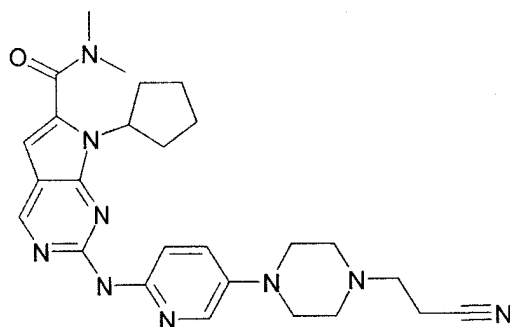
По методике Бухвальда А из 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрила (95 мг, 0,385 ммоль) и 5-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пиридин-2-иламина (101 мг, 0,424 ммоль) (пример С) получают 114 мг 2-[5-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрила [после хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 1-2% MeOH/дихлорметан и последующего растирания с диэтиловым эфиром].

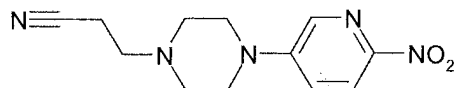
При перемешивании к раствору 2-[5-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрила в ТГФ (2,0 мл) при 0°C добавляют HF·пиридин (0,080 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, затем ее разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным раствором NaHCO₃, сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют. Растирание с диэтиловым эфиром дает 7-циклопентил-2-(5-гидроксиметилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил, 68 мг, выход 53% (за 2 стадии). МС (ИЭР) m/z 335,0 (M+H)⁺ (методика А).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 9,96 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,33-8,21 (2H, m), 7,75 (1H, dd), 7,55 (1H, s), 5,19 (1H, t), 5,10 (1H, квинтет), 4,49 (2H, d), 2,37-2,10 (4H, m), 2,10-1,92 (2H, m), 1,85-1,67 (2H, m).

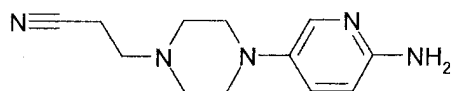
Пример 9

Диметиламид 2-{5-[4-(2-цианоэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты





5 Путем повторения методик, описанных в примере А, (при нагревании в микроволновом реакторе СЕМ Discovery при 130°С в течение 1 ч вместо кипячения с обратным холодильником), из 3-пиперазин-1-илпропионитрила (510 мг, 3,63 ммоль) получают 3-[4-(6-нитропиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-пропионитрил в виде белого кристаллического твердого вещества (212 мг, 25%) [после хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 0-10% метанол/дихлорметан и последующей кристаллизации из смеси этилацетат/петролейный эфир (212 мг, 25%)]. МС (ИЭР) m/z 262,1 (M+H)⁺



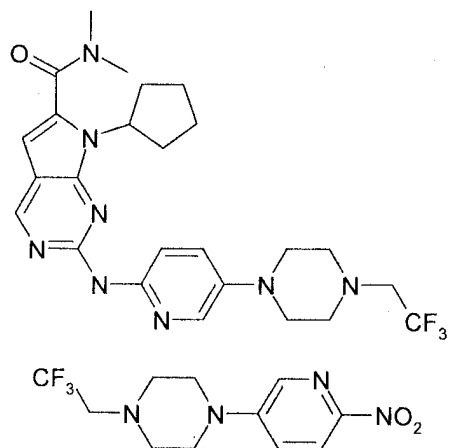
10 Путем повторения методик, описанных в примере В, из 3-[4-(6-нитропиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-пропионитрила (200 мг, 0,763 ммоль) получают 3-[4-(6-аминопиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-пропионитрил (165 мг, 94%), который используют на следующей стадии без дополнительной очистки.
15 МС (ИЭР) m/z 232,1 (M+H)⁺

По методике Бухвальда А из 3-[4-(6-аминопиридин-3-ил)-пиперазин-1-ил]-пропионитрила (173 мг, 0,751 ммоль) и диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (200 мг, 0,683 ммоль) получают диметиламид 2-{5-[4-(2-цианоэтил)пиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (34 мг, 10%) [после очистки с помощью препаративной ЖХМС]. МС (ИЭР) m/z 488,2 (M+H)⁺ (методика В).

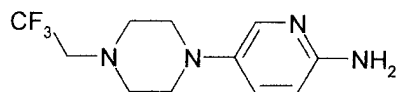
25 ¹Н ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,72 (1H, s), 8,24 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,51 (1H, dd), 6,62 (1H, s), 4,82-4,72 (1H, m), 3,23 (4H, t), 3,17 (6H, s), 2,82-2,65 (8H, m), 2,62-2,48 (2H, m), 2,17-1,98 (4H, m), 1,86-1,64 (2H, m).

Пример 25

Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



5 Путем повторения методик, описанных в примере А (при нагревании в микроволновом реакторе SEM Discovery при 130°C в течение 1 ч вместо кипячения с обратным холодильником), из 1-(2,2,2-трифторэтил)пиперазина (1,31 г, 5,41 ммоль) получают 1-(6-нитропиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифторэтил)-пиперазин (210 мг, 15%) [после очистки с помощью хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 0-10%MeOH/дихлорметан]. МС (ИЭР) m/z 291,1 (M+H)⁺



10 Путем повторения методик, описанных в примере В, из 6-нитропиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифторэтил)-пиперазина (210 мг, 0,724 ммоль) получают 5-[4-(2,2,2-трифторэтил)-пиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламин (158 мг, 84%), который используют на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 261,1 (M+H)⁺

15 Методика Бухвальда В

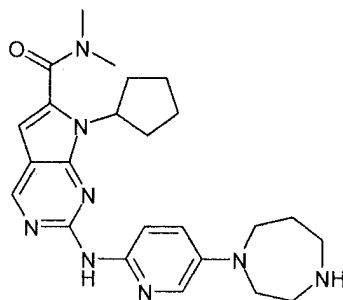
Смесь 5-[4-(2,2,2-трифторэтил)-пиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламина (158 мг, 0,607 ммоль), диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (118 мг, 0,405 ммоль), Pd₂(dba)₃ (18,5 мг, 0,020 ммоль), БИНАФ (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил) (25 мг, 0,040 ммоль) и трет-бутоксид натрия (70 мг, 0,728 ммоль) в диоксане (3,5 мл) дегазируют и нагревают в микроволновом реакторе SEM Discovery при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь подвергают распределению между дихлорметаном и насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяют и затем водный слой экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические вещества промывают рассолом, сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют.

Неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% метанол/дихлорметан) и получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2,2,2-трифторэтил)-пиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты, который дополнительно очищают путем растирания с ацетонитрилом (115 мг, 55%). МС (ИЭР) m/z 517,2 (M+H)⁺ (методика А).

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,72 (1H, s), 8,24 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 6,62 (1H, s), 4,81-4,72 (1H, m), 3,27-3,09 (12H, m), 2,89 (4H, t), 2,61-2,49 (2H, m), 2,16-2,01 (4H, m), 1,81-1,69 (2H, m).

10 Пример 8

Диметиламид 7-циклопентил-2-(5-[1,4] diazepан-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты.



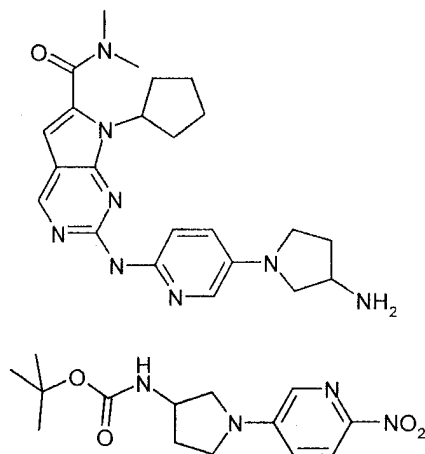
15 По методике Бухвальда А из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (0,13 г, 0,444 ммоль) получают трет-бутиловый эфир 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-[1,4] diazepан-1-карбоновой кислоты (66 мг, 27%) [после очистки с помощью хроматографии на SiO₂ при элюировании с помощью 0-3% MeOH в дихлорметане]. МС (ИЭР) m/z 549,3 (M+H)⁺

20 По общей методике А с использованием трет-бутилового эфира 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-пиридин-3-ил]- [1,4] diazepан-1-карбоновой кислоты (66 мг, 0,12 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-(5-[1,4] diazepан-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (35 мг, 65%) в виде желтоватого твердого вещества [после очистки с помощью хроматографии на колонке SCX при элюировании смесью 15% (2M NH₃ в MeOH)/ДХМ (дихлорметан)]. МС (ИЭР) m/z 449,2 (M+H)⁺ (методика С).

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,69 (1H, s), 8,08 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 6,60 (1H, s), 4,76 (1H, квинтет), 3,63 (4H, t), 3,17 (7H, s), 3,09 (2H, t), 2,91 (2H, t), 2,61-2,45 (2H, m), 2,17-1,93 (7H, m), 1,80-1,63 (2H, m).

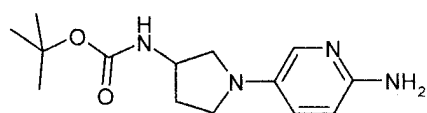
Пример 13

5 Диметиламид рац-2-[5-(3-аминопирролидин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты.

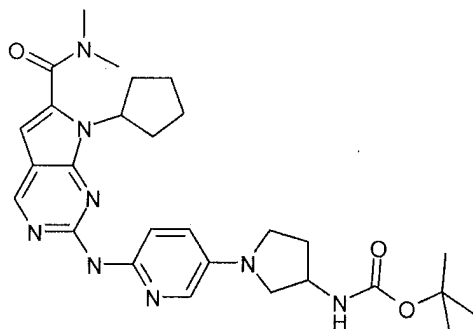


10 Путем повторения методик, описанных в примере А, из трет-бутилового эфира пирролидин-3-илкарбаминовой кислоты (2,52 г, 13,5 ммоль) получают трет-бутиловый эфир [1-(6-нитропиридин-3-ил)пирролидин-3-ил]карбаминовой кислоты в виде желтого твердого вещества (2,16 г, 57%) [после растирания с EtOAc]

$[M+H]^+ = 309,2$.



15 Путем повторения методик, описанных в примере В, из трет-бутилового эфира [1-(6-нитропиридин-3-ил)пирролидин-3-ил]карбаминовой кислоты (2,16 г, 7,01 ммоль) получают трет-бутиловый эфир [1-(6-аминопирролидин-3-ил)пирролидин-3-ил]карбаминовой кислоты в виде пурпурного твердого вещества (1,12 г, 56%). [после хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 2,5-7,5% MeOH/дихлорметан]. $[M+H]^+ = 279,2$.



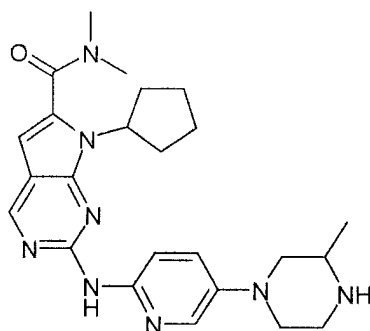
По методике Бухвальда А из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (0,13 г, 0,444 ммоль) и трет-бутилового эфира [1-(6-аминопиридин-3-ил)пирролидин-3-ил]карбаминовой кислоты (0,136 г, 0,488 ммоль) получают трет-бутиловый эфир {1-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-пирролидин-3-ил}карбаминовой кислоты (35 мг, 15%) (после хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 0-3% MeOH/дихлорметан). МС (ИЭР) m/z 535,3 (M+H)⁺

По общей методике А из трет-бутилового эфира {1-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пирролидин-3-ил}карбаминовой кислоты (35 мг, 0,0655 ммоль) получают диметиламид рац-2-[5-(3-аминопирролидин-1-ил)-пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (11 мг, 39%) [после хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 5% (2,0 М NH₃ в MeOH)/ДХМ]. МС (ИЭР) m/z 435,2 (M+H)⁺ (методика С).

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,68 (1H, s), 8,10 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,11 (1H, dd), 6,60 (1H, s), 4,79-4,66 (1H, m), 3,76-3,65 (1H, m), 3,60-3,46 (2H, m), 3,17 (6H, s), 3,15-2,87 (2H, m), 2,62-2,44 (2H, m), 2,37-2,22 (1H, m), 2,17-1,98 (4H, m), 1,98-1,80 (1H, m), 1,80-1,63 (2H, m).

Пример 19

Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты.



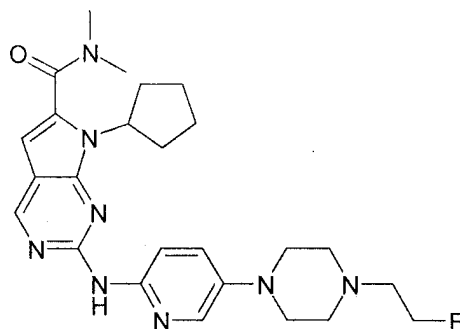
По методике Бухвальда А из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (0,142 г, 0,485 ммоль) и трет-бутилового эфира (+/-)-4-(6-аминопиридин-3-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты (0,156 г, 0,533 ммоль) получают 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-пиридин-3-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (260 мг, 97%) (после хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 0-3% MeOH/дихлорметан). МС (ИЭР) m/z 549,3 (M+H)⁺

10 По общей методике А из трет-бутилового эфира 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты (260 мг, 0,474 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде бежевого твердого вещества (67 мг, 31%) [после хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 15 5% (2,0 М NH₃ в метаноле)/дихлорметан]. МС (ИЭР) m/z 449,4 (M+H)⁺ (методика D).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 9,23 (1H, s), 8,76 (1H, s), 8,13 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,41 (1H, dd), 6,60 (1H, s), 4,80-4,67 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,06 (6H, s), 20 3,02-2,90 (1H, m), 2,90-2,74 (2H, m), 2,61-2,49 (2H, m), 2,49-2,27 (2H, m), 2,27-2,08 (2H, m), 1,98 (4H, s), 1,65 (2H, d), 1,03 (3H, d).

Пример 5

Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



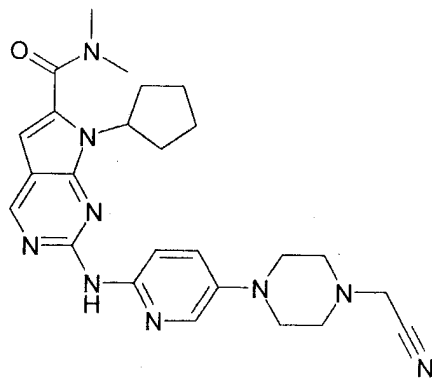
К раствору гидрохлорида диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (150 мг, 0,318 ммоль) и карбоната калия (132 мг, 0,955 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) и ДМФ (диметилформамид) (2 мл) добавляют 1-бром-2-фторэтан (0,035 мл, 0,478 ммоль) и реакционную смесь нагревают в герметизированном реакционном сосуде при 80°C в течение 24 ч. При охлаждении реакционную смесь подвергают распределению между дихлорметаном и водой. Органический слой отделяют и затем водный слой экстрагируют дихлорметаном.

10 Объединенные органические вещества промывают рассолом, сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% метанола/дихлорметан) и получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-фторэтил)-пиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (84 мг, 55%) в виде почти белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 481,2 (M+H)⁺ (методика В).

15 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,23 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 6,60 (1H, s), 4,79-4,68 (1H, m), 4,64 (1H, t), 4,53 (1H, t), 3,14 (4H, t), 3,06 (6H, s), 2,72 (1H, t), 2,68-2,60 (5H, m), 2,49-2,37 (2H, m), 1,98 (4H, s), 1,65 (2H, d).

20 Пример 84

Диметиламид 2-[5-(4-цианометилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

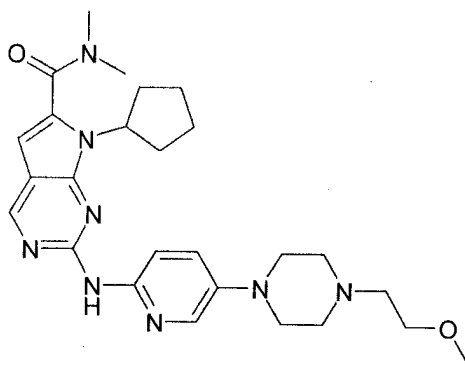


Путем повторения методик, описанных в примере 5, из гидрохлорида диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (150 мг, 0,318 ммолья) получают диметиламид 2-[5-(4-цианометилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде почти белого твердого вещества (99 мг, 66%). МС (ИЭР) m/z 474,4 (M+H)⁺ (методика В).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,25 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,15 (1H, d), 8,04-7,97 (1H, d), 7,48-7,41 (1H, dd), 6,59 (1H, s), 4,78-4,69 (1H, m), 3,81 (2H, s), 3,18 (4H, t), 3,06 (6H, s), 2,66 (5H, t), 2,43 (1H, d), 1,99 (4H, s), 1,70-1,61 (2H, m).

Пример 14

Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



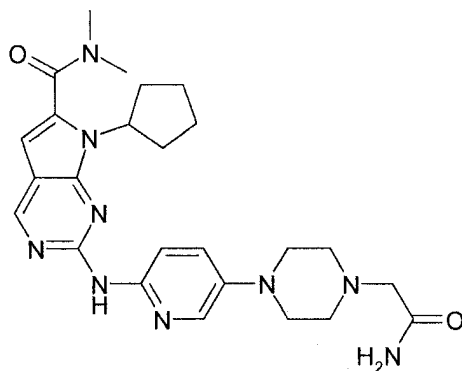
Путем повторения методик, описанных в примере 5, из гидрохлорида диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (150 мг, 0,318 ммолья) получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в

виде почти белого твердого вещества (46 мг, 29%). МС (ИЭР) m/z 493,5 (M+H)⁺ (методика В).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,22 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,42 (1H, dd), 6,60 (1H, s), 4,78-4,69 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,26 (3H, s),
5 3,18-3,09 (4H, m), 3,06 (6H, s), 2,65-2,52 (6H, m), 2,47-2,35 (2H, m), 1,98 (4H, s),
1,71-1,58 (2H, m).

Пример 10

Диметиламид 2-[5-(4-карбамоилметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-
7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



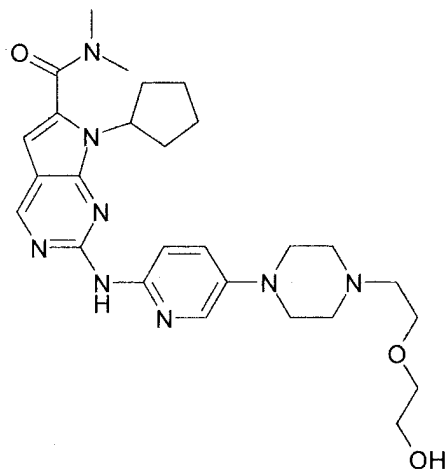
10

Путем повторения методик, описанных в примере 5, из гидрохлорида
диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-
пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,212 ммоль)
получают диметиламид 2-[5-(4-карбамоилметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-
15 иламино]-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты
(66 мг, 63%) в виде почти белого твердого вещества [после хроматографии на
SiO₂ при элюировании смесью 0-10% (2М NH₃ в метаноле)/дихлорметан]. МС
(ИЭР) m/z 492,3 (M+H)⁺ (методика В).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,22 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,99
20 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,25-7,17 (1H, m), 7,17-7,10 (1H, m), 6,59 (1H, s), 4,77-4,70
(1H, m), 3,17 (4H, t), 3,06 (6H, s), 2,94 (2H, s), 2,61 (4H, t), 2,44 (2H, s), 1,98 (4H,
s), 1,65 (2H, d).

Пример 33

Диметиламид 7-циклопентил-2-(5-{4-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]пиперазин-
25 1-ил}пиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



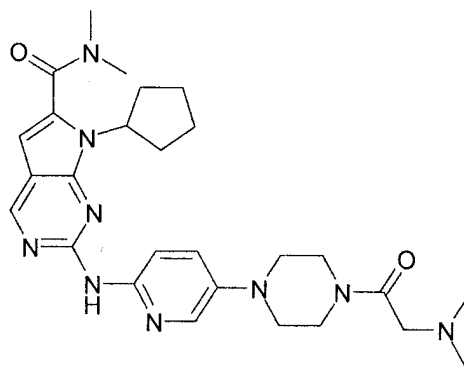
При перемешивании к раствору трет-бутилдиметилхлорсилана (50 мас.%
раствор в толуоле, 8,38 мл, 24,08 ммоль) и имидазола (1,78 г, 26,09 ммоль) в
ДМФ (10 мл) при 0°C по каплям добавляют 2-(2-хлорэтокси)этанол (2,13 мл,
5 20,07 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч,
затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение еще 17 ч.
Реакционную смесь подвергают распределению между диэтиловым эфиром и
рассолом. Затем объединенные органические вещества сушат (MgSO₄),
фильтруют и концентрируют при пониженном давлении и получают продукт (76
10 мг, 0,318 ммоль), который непосредственно используют без дополнительной
очистки.

Путем повторения методик, описанных в примере 5, из гидрохлорида
диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-
пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,212 ммоль)
15 получают диметиламид 7-циклопентил-2-(5-{4-[2-(2-
гидроксиэтокси)этил]пиперазин-1-ил}пиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-
d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде почти белого твердого вещества (13
мг, 12%). МС (ИЭР) m/z 523,5 (M+H)⁺ (методика D).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 9,22 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,99
20 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 6,60 (1H, s), 4,79-4,68 (1H, m), 4,61 (1H, t), 3,57 (2H, t), 3,50
(2H, q), 3,44 (2H, t), 3,15-3,09 (4H, m), 3,06 (6H, s), 2,60 (4H, t), 2,54 (2H, t), 2,48-
2,37 (2H, m), 2,05-1,91 (4H, m), 1,71-1,59 (2H, m).

Пример 88

Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-диметиламиноацетил)пиперазин-1-
25 ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

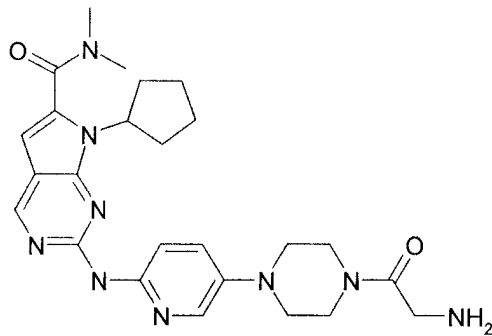


К раствору гидрохлорида диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (80 мг, 0,170 ммоль), N,N-диметилглицина (18 мг, 0,170 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,089 мл, 0,509 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляют ТВТУ ((О-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторборат) (55 мг, 0,170 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляют метанол (0,5 мл) и реакционную смесь очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиентный режим, 0-10% 2М NH₃ в метаноле/дихлорметан) и получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-диметиламиноацетил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты, который дополнительно очищают путем растирания с ацетонитрилом и получают в виде почти белого твердого вещества (69 мг, 78%). МС (ИЭР) m/z 520,4 (M+H)⁺ (методика D).

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,75 (1H, s), 8,28-8,21 (1H, m), 8,01 (1H, d), 7,61-7,55 (1H, m), 6,65 (1H, s), 4,83-4,75 (1H, m), 4,22 (2H, s), 3,84 (2H, t), 3,64 (2H, t), 3,28-3,21 (4H, m), 3,18 (6H, s), 2,92 (6H, s), 2,60-2,50 (2H, m), 2,16-2,02 (4H, m), 1,80-1,70 (2H, m).

Пример 12

Диметиламид 2-{5-[4-(2-аминоацетил)пиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



Путем повторения методик, описанных в примере 88, из гидрохлорида
диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-
пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (150 мг, 0,318 ммоль) и N-
5 ВОС-глицина (56 мг, 0,318 ммоль) получают неочищенный продукт, который
очищают с помощью хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 0-7%
метанол/дихлорметан и получают трет-бутиловый эфир (2-{4-[6-(7-циклопентил-
6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-пиридин-3-ил]-
пиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)карбаминовой кислоты, который используют на
10 следующей стадии без обработки.

По общей методике А из трет-бутилового эфира (2-{4-[6-(7-циклопентил-6-
диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-пиридин-3-ил]-
пиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)карбаминовой кислоты получают диметиламид 2-
{5-[4-(2-аминоацетил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7-циклопентил-7Н-
15 пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде бледно-желтого
твердого вещества (96 мг, 61%) [после очистки с помощью хроматографии на
SiO₂ при элюировании смесью 0-10% (2М NH₃ в метаноле)/дихлорметан]. МС
(ИЭР) m/z 492,3 (M+H)⁺ (методика В).

¹Н ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,73 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,55
20 (1H, dd), 6,64 (1H, s), 4,82-4,73 (1H, m), 3,97 (2H, s), 3,88-3,78 (2H, m), 3,65 (2H,
t), 3,28-3,19 (4H, m), 3,17 (6H, s), 2,55 (2H, d), 2,09 (4H, m), 1,82-1,69 (2H, m).

Бензиламиновые аналоги

Общая методика В (восстановительное аминирование с использованием
Na(OAc)₃BH)

25 Диметиламид 7-циклопентил-2-(5-формилпиридин-2-иламино)-7Н-
пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (1 мол. экв.), амин (1,1 мол.
экв.) растворяют в дихлорметане (~ 30 объемов) и перемешивают до получения
прозрачного раствора (в случаях, если источником амина является его

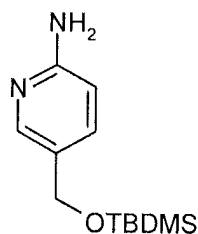
гидрохлорид, добавляют 1 мол. экв. Et₃N). При необходимости для облегчения растворения и образования имина добавляют MeOH и/или 1 каплю уксусной кислоты. Затем к смеси добавляют Na(OAc)₃BH (1,5-2 мол. экв.) и перемешивание продолжают при КТ (комнатная температура) в течение еще 16 ч. Реакцию останавливают водным раствором NaHCO₃ и продукт экстрагируют дихлорметаном, этилацетатом или смесью CHCl₃/i-PrOH (2:1). Объединенные органические фракции сушат (Na₂SO₄ или MgSO₄) фильтруют и растворитель выпаривают. Неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на SiO₂.

10 Общая методика С (восстановительное аминирование с использованием NaCNBH₃ или NaBH₄)

Диметиламид 7-циклопентил-2-(5-формилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (1 мол. экв.) и амин (1-2 мол. экв.) растворяют в смеси дихлорэтан/ТГФ (3:1) или в смеси MeOH/дихлорметан (40 объемов). Смесь перемешивают при 20-40°C в течение 16 ч, затем охлаждают до 0°C, затем добавляют NaCNBH₃ или NaBH₄(1,5-2 мол. экв.) и смесь перемешивают при КТ в течение 5 ч. При необходимости для облегчения протекания реакции добавляют дополнительное количество MeOH и/или уксусной кислоты. Затем реакцию останавливают водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и продукт экстрагируют диэтиловым эфиром, дихлорметаном или смесью CHCl₃/iPrOH (1:1). Объединенные органические вещества сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на SiO₂.

Пример С

25 5-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)пиридин-2-иламин



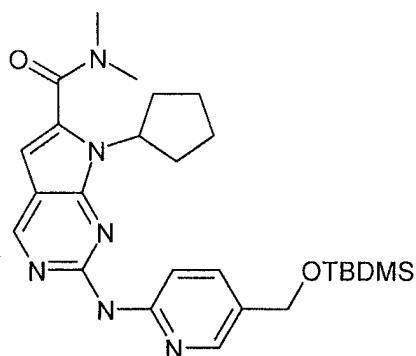
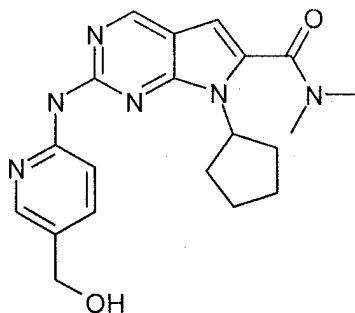
К раствору (6-хлор-3-пиридинил)метанола (12,5 г, 87 ммоль) и имидазола (7,2 г, 105 ммоль) в ТГФ (120 мл) добавляют раствор TBDMSCl (трет-бутилдиметилсилилхлорид) (15,8 г, 105 ммоль) в ТГФ (60 мл). Смесь перемешивают при КТ в течение 5 ч и затем концентрируют в вакууме до

объема, равного 1/4 исходного. Затем взвесь подвергают распределению между водой (60 мл) и EtOAc (60 мл). Органический слой один раз промывают водой, один раз 5% раствором KH_2PO_4 , один раз насыщенным раствором NaHCO_3 и в заключение один раз рассолом. Затем его сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают в вакууме и получают 5-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-2-хлорпиридин в виде бесцветной жидкости (22,4 г, 83%). МС (ИЭР) m/z 258,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

5- (трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)-2-хлорпиридин (5,58 г, 21,6 ммоль), БИНАФ (0,4 г, 0,64 ммоль) и бензофенонимин (4,7 г, 25,9 ммоль) растворяют в толуоле (50 мл) и раствор дегазируют азотом. Добавляют трет-бутоксид натрия (2,91 г, 30,3 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,2 г, 0,22 ммоль) и раствор повторно дегазируют. Смесь нагревают при 80°C в течение 6 ч и затем ей дают охладиться до КТ. Смесь разбавляют в 4 раза с помощью Et_2O и затем раствор фильтруют. Выпаривание растворителя в вакууме дает неочищенный бензгидриден-[5-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-пиридин-2-ил]-амин. Этот продукт растворяют в MeOH (50 мл) и гидроксиламине (2,85 мл 50% водного раствора, 46,5 ммоль) и раствор перемешивают при КТ в течение 16 ч. Смесь концентрируют в вакууме и затем остаток растворяют в Et_2O (50 мл) и фильтруют. Фильтрат промывают рассолом, сушат (MgSO_4) и затем растворитель выпаривают в вакууме. Неочищенное красное масло очищают с помощью хроматографии на SiO_2 (градиентный режим, от смеси петролейный эфир:EtOAc=8:1 до 100% EtOAc) и получают оранжевое масло, которое кристаллизуется при растирании с гексаном. В заключение растворитель удаляют в вакууме и получают 5-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-пиридин-2-иламин в виде оранжевого твердого вещества (2,9 г, 56,1%). МС (ИЭР) m/z 239,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Пример 108

Диметиламид 7-циклопентил-2-(5-гидроксиметилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



По методике Бухвальда В из 5-(трет-

бутилдиметилсиланилоксиметил)пиридин-2-иламина (0,980 г, 4,098 ммоль) и

5 диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-

карбоновой кислоты получают диметиламид 2-[5-(трет-

бутилдиметилсиланилоксиметил)-пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-7Н-

пирроло[2,3d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (1,136 г, 84%) [после

хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 0-5% MeOH/дихлорметан). МС

10 (ИЭР) m/z 495,3 (M+H)⁺

Диметиламид 2-[5-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пиридин-2-

иламино]-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

(0,1 г, 0,202 ммоль) растворяют в сухом ТГФ (1 мл). По каплям добавляют ТБАФ

(1М раствор в ТГФ) (0,303 мл, 0,303 ммоль), затем смесь перемешивают при КТ

15 в течение 16 ч. Затем растворитель выпаривают и неочищенный продукт

очищают с помощью хроматографии на SiO₂ (при элюировании смесью 0-10%

MeOH/дихлорметан) и получают диметиламид 7-циклопентил-2-(5-

гидроксиметилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой

кислоты (60 мг, 78%). МС (ИЭР) m/z 381,2 (M+H)⁺ (методика В).

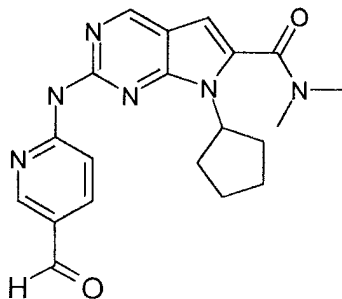
20 ¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,45 (1H, d), 8,25 (1H, d), 7,82

(1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,81-4,75 (1H, m), 4,62 (2H, s), 3,18 (6H, s), 2,65-2,53 (2H,

m), 2,11 (4H, d), 1,84-1,72 (2H, m).

Пример 107

Диметиламид 7-циклопентил-2-(5-формилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



5 Методика с использованием MnO_2

Диметиламид 7-циклопентил-2-(5-гидроксиметилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (4,49 г, 11,8 ммоль) растворяют в дихлорметане (175 мл) и метаноле (75 мл). При постоянном перемешивании в течение 48 ч 4 порциями добавляют активированный MnO_2 85% (51,1 г, 503 ммоль). Еще через 16 ч смесь фильтруют. Фильтрат нагревают при $38^\circ C$ и 2 порциями в течение 5 ч добавляют дополнительное количество MnO_2 (24 г, 236 ммоль). После перемешивания в течение еще 12 ч смесь охлаждают и фильтруют. Концентрирование в вакууме дает твердое вещество, которое растирают с MeOH (10 мл) и получают диметиламид 7-циклопентил-2-(5-формилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (3,8 г, 85%). МС (ИЭР) m/z 379,2 ($M+H$)⁺ (методика В).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 10,47 (1H, s), 9,94 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,82 (1H, d), 8,49 (1H, d), 8,18 (1H, dd), 6,69 (1H, s), 4,83-4,73 (1H, m), 3,06 (6H, s), 2,48-2,38 (2H, m), 2,02 (4H, s), 1,68 (2H, d).

20 Методика с использованием перйодинана Десса-Мартина

Суспензию перйодинана Десса-Мартина (0,435 г, 1,06 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и трет-BuOH (0,1 мл) перемешивают при КТ в течение 15 мин. К этой смеси в течение 5 мин добавляют раствор диметиламида 7-циклопентил-2-(5-гидроксиметил- пиридин-2-иламино)-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (0,3 г, 0,79 ммоль) в смеси дихлорметан:ТГФ (5 мл:7 мл). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч, затем добавляют эфир (50 мл) и NaOH 1М (25 мл). Смесь энергично перемешивают в течение 10 мин и затем фазы разделяют. Водный слой

5 подвергают обратной экстракции эфиром (25 мл). Объединенные органические фракции промывают водой, рассолом, сушат ($MgSO_4$) фильтруют и растворитель выпаривают и получают диметиламид 7-циклопентил-2-(5-формилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (0,244 г, 82%).

Пример 75

Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-илметил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

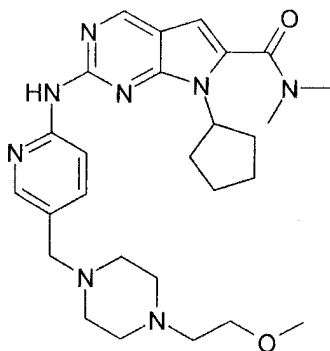
10 По общей методике В из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-формилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (150 мг, 0,396 ммоль) и трет-бутил-(2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (93 мг, 0,436 ммоль) получают трет-бутиловый эфир (2S,6R)-4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-
15 пиридин-3-илметил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты (170 мг, 74%) [после хроматографии на SiO_2 при элюировании смесью 0-10% MeOH/дихлорметан]. МС (ИЭР) m/z 577,3 ($M+H$)⁺

20 По общей методике А из трет-бутилового эфира (2S,6R)-4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-пиридин-3-илметил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты (170 мг, 0,295 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-илметил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-
25 d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (128 мг, 91%) [после хроматографии на SiO_2 при элюировании смесью 0-10% (2M NH_3 в MeOH)/ДХМ]. МС (ИЭР) m/z 477,3 ($M+H$)⁺ (методика В).

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,78 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 6,66 (1H, s), 4,83-4,75 (1H, m), 3,61 (2H, s), 3,30-3,21 (2H, m), 3,18 (6H, s), 3,01 (2H, d), 2,65-2,52 (2H, m), 2,11 (4H, d), 1,98 (2H, t), 1,84-1,71 (2H, m), 1,24 (6H, d).

30 Пример 77

Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-илметил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

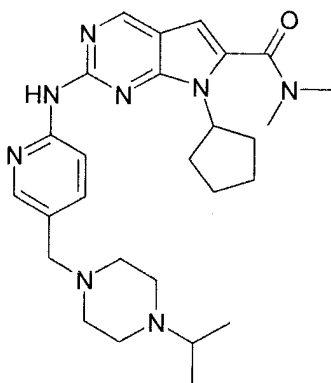


По общей методике В из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-
формилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой
кислоты (100 мг, 0,264 ммоль) и 1-(2-метоксиэтил)пиперазина (42 мг, 0,291
5 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-метоксиэтил)-
пиперазин-1-илметил]-пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-
карбоновой кислоты (100 мг, 71%) [после хроматографии на SiO₂ при
элюировании смесью 0-10% (2М NH₃ в MeOH)/дихлорметан]. МС (ИЭР) m/z
507,3 (M+H)⁺ (методика А).

10 ¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,21 (1H, d), 7,80
(1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,74 (1H, m), 3,61-3,47 (4H, m), 3,35 (3H, s), 3,18 (6H,
s), 2,81-2,41 (12H, m), 2,11 (4H, d), 1,77 (2H, d).

Пример 62

15 Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-изопропилпиперазин-1-
илметил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой
кислоты



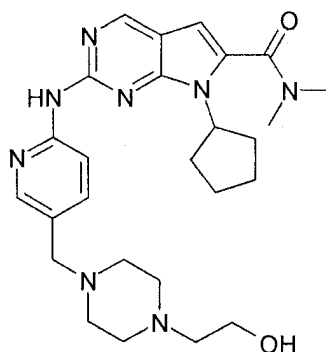
20 По общей методике В из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-
формилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой
кислоты (150 мг, 0,396 ммоль) и N-изопропилпиперазина (56 мг, 0,436 ммоль)
получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-изопропилпиперазин-1-илметил)-

пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (103 мг, 53%) [после хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 0-10% (2М NH₃ в MeOH)/дихлорметан]. МС (ИЭР) m/z 491,3 (M+H)⁺ (методика А).

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,78 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,84-4,77 (1H, m), 3,56 (2H, s), 3,33-3,28 (1H, m), 3,18 (6H, s), 2,78-2,49 (10H, m), 2,11 (4H, d), 1,78 (2H, d), 1,11 (6H, d).

Пример 85

Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-илметил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

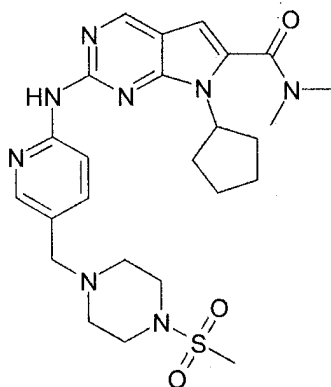


По общей методике В из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-формилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (150 мг, 0,396 ммоль) и N-(2-гидроксиэтил)пиперазина (57 мг, 0,436 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-илметил]-пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде почти белого твердого вещества (78 мг, 40%) [после хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 0-10% (2М NH₃ в MeOH)/ДХМ]. МС (ИЭР) m/z 493,3 (M+H)⁺ (методика А).

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,21 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,74 (1H, m), 3,69 (2H, t), 3,55 (2H, s), 3,18 (6H, s), 2,73-2,47 (12H, m), 2,11 (4H, d), 1,78 (2H, d).

Пример 34

Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-метансульфонилпиперазин-1-илметил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

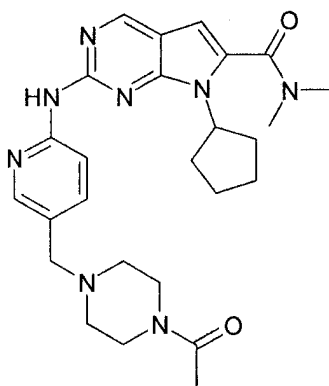


По общей методике В из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-
формилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой
кислоты (150 мг, 0,396 ммоль) и 1-метансульфонилпиперазина (72 мг, 0,436
5 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-
метансульфонилпиперазин-1-илметил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-
d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде почти белого твердого вещества (97
мг, 46%) [после хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 0-10% (2М
NH₃ в MeOH)/ДХМ]. МС (ИЭР) m/z 527,2 (M+H)⁺ (методика А).

10 ¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,80
(1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,80-4,75 (1H, m), 3,60 (2H, s), 3,30-3,25 (4H, m), 3,18 (6H,
s), 2,86 (3H, s), 2,66-2,54 (6H, m), 2,11 (4H, d), 1,83-1,72 (2H, m).

Пример 61

15 Диметиламид 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-илметил)пиридин-2-иламино]-7-
циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



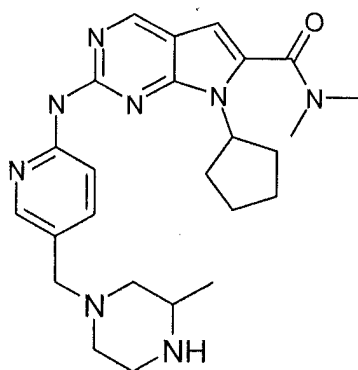
20 По общей методике В из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-
формилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой
кислоты (200 мг, 0,528 ммоль) и 1-ацетилпиперазина (75 мг, 0,581 ммоль)
получают диметиламид 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-илметил)-пиридин-2-

иламино]-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде почти белого твердого вещества (96 мг, 37%) [после хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 0-10% (2М NH₃ в MeOH)/дихлорметан]. МС (ИЭР) m/z 491,2 (M+H)⁺ (методика А).

5 ¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,84-4,74 (1H, m), 3,63 (2H, t), 3,57 (4H, d), 3,18 (6H, s), 2,65-2,44 (6H, m), 2,19-2,03 (7H, m), 1,78 (2H, d).

Пример 54

10 Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3-метилпиперазин-1-илметил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



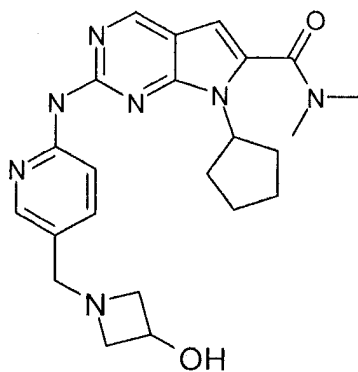
15 По общей методике С из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-формилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (0,298 г, 0,788 ммоль) и трет-бутилового эфира 2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты (0,316 г, 1,58 ммоль) получают трет-бутиловый эфир 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-пиридин-3-илметил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты в виде желтоватого масла (0,341 г, 77%) [после очистки с помощью хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 2-6% MeOH/ДХМ]. МС (ИЭР) m/z 563,3 (M+H)⁺

20 По общей методике А из трет-бутилового эфира 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-пиридин-3-илметил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты (0,341 г, 0,606 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3-метилпиперазин-1-илметил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой
25 кислоты в виде белого твердого вещества (70 мг, 25%) [после хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 0-10% (2М NH₃ в MeOH)/дихлорметан]. МС (ИЭР) m/z 463,3 (M+H)⁺ (методика В).

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,42 (1H, d), 8,21 (1H, s), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,82-4,73 (1H, m), 3,54 (2H, s), 3,18 (6H, s), 3,04-2,94 (1H, m), 2,94-2,76 (4H, m), 2,67-2,51 (2H, m), 2,20-2,01 (5H, m), 1,85-1,73 (3H, m), 1,08 (3H, d).

5 Пример 10А

Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3-гидроксиазетидин-1-илметил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

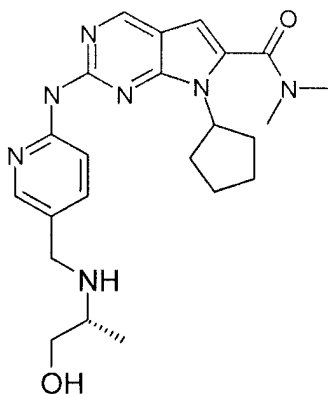


10 По общей методике В из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-формилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты и 3-гидроксиазетидинийхлорида (73 мг, 0,667 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3-гидроксиазетидин-1-илметил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде светло-желтого твердого вещества (0,131 г, 47%) [после хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 0-5% (2М NH₃ в MeOH)/ДХМ]. МС (ИЭР) m/z 436,2 (M+H)⁺ (методика В).

20 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,78 (1H, s), 8,59-8,41 (2H, m), 8,23 (1H, d), 7,65 (1H, dd), 6,47 (1H, s), 4,88-4,72 (1H, m), 4,55-4,42 (1H, m), 3,84-3,42 (4H, m), 3,17 (6H, s), 3,02 (2H, t), 2,68-2,53 (2H, m), 2,07 (4H, d), 1,73 (2H, d).

Пример 66

Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[(R)-2-гидрокси-1-метилэтиламино)метил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

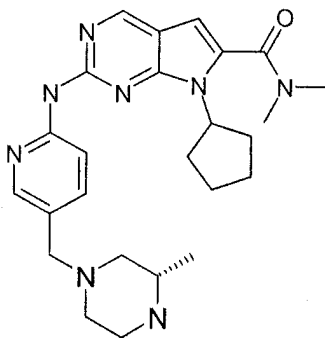


По общей методике С из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-формилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (50 мг, 0,132 ммоль) и (R)-2-аминопропан-1-ола (20 мг, 0,264 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[[((R)-2-гидрокси-1-метилэтиламино)-метил]-пиридин-2-иламино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (36 мг, 62%). МС (ИЭР) m/z 438,3 (M+H)⁺ (методика В).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,75 (1H, s), 8,47 (1H, d), 8,28 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 6,47 (1H, s), 4,88-4,77 (1H, m), 3,90 (1H, d), 3,77 (1H, d), 3,67 (1H, dd), 3,36 (1H, dd), 3,18 (6H, s), 2,98-2,88 (1H, m), 2,67-2,53 (2H, m), 2,10 (4H, d), 1,75 (2H, d), 1,16 (3H, d).

Пример 55

Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-((S)-3-метилпиперазин-1-илметил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



По общей методике С из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-формилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (3,8 г, 10,05 ммоль) и трет-бутилового эфира (S)-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты (5,03 г, 25,13 ммоль) получают трет-бутиловый эфир (S)-4-

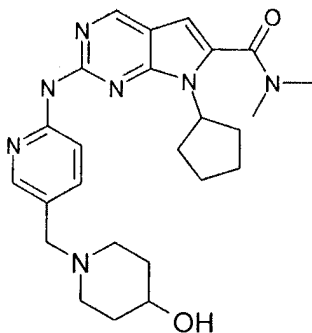
[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-пиридин-3-илметил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (2,45 г, 45%) [после хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 50% EtOAc/петролейный эфир]. МС (ИЭР) m/z 563,3 (M+H)⁺

По общей методике А из трет-бутилового эфира (S)-4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-илметил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты (2,45 г, 4,35 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-((S)-3-метилпиперазин-1-илметил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (1,3 г, 65%) [после хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 5% (2,0М NH₃ в MeOH)/дихлорметан]. МС (ИЭР) m/z 463,3 (M+H)⁺ (методика А).

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,42 (1H, d), 8,21 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,72 (1H, m), 3,54 (2H, s), 3,18 (6H, s), 3,03-2,92 (1H, m), 2,92-2,77 (4H, m), 2,67-2,51 (2H, m), 2,20-2,01 (5H, m), 1,86-1,70 (3H, m), 1,07 (3H, d).

Пример 76

Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-гидроксипиперидин-1-илметил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



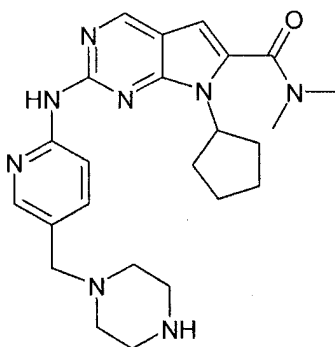
По общей методике В из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-формилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (0,2 г, 0,529 ммоль) и пиперидин-4-ола (56 мг, 0,556 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-гидроксипиперидин-1-илметил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (25 мг, 10%) [после очистки с помощью препаративной ЖХМС и последующей очистки с помощью хроматографии на SiO₂ при

элюирования смесью 0-7% (2 н. NH₃ в MeOH/EtOAc). МС (ИЭР) m/z 464,3 (M+H)⁺ (методика В).

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,42 (1H, d), 8,20 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,72 (1H, m), 3,72-3,60 (1H, m), 3,54 (2H, s), 3,18 (6H, s), 2,83 (2H, d), 2,67-2,50 (2H, m), 2,24 (2H, t), 2,11 (4H, d), 1,89 (2H, d), 1,77 (2H, d), 1,69-1,51 (2H, m).

Пример 42

Диметиламид 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илметилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



10

По общей методике В из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-формилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (0,35 г, 0,926 ммоль) и трет-бутилового эфира пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,19 г, 1,02 ммоль) получают трет-бутиловый эфир 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-пиридин-3-илметил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (0,333 г, 60%). Вещество используют на следующей стадии без обработки. МС (ИЭР) m/z 549,3 (M+H)⁺

15

20

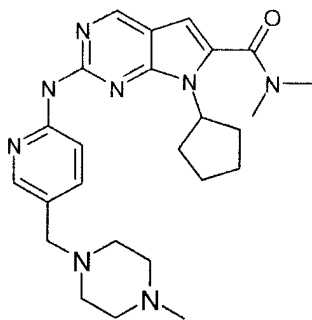
По общей методике А из трет-бутилового эфира 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-илметил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,333 г, 0,607 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илметилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде белого порошкообразного вещества (135 мг, 50%) [после обработки с помощью DOWEX 550А и последующей очистки с помощью хроматографии на SiO₂, при элюировании смесью 0-12% (2 н. NH₃ в MeOH)/дихлорметан]. МС (ИЭР) m/z 449,4 (M+H)⁺ (методика D).

25

^1H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,78 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,21 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,72 (1H, m), 3,54 (2H, s), 3,18 (6H, s), 2,88 (4H, t), 2,79-2,35 (6H, m), 2,11 (4H, d), 1,78 (2H, d).

Пример 43

5 Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-метилпиперазин-1-илметил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

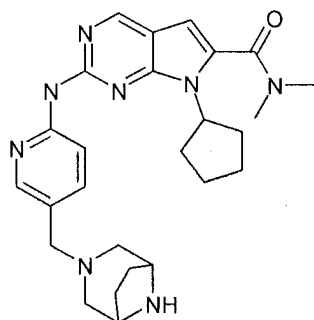


По общей методике В из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-
формилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой
10 кислоты (0,2 г, 0,529 ммоль) и N-метилпиперазина (58 мг, 0,582 ммоль)
получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-метилпиперазин-1-
илметил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой
кислоты в виде почти белого твердого вещества (0,144 г, 60%) [после очистки с
помощью хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 2-5% (2 н. NH₃ в
15 MeOH)/дихлорметан]. МС (ИЭР) m/z 463,3 (M+H)⁺ (методика В).

^1H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,78 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,21 (1H, s), 7,79 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,72 (1H, m), 3,56 (2H, s), 3,18 (6H, s), 2,98-2,35 (10H, m), 2,30 (3H, s), 2,11 (4H, d), 1,78 (2H, d).

Пример 73

20 Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3,8-диазабисцикло[3.2.1]окт-3-илметил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



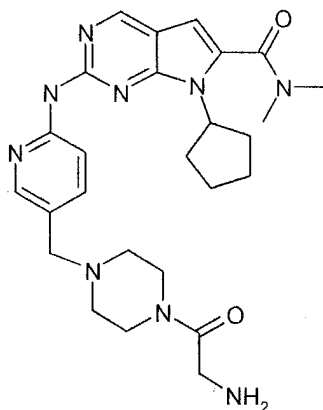
По общей методике В из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-формилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (0,153 г, 0,405 ммоль) и трет-бутилового эфира 3,8-диазабicyclo[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты (95 мг, 0,445 ммоль) получают трет-бутиловый эфир 3-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-илметил]-3,8-диазабicyclo[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты в виде почти белого твердого вещества (0,186 г, 80%) [после очистки с помощью хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 0-5% MeOH/EtOAc]. МС (ИЭР) m/z 575,3 (M+H)⁺

По общей методике А из трет-бутилового эфира 3-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-илметил]-3,8-диазабicyclo[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты (0,186 г, 0,324 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3,8-диазабicyclo[3.2.1]октан-3-илметил)-пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (0,105 г, 68%) [после очистки с помощью хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 0-5% (2M NH₃ в MeOH)/дихлорметан]. МС (ИЭР) m/z 475,3 (M+H)⁺ (методика В).

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,18 (1H, s), 7,76 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,72 (1H, m), 3,49 (2H, s), 3,42 (2H, s), 3,18 (6H, s), 2,68 (2H, dd), 2,64-2,50 (2H, m), 2,29 (2H, d), 2,23-2,01 (4H, m), 2,01-1,85 (2H, m), 1,77 (4H, d).

Пример 65

Диметиламид 2-{5-[4-(2-Аминоацетил)пиперазин-1-илметил]пиридин-2-иламино}-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

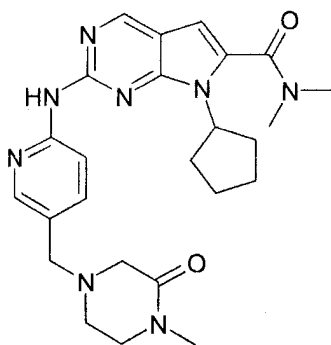


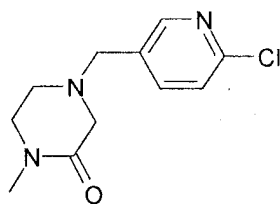
Путем повторения методик, описанных в примере 12, из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илметилпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (0,108 г, 0,241 ммоль) и трет-бутоксикарбониламинокарбоновой кислоты (42 мг, 0,241 ммоль) получают диметиламид 2-{5-[4-(2-аминоацетил)-пиперазин-1-илметил]-пиридин-2-иламино}-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (87 мг, 69%). МС (ИЭР) m/z 506,3 (M+H)⁺ (методика В).

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,78 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,22 (1H, s), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,72 (1H, m), 3,71-3,62 (2H, m), 3,58 (2H, s), 3,54-3,39 (4H, m), 3,18 (6H, s), 2,67-2,55 (2H, m), 2,55-2,41 (4H, m), 2,20-2,03 (4H, m), 1,86-1,68 (2H, m).

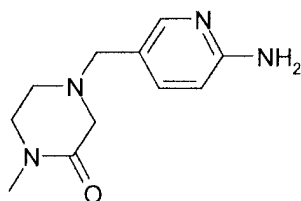
Пример 60

Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-метил-3-оксопиперазин-1-илметил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты





По общей методике В из 6-хлорпиридин-3-карбальдегида (500 мг, 3,532 ммоль) и 1-метилпиперазин-2-онгидрохлорида (559 мг, 3,709 ммоль) получают 4-(6-хлорпиридин-3-илметил)-1-метилпиперазин-2-он (712 мг, 84%) [после хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 0-10% MeOH/дихлорметан].
5 МС (ИЭР) m/z 240,1 (M+H)⁺



Путем повторения методик, описанных в примере С, стадия 2 (за исключением того, что промежуточный бензгидриден экстрагируют с помощью EtOAc), 4-(6-хлорпиридин-3-илметил)-1-метилпиперазин-2-он (712 мг, 2,970 ммоль) получают 4-(6-аминопиридин-3-илметил)-1-метилпиперазин-2-он (31 мг, 28%) [после хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 0-10% (2M NH₃ в MeOH)/дихлорметан]. МС (ИЭР) m/z 221,3 (M+H)⁺
10

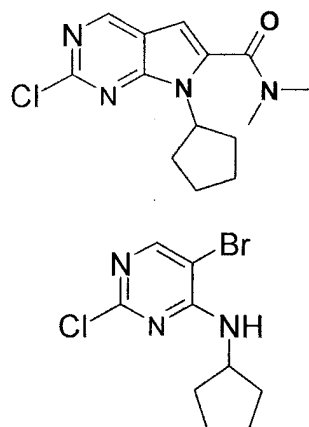
По методике Бухвальда В из 4-(6-аминопиридин-3-илметил)-1-метилпиперазин-2-она (30 мг, 0,136 ммоль) и диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (33 мг, 0,113 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-метил-3-оксопиперазин-1-илметил)-пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (11 мг, 21%) [после хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 1-10% (2M NH₃ в MeOH)/ДХМ]. МС (ИЭР) m/z 477,3 (M+H)⁺ (методика В)
15
20

¹H ЯМР (400 МГц, Me-d₃-OD): 8,78 (1H, s), 8,44 (1H, d), 8,23 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,76 (1H, m), 3,62 (2H, s), 3,40 (2H, t), 3,19-3,15 (8H, m), 2,97 (3H, s), 2,78 (2H, t), 2,64-2,53 (2H, m), 2,11 (4H, d), 1,77 (2H, d).

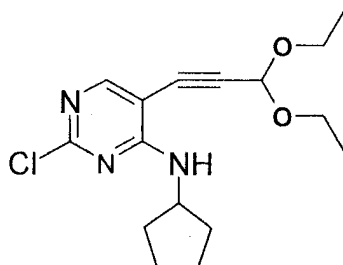
Серия диметилированных амидов

25 Общая методика F

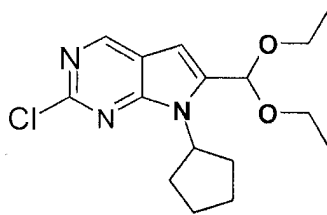
Диметиламид 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



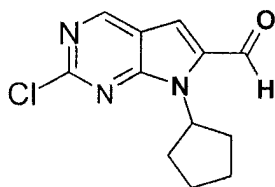
В большую герметизированную пробирку добавляют 5-бром-2,4-
дихлорпиримидин (3 г, 13,2 ммоль) в 100 мл EtOH. Затем к раствору при КТ
5 добавляют циклопентиламин (1,95 мл, 19,75 ммоль) и N,N'-
диизопропилэтиламин (3,36 мл, 19,8 ммоль). Затем раствор перемешивают КТ в
течение ночи. Растворитель выпаривают и неочищенное вещество очищают с
помощью хроматографии на силикагеле (15% этилацетат/85%гексан) и получают
10 (5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-циклопентиламин в виде белого твердого
вещества (3,25 г, 89%). МС (ИЭР) m/z 278,4 (M+H)⁺



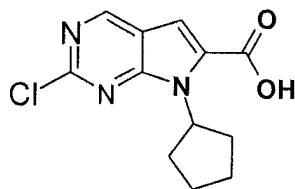
Смесь (5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)циклопентиламина (1 г, 3,6 ммоль),
диэтилацетала пропилового альдегида (550 мг, 4,3 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (252 мг,
0,36 ммоль), CuI (70 мг, 0,36 ммоль), 20 мл Et₃N и 5 мл ДМФ дегазируют и
15 нагревают при 100°C. Через 13 ч растворитель удаляют и вещество пропускают
через колонку с использованием градиентного режима от 5% этилацетата в
гептане до 10% этилацетата в гептане. Продукт концентрируют и получают [2-
хлор-5-(3,3-диэтоксипроп-1-инил)пиримидин-4-ил]циклопентиламин (500 мг,
43%). МС (ИЭР) m/z 324,5 (M+H)⁺



5 К смеси [2-хлор-5-(3,3-диэтоксипроп-1-инил)пиримидин-4-ил]циклопентиламина (5,21 г, 16 ммоль) в ТГФ добавляют 1М тетра-н-бутиламмонийфторид в ТГФ (ТБАФ) (97 мл, 97 ммоль) и нагревают при 65°C в течение 2 ч. Растворитель удаляют и вещество пропускают через колонку с использованием смеси гептан/этилацетат от 5% до 15% и получают 2-хлор-7-циклопентил-6-диэтоксиметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (4,26 г, 82%). МС (ИЭР) m/z 324,5 (M+H)⁺

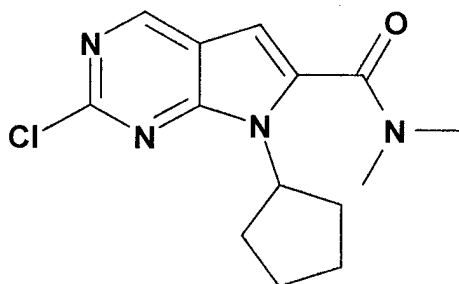


10 К смеси 2-хлор-7-циклопентил-6-диэтоксиметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (4,26 г, 13 ммоль) в диоксане добавляют концентрированную HCl. Через 10 мин реакция завершается, затем к смеси добавляют воду и затем ее экстрагируют этилацетатом. Растворитель удаляют и получают коричневый неочищенный продукт. Вещество пропускают через колонку с использованием смеси гептан/этилацетат (6:4) и получают 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегид (2,69 г, 82%). МС (ИЭР) m/z 350,4 (M+H)⁺



20 К смеси 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегида (2,69 г, 11 ммоль) в ДМФ добавляют оксон (7,2 г, 12 ммоль) и перемешивают в течение 6 ч. После завершения реакции добавляют воду и желтое твердое вещество осаждается и получают 2-хлор-7-циклопентил-7Н-

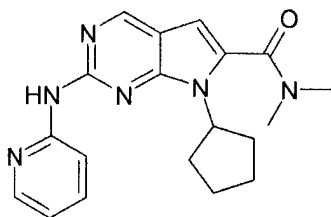
пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновую кислоту (2,69 г, 85%). МС (ИЭР) m/z 266,4 (M+H)⁺



2-Хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновую кислоту
5 (1,07 г, 4,03 ммоль), НВТУ (О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-
тетраметилуронийгексафторфосфат) (1,53 г, 4,03 ммоль) и диизопропилэтиламин
(2 мл, 12,1 ммоль) растворяют в диметилформаиде (20 мл). Добавляют 2 М
раствор диметиламина в этаноле (2,4 мл, 4,8 ммоль) и для завершения
превращения смесь перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь
10 разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным водным раствором
гидрокарбонат натрия, водой, затем рассолом. Органическую фазу сушат
(Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью хроматографии на
силикагеле(этилацетат:гептан) дает диметиламид 2-хлор-7-циклопентил-7Н-
пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (927 мг, 79% выход) МС (ИЭР)
15 m/z 293,1 (M+H)⁺

Пример 1

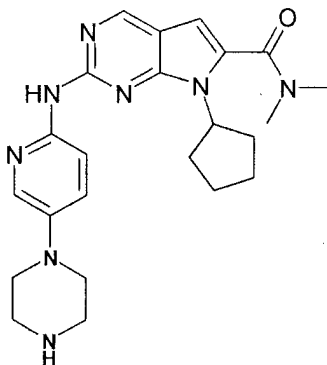
Диметиламид 7-циклопентил-2-(пиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-
d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



20 По методике Бухвальда В из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-
пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,34 ммоль) и
пиридин-2-иламина (64 мг, 0,68 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-
2-(пиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты
(350 мг, 84%). МС (ИЭР) m/z 351,1 (M+H)⁺

25 Пример 74

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



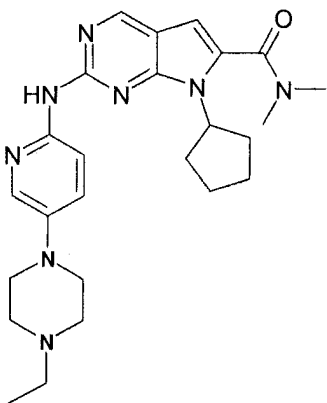
По методике Бухвальда В с последующим использованием общей методики
5 А из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-
карбоновой кислоты (300 мг, 1,02 ммоль) и 5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламина
(314 мг, 1,13 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-
илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (142
мг, 36%). МС (ИЭР) m/z 435,3 ($M+H$)⁺

10 Алкилированные аналоги

Общая методика D

Пример 78

Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-
иламино]-7Н-пирроло[2,3d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



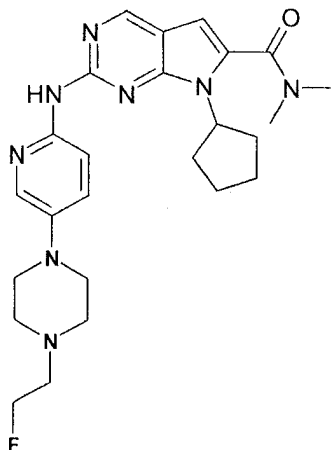
15

К раствору диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-
иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,229
ммоль) в 20 мл ТГФ добавляют карбонат калия (100 мг, 0,689 ммоль), затем
бромэтан (75 мг, 0,687 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 70°C в
20 течение 18 ч. После хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 0-10% (2M

NH₃ в MeOH)/дихлорметан получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (67 мг, 63%). МС (ИЭР) m/z 463,3 (M+H)⁺

Пример 86

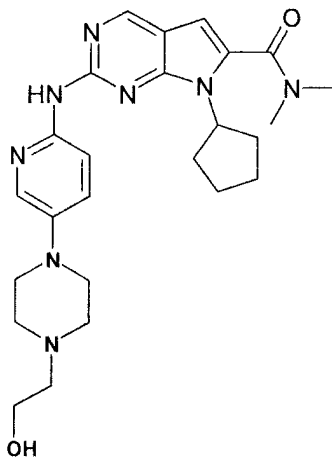
- 5 Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



- 10 По общей методике D из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,229 ммоль) и 1-бром-2-фторэтана (88 мг, 0,687 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (51 мг, 80%). МС (ИЭР) m/z 481,3 (M+H)⁺

Пример 26

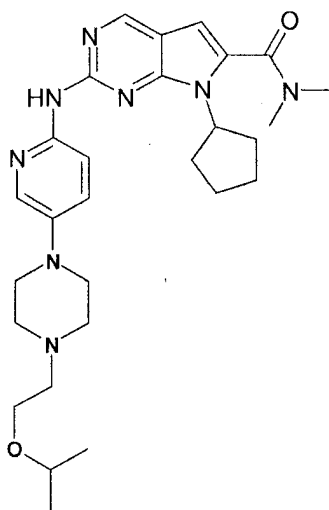
- 15 Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



По общей методике D из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (34 мг, 0,072 ммоль) и 2-бромэтанола (9 мг, 0,216 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гидроксиэтил)-пиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (12 мг, 32%). МС (ИЭР) m/z 479,3 (M+H)⁺

Пример 95

Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-изопропоксиэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



10

По общей методике D из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,229 ммоль) и 2-(2-бромэтоксипропана (200 мг, 0,252 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-изопропоксиэтил)-пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (103 мг, 86%). МС (ИЭР) m/z 521,3 (M+H)⁺

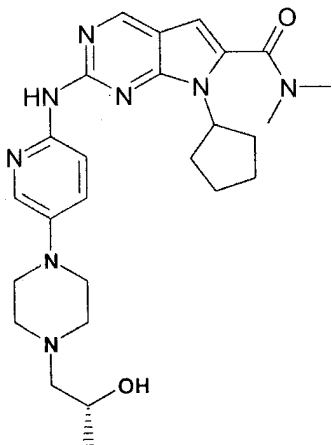
15

Общая методика E

Пример 57

Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-((R)-2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

20

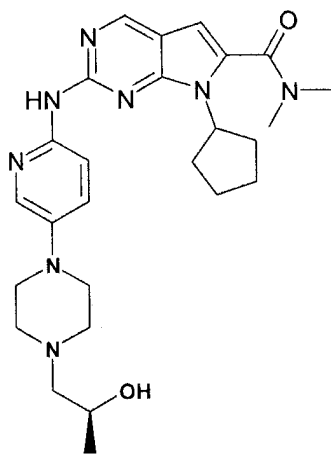


Раствор диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (55 мг, 0,123 ммоль) и (R)-2-метилоксирана (250 мг, 4,3 ммоль) в 5 мл этанола нагревают при 70°C в течение 18 ч. После хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 0-10% (2M NH₃ в MeOH)/дихлорметан получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-((R)-2-гидроксипропил)-пиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (10 мг, 16%). МС (ИЭР) m/z 493,3 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,70 (1H, s), 8,32 (1H, d), 7,96 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,28 (1H, d), 6,45 (1H, s), 5,32 (1H, s), 4,86-4,77 (1H, s), 3,85 (2H, t), 3,44 (2H, t), 3,18 (6H, s), 2,98 (3H, s), 2,62-2,59 (2H, m), 2,11-2,02 (3H, m); 1,74-1,63 (3H, m).

Пример 56

Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-((S)-2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

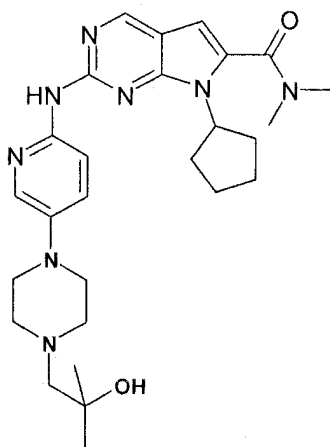


По общей методике Е из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (48

мг, 0,110 ммоль) и (S)-2-метилоксирана (121 мг, 0,22 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-((S)-2-гидроксипропил)-пиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (10 мг, 16%). МС (ИЭР) m/z 493,3 (M+H)⁺

5 Пример 71

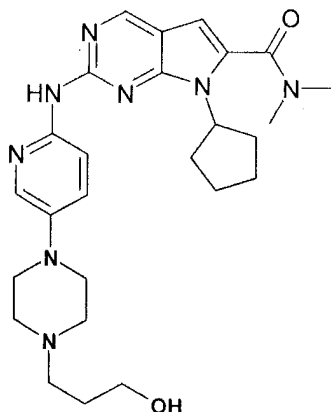
Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



10 По общей методике Е из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (50 мг, 0,115 ммоль) и 2,2-диметилоксирана (72 мг, 0,805 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты
15 (17 мг, 29%). МС (ИЭР) m/z 507,3 (M+H)⁺

Пример 21

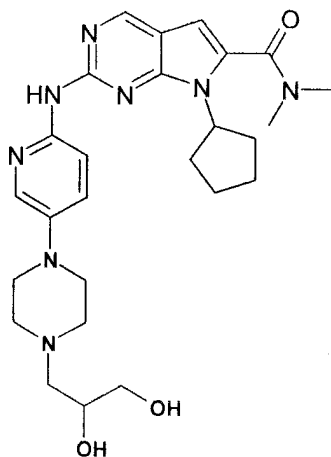
Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(3-гидроксипропил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



По общей методике D из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,229 ммоль) и 3-бромпропан-1-ола (80 мг, 0,574 ммоль) получают
5 диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (55 мг, 50%). МС (ИЭР) m/z 493,3 (M+H)⁺

Пример 44

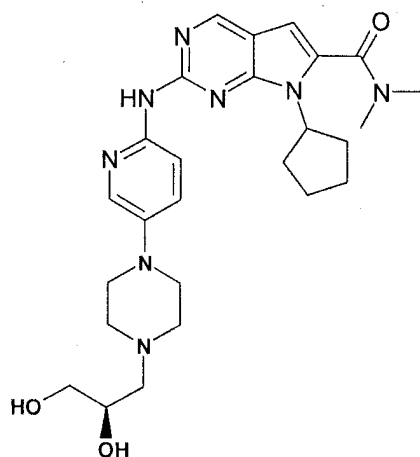
Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(3-гидроксипропил)-пиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты
10



По общей методике D из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,229 ммоль) и 3-бромпропан-1,2-диола (106 мг, 0,687 ммоль) получают
15 диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (29 мг, 24%). МС (ИЭР) m/z 509,3 (M+H)⁺

Пример 46

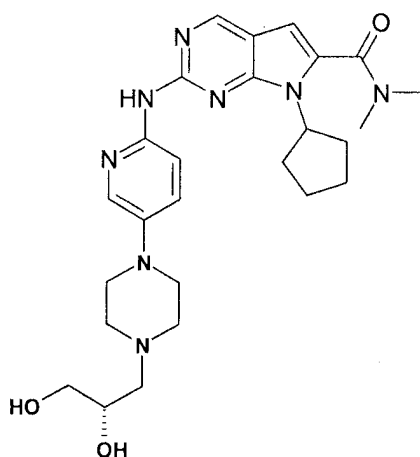
Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-((R)-2,3-дигидроксипропил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



5 По общей методике D из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,230 ммоль) и R-(+)-глицидола (51 мг, 0,691 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-((R)-2,3-дигидроксипропил)-пиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (56 мг, 47%). МС
10 (ИЭР) m/z 509,3 ($M+H$)⁺

Пример 29

Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-((S)-2,3-дигидроксипропил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

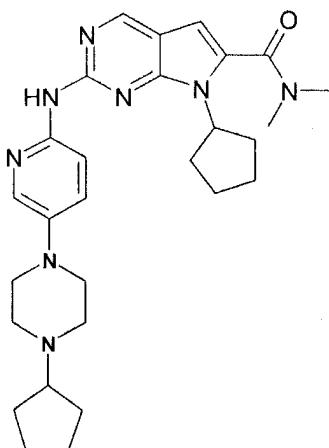


15 По общей методике E из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,230 ммоль) и (S)-(+)-глицидола (51 мг, 0,691 ммоль) получают

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-((S)-2,3-дигидроксипропил)-пиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (60 мг, 50%). МС (ИЭР) m/z 509,3 (M+H)⁺

Пример 79

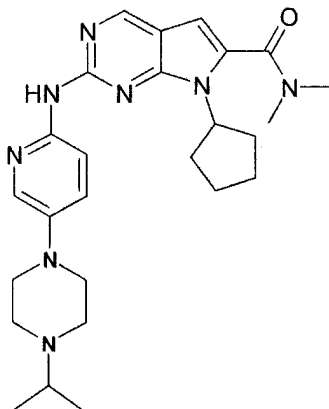
- 5 Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-циклопентилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



- 10 По общей методике D из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,230 ммоль) и бромциклопентана (103 мг, 0,691 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-циклопентилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (85 мг, 71%). МС (ИЭР) m/z 503,3 (M+H)⁺

Пример 63

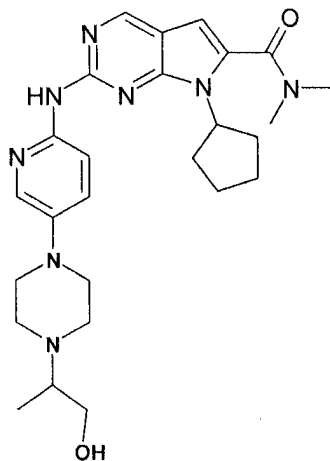
- 15 Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



К раствору диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (30 мг, 0,069 ммоль) в 10 мл дихлорметана добавляют 1 мл ацетона и NaB(OAc)₃H (30 мг, 0,138 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Последующая очистка с помощью препаративной ЖХМС дает диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (20 мг, 61%). МС (ИЭР) m/z 477,3 (M+H)⁺

Пример 36

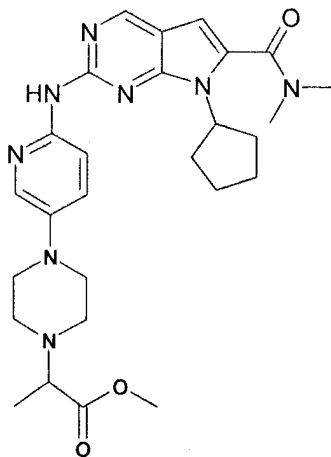
10 Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гидрокси-1-метилэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



По общей методике D из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,230 ммоль) и 2-бромпропан-1-ола (96 мг, 0,690 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гидрокси-1-метилэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (28 мг, 25%). МС (ИЭР) m/z 493,4 (M+H)⁺

Пример 101

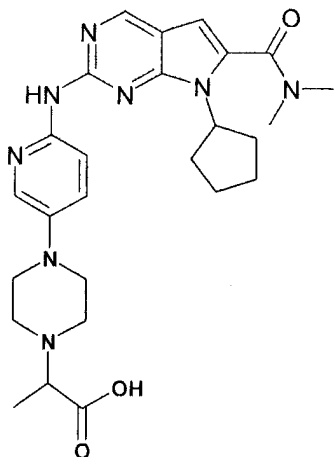
20 Метилвый эфир 2-{4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-ил}пропионой кислоты



По общей методике D из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,230 ммоль) и метилового эфира 2-бромпропионовой кислоты (31 мл, 0,28 ммоль) получают метиловый эфир 2-{4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-пиридин-3-ил]-пиперазин-1-ил}-пропионовой кислоты (46 мг, 39%). МС (ИЭР) m/z 521,4 (M+H)⁺

Пример 103

2-{4-[6-(7-Циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-пиперазин-1-ил}пропионая кислота

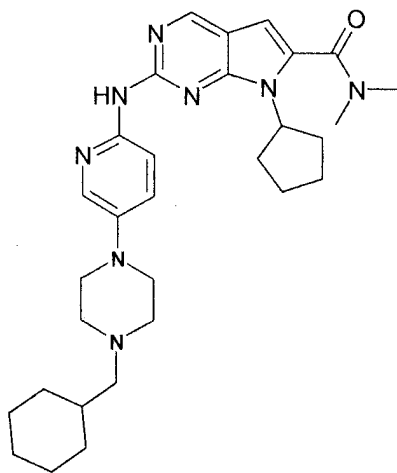


К раствору метилового эфира 2-{4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-ил}пропионовой кислоты (250 мг, 0,48 ммоль) в 10 мл ТГФ добавляют раствор LiOH (19 мг, 48 ммоль) в 10 мл H₂O. После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 ч полученную смесь концентрируют и разбавляют с помощью H₂O и 1 н. раствором HCl значение pH доводят до 6. Смесь промывают дихлорметаном, затем осадившиеся твердые вещества собирают и получают 2-

{4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-ил}пропионовую кислоту (225 мг, 94%). МС (ИЭР) m/z 507,3 (M+H)⁺

Пример 69

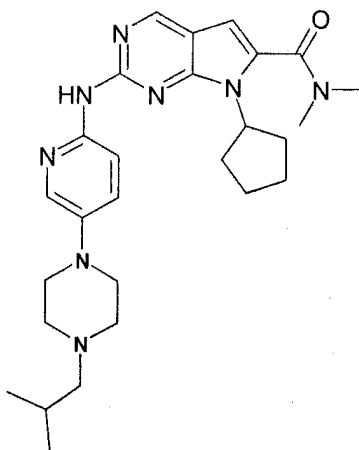
- 5 Диметиламид 2-[5-(4-циклогексилметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



- 10 По общей методике D из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,230 ммоль) и бромметилциклогексана (122 мг, 0,690 ммоль) получают диметиламид 2-[5-(4-циклогексилметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (75 мг, 63%). МС (ИЭР) m/z 531,4 (M+H)⁺

Пример 92

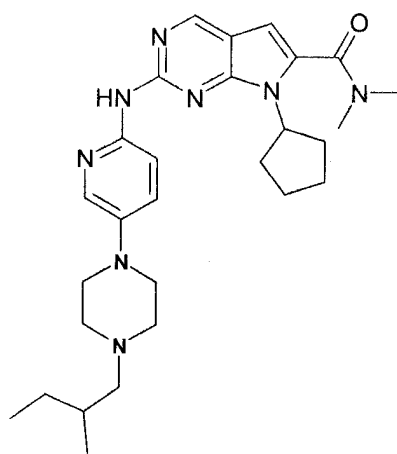
- 15 Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-изобутилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



По общей методике D из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,230 ммоль) и 1-бром-2-метилпропана (94 мг, 0,690 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-изобутилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (45 мг, 41%). МС (ИЭР) m/z 491,3 (M+H)⁺

Пример 99

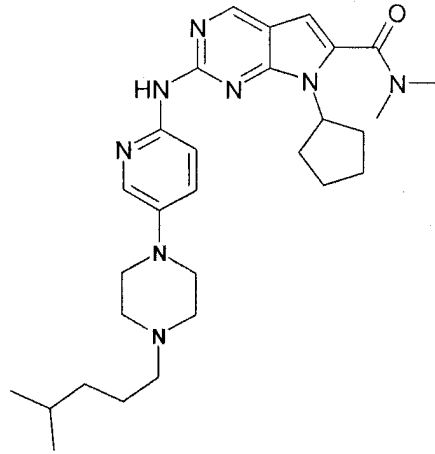
Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-метилбутил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



По общей методике D из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,230 ммоль) и 1-бром-2-метилбутана (103 мг, 0,690 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-метилбутил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (50 мг, 42%). МС (ИЭР) m/z 505,3 (M+H)⁺

Пример 68

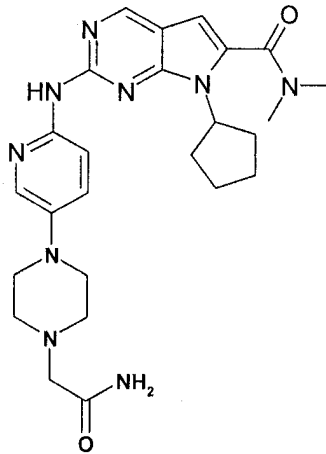
Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(4-метилпентил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



По общей методике D из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,230 ммоль) и 1-бром-4-метилпентана (103 мг, 0,690 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(4-метилпентил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (50 мг, 42%). МС (ИЭР) m/z 519,4 (M+H)⁺

Пример 10

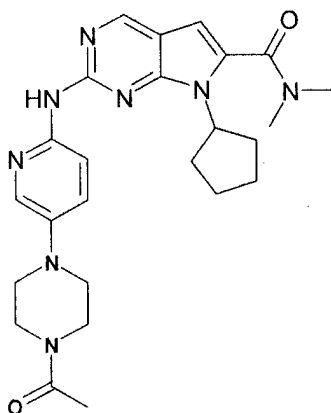
Диметиламид 2-[5-(4-карбамоилметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



По общей методике D из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,230 ммоль) и 2-бромацетамида (95 мг, 0,690 ммоль) получают диметиламид 2-[5-(4-карбамоилметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (50 мг, 45%). МС (ИЭР) m/z 492,4 (M+H)⁺

Пример 7

Диметиламид 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

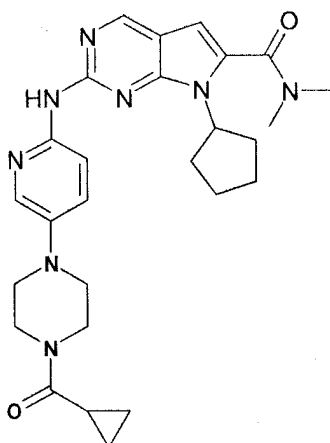


5 Диметиламид 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (30 мг, 0,230 ммоль) растворяют в 5 мл дихлорметана. Добавляют 0,5 мл уксусного ангидрида. Через 10 мин реакция завершается и растирание смеси с ацетонитрилом дает
10 диметиламид 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (30 мг, 91%). МС (ИЭР) m/z 477,3 (M+N)⁺

Общая методика G

Пример 27

15 Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-циклопропанкарбонилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



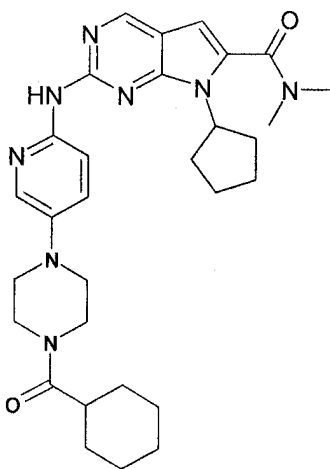
К раствору диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,230 ммоль) и циклопропанкарбонилхлорида (22 мл, 0,690 ммоль) в 5 мл CH_2Cl_2

добавляют раствор Et₃N (64 мл, 0,459 ммоль) и перемешивают при КТ в течение 18 ч. Полученную смесь концентрируют и разбавляют насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические

5 диметиламид 2-[5-(4-карбамоилметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (81 мг, 68%).
МС (ИЭР) m/z 503,3 (M+H)⁺

Пример 23

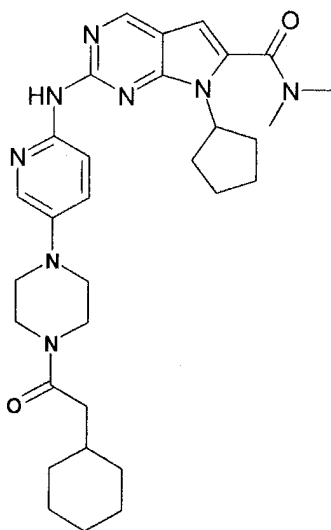
10 Диметиламид 2-[5-(4-циклогексанкарбонилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



15 По общей методике G из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,230 ммоль) и циклогексанкарбонилхлорида (37 мг, 0,690 ммоль) получают диметиламид 2-[5-(4-циклогексанкарбонилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (63 мг, 49%). МС (ИЭР) m/z 545,3 (M+H)⁺

Пример 90

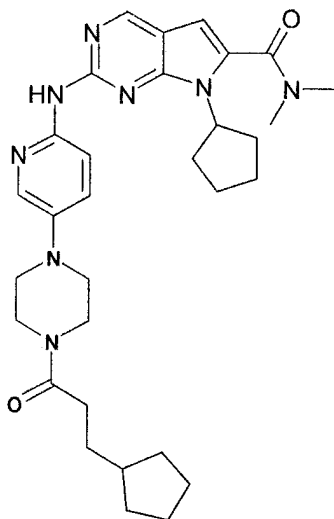
Диметиламид 2-{5-[4-(2-циклогексилацетил)пиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



- 5 По общей методике G из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,230 ммоль) и циклогексилацетилхлорида (39 мл, 0,690 ммоль) получают диметиламид 2-{5-[4-(2-циклогексил ацетил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты
- 10 (61 мг, 47%). МС (ИЭР) m/z 559,4 ($M+H$)⁺

Пример 91

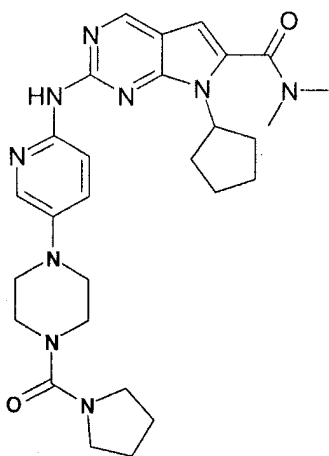
Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(3-циклопентилпропионил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



По общей методике G из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,230 ммоль) и 3-циклопентилпропионилхлорида (39 мл, 0,690 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(3-циклопентилпропионил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (57 мг, 44%). МС (ИЭР) m/z 559,4 (M+H)⁺

Пример 22

Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(пирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



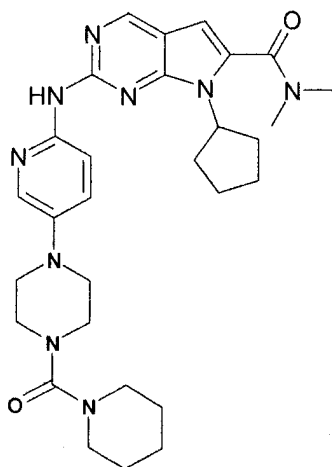
10

По общей методике G из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,230 ммоль) и пирролидин-1-карбонилхлорида (25 мл, 0,690 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(пирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (84 мг, 70%). МС (ИЭР) m/z 532,3 (M+H)⁺

15

Пример 94

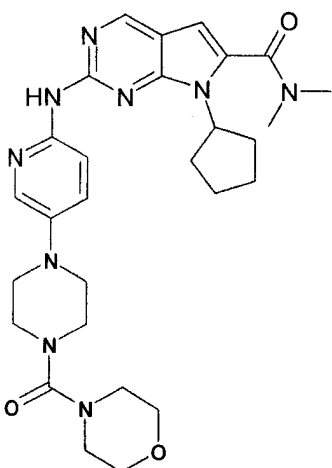
Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(пиперидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



- 5 По общей методике G из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,230 ммоль) и пиперидин-1-карбонилбромида (32 мл, 0,690 ммоль)
- 10 получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(пиперидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (83 мг, 64%). МС (ИЭР) m/z 546,3 (M+N)⁺

Пример 38

Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(морфолин-4-карбонил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

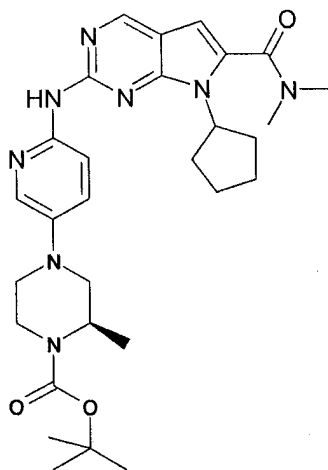


- 15 По общей методике G из диметиламида 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,230 ммоль) и морфолин-4-карбонилхлорида (38 мг, 0,690 ммоль) получают

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(морфолин-4-карбонил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (80 мг, 62%). МС (ИЭР) m/z 548,3 (M+H)⁺

Пример 30

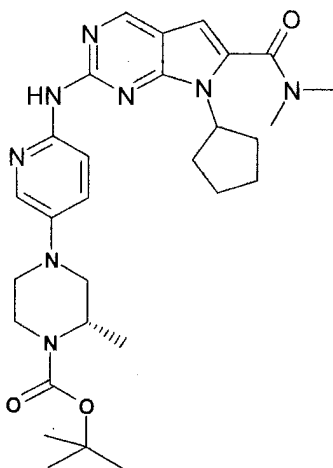
5 трет-Бутиловый эфир (R)-4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты



10 По методике Бухвальда В из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (200 мг, 0,200 ммоль) и трет-бутилового эфира (R)-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты (200 мг, 0,682 ммоль) получают трет-бутиловый эфир (R)-4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты (131 мг, 35%). МС (ИЭР) m/z 549,5
15 (M+H)⁺

Пример 31

трет-Бутиловый эфир (S)-4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты



5

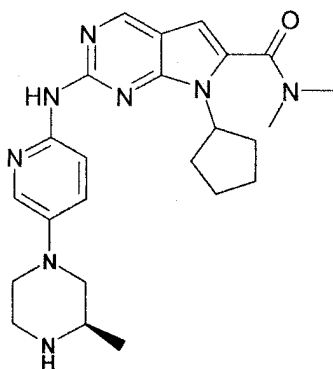
По методике Бухвальда В из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (200 мг, 0,200 ммоль) и трет-бутилового эфира (S)-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты (200 мг, 0,682 ммоль) получают трет-бутиловый эфир (S)-4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты (157 мг, 42%). МС (ИЭР) m/z 549,5 (M+H)⁺

10

Пример 16

Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

15



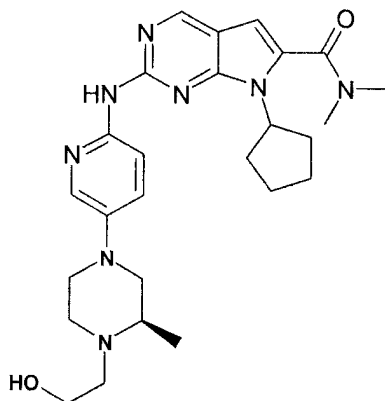
По общей методике А из трет-бутилового эфира (R)-4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты (131 мг, 0,200 ммоль) получают

диметиламид 7-циклопентил-2-[5-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (55 мг, 50%). МС (ИЭР) m/z 449,3 (M+H)⁺

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,71 (1Н, s), 8,38 (1Н, d), 8,03 (1Н, s), 7,80 (1Н, s), 7,36 (1Н, d), 6,46 (1Н, s), 4,84-4,80 (1Н, m), 3,46 (3Н, d), 3,18 (6Н, s), 3,14-3,05 (2Н, m), 2,82-2,75 (1Н, m), 2,60-2,55 (3Н, m), 2,47-2,41 (1Н, m), 2,10-2,04 (4Н, m), 1,94-1,67 (4Н, m).

Пример 81

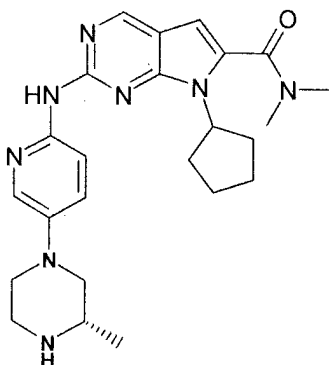
Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[(R)-4-(2-гидроксиэтил)-3-метилпиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



По общей методике D из диметиламида 7-циклопентил-2-[5-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (43 мг, 0,095 ммоль) и 2-бромэтанола (13 мг, 0,105 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[(R)-4-(2-гидроксиэтил)-3-метилпиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (32 мг, 68%). МС (ИЭР) m/z 493,3 (M+H)⁺

Пример 17

Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

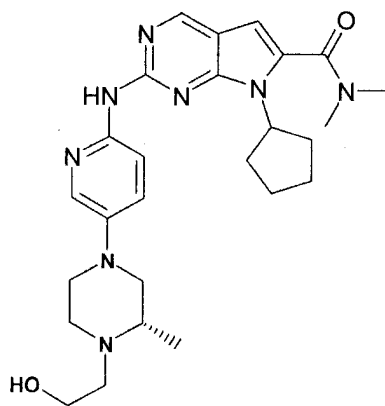


5 По общей методике А из трет-бутилового эфира (S)-4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты (145 мг, 0,200 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)-пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

10 (86 мг, 72%). МС (ИЭР) m/z 449,3 ($M+H$)⁺

Пример 82

Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[(S)-4-(2-гидроксиэтил)-3-метилпиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



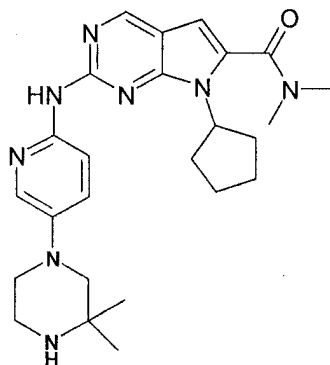
15

По общей методике D из диметиламида 7-циклопентил-2-[5-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)-пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (74 мг, 0,17 ммоль) и 2-бромэтанола (23 мг, 0,18 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[(S)-4-(2-гидроксиэтил)-3-

метилпиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (34 мг, 42%). МС (ИЭР) m/z 493,3 (M+H)⁺

Пример 72

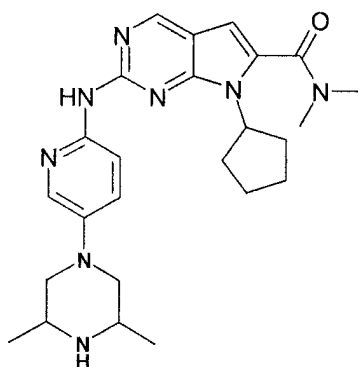
5 Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



10 По методике Бухвальда В из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (50 мг, 0,17 ммоль) и трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридин-3-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты (58 мг, 0,15 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (20 мг, 25%). МС (ИЭР) m/z 463,3 (M+H)⁺

Пример 24

15 Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



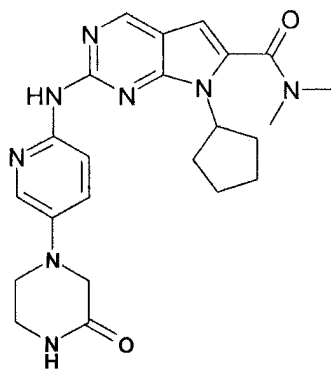
20 По общей методике А из трет-бутилового эфира 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты (150 мг, 0,27 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-пиридин-2-

иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (70 мг, 58%). МС (ИЭР) m/z 463,3 (M+H)⁺

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,33 (1Н, s), 8,76 (1Н, s), 8,15 (1Н, d), 7,98 (1Н, s), 7,43, (1Н, d), 6,61 (1Н, s), 4,76-4,72 (1Н, m), 3,50-3,48 (2Н, m), 3,08-3,05 (3Н, m), 2,89-2,86 (2Н, m), 2,50 (12Н, s), 2,48-2,43 (2Н, m), 2,14-2,05 (2Н, m), 2,00-1,90 (2Н, m), 1,70-1,60 (1Н, m).

Пример 4

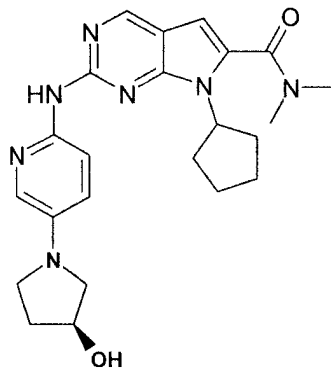
Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



По методике Бухвальда В из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,34 ммоль) и 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-2-она (111 мг, 0,578 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (35 мг, 35%). МС (ИЭР) m/z 449,2 (M+H)⁺

Пример 39

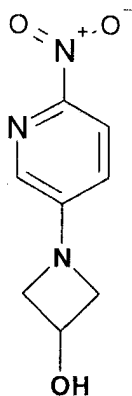
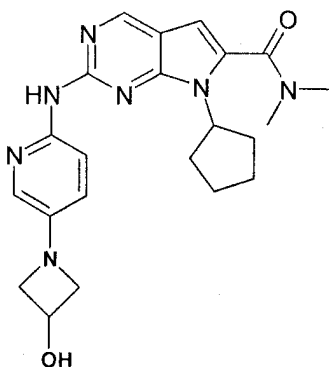
Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



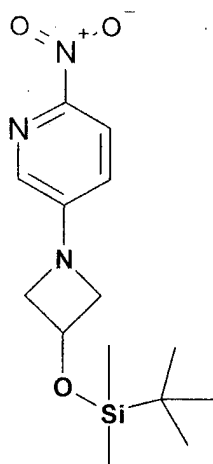
По методике Бухвальда В из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (101 мг, 0,35 ммоль) и N-{(E)-2-[(S)-3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пирролидин-1-ил]винил}акриламида (153 мг, 0,52 ммоль) после удаления защитной группы с помощью ТБАФ получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (98 мг, 65%). МС (ИЭР) m/z 436,3 (M+H)⁺

Пример 32

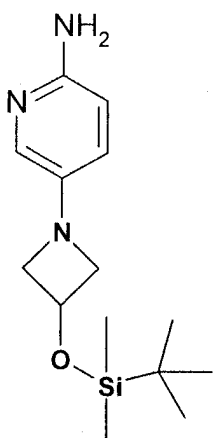
Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



К раствору 5-бром-2-нитропиридина (0,54 г, 2,66 ммоль), азетидин-3-олгидрохлорида (0,46 г, 4,17 ммоль) и тетрабутиламмониййодида (0,103 г, 0,278 ммоль) в 6 мл ДМСО добавляют карбонат калия (1,06 г, 7,68 ммоль). Полученную смесь нагревают при 80°C в течение 3 ч. Смесь выливают в смесь этилацетат/раствор NaHCO₃. Экстрагируют этилацетатом (2×250 мл). Органический слой промывают рассолом и сушат над Na₂SO₄. Концентрируют и получают 1-(6-нитропиридин-3-ил)-азетидин-3-ол (153 мг, 29%). МС (ИЭР) m/z 240,1 (M+H)⁺



К раствору 1-(6-нитропиридин-3-ил)азетидин-3-ола (154 мг, 0,779 ммоль) в 2 мл ДМФ добавляют Et₃N (0,2 мл, 0,15 ммоль) и TBDMSCl (117 мг, 0,776 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Выливают в смесь EtOAc/NaHCO₃. Водный слой экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄. Концентрируют и получают 5-[3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)азетидин-1-ил]-2-нитропиридин (175 мг, 73%).

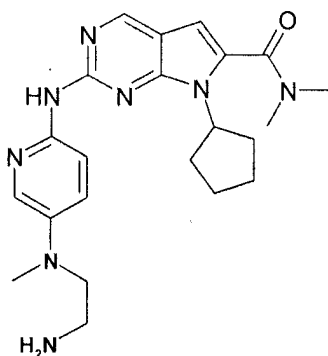


К суспензии 5-[3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)азетидин-1-ил]-2-нитропиридина (124 мг, 0,401 ммоль) в 5 мл этанола добавляют порошкообразное железо (206 мг, 3,68 ммоль), затем 2 мл раствора NH₄Cl. Полученную смесь нагревают при 80°C в течение 3 ч и фильтруют через целит и концентрируют. Полученное темное твердое вещество подвергают распределению между этилацетатом и водой. Водную фазу экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют и получают 5-[3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)азетидин-1-ил]-пиридин-2-иламин (105 мг, 94%).

По методике Бухвальда В из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (120 мг, 0,411 ммоль) и N-{(E)-2-[(S)-3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-пирролидин-1-ил]-винил}-акриламида (112 мг, 0,401 ммоль) после удаления защитной группы с помощью 2 мл ТБАФ получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (18 мг, 46%). МС (ИЭР) m/z 422,5 (M+H)⁺

Пример 59

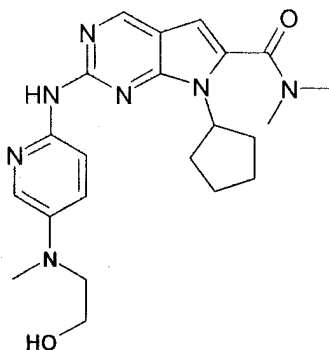
Диметиламид 2-{5-[(2-аминоэтил)метиламино]пиридин-2-иламино}-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



По методике Бухвальда В из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (200 мг, 0,68 ммоль) и трет-бутилового эфира {2-[(6-аминопиридин-3-ил)метиламино]этил} карбаминовой кислоты (200 мг, 0,75 ммоль) после удаления защитной группы по общей методике А получают диметиламид 2-{5-[(2-аминоэтил)метиламино]пиридин-2-иламино}-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 34%). МС (ИЭР) m/z 423,4 (M+H)⁺

Пример 83

Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[(2-гидроксиэтил)метиламино]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

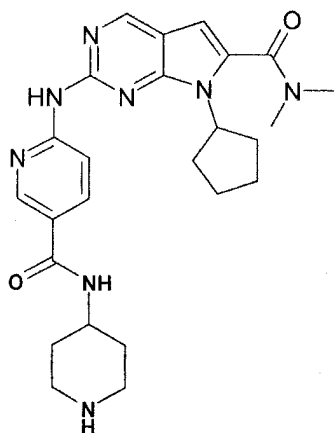


5 По методике Бухвальда В из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (25 мг, 0,85 ммоль) и [2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этил]метиламина (27 мг, 0,094 ммоль) после удаления защитной группы с помощью 0,6 мл ТБАФ в 2 мл ТГФ получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[(2-гидроксиэтил)-метиламино]-пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (18 мг, 72%). МС (ИЭР) m/z 424,2 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,78 (1H, s), 8,59-8,41 (2H, m), 8,23 (1H, d), 7,65 (1H, dd), 6,47 (1H, s), 4,88-4,72 (1H, m), 4,55-4,42 (1H, m), 3,84-3,42 (4H, m), 3,17 (6H, s), 3,02 (2H, t), 2,68-2,53 (2H, m), 2,07 (4H, d), 1,73 (2H, d).

15 Пример 3

Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(пиперидин-4-илкарбамоил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

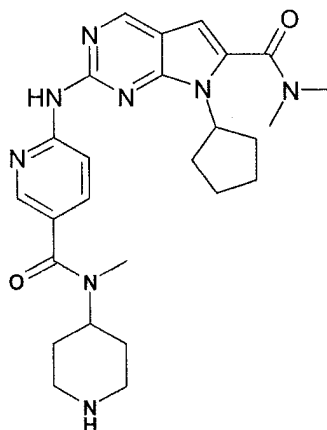


20 По методике Бухвальда В из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (25 мг, 0,85 ммоль) и трет-

бутилового эфира 4-[(6-аминопиридин-3-карбонил)амино]пиперидин-1-
карбоновой кислоты (27 мг, 0,094 ммоль) после удаления защитной группы с
помощью 0,6 мл ТБАФ в 2 мл ТГФ получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-
(пиперидин-4-илкарбамоил)-пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-
5 6-карбоновой кислоты (18 мг, 72%). МС (ИЭР) m/z 424,2 (M+H)⁺

Пример 53

Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(метилпиперидин-4-
илкарбамоил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой
кислоты

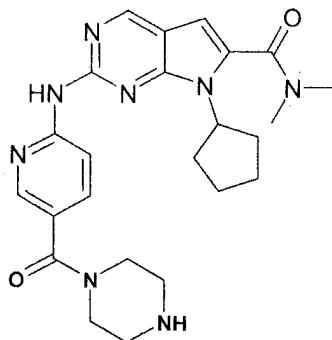


10

По методике Бухвальда В из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-
пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (170 мг, 0,58 ммоль) и трет-
бутилового эфира 4-[(6-аминопиридин-3-карбонил)метиламино]пиперидин-1-
карбоновой кислоты (292 мг, 0,87 ммоль) после удаления защитной группы по
15 общей методике А получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-
(метилпиперидин-4-илкарбамоил)-пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-
d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (46 мг, 16%). МС (ИЭР) m/z 491,3 (M+H)⁺

Пример 49

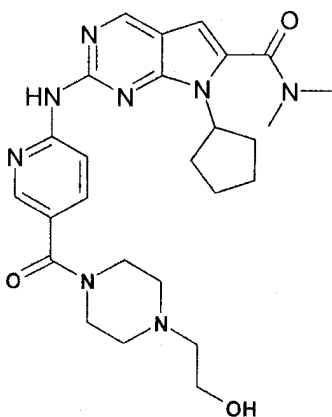
Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(пиперазин-1-карбонил)пиридин-2-
20 иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



По методике Бухвальда В из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (205 мг, 0,7 ммоль) и трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридин-3-карбонил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (236 мг, 0,8 ммоль) после удаления защитной группы по общей методике А получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(пиперазин-1-карбонил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (13 мг, 41%). МС (ИЭР) m/z 463,3 (M+H)⁺

Пример 96

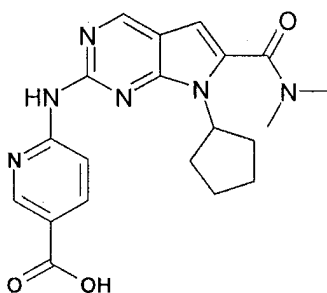
Диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



По общей методике D из диметиламида 7-циклопентил-2-[5-(пиперазин-1-карбонил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (200 мг, 0,43 ммоль) и 2-бромэтанола (37 мг, 0,52 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбонил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 48%). МС (ИЭР) m/z 478,3 (M+H)⁺

Пример D

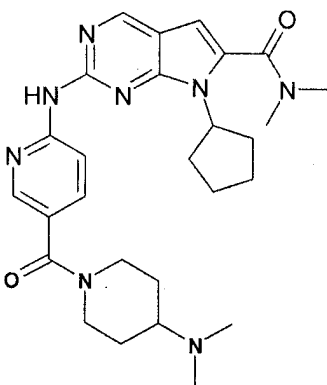
6-(7-Циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)никотиновая кислота



5 По общей методике D из диметиламида 7-циклопентил-2-[5-(пиперазин-1-карбонил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (2 г, 6,83 ммоль) и метилового эфира 6-аминоникотиновой кислоты (1,15 г, 7,51 ммоль) после обработки с помощью LiOH (1 г, 25 ммоль) в 320 мл смеси ТГФ/Н₂О получают 6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-никотиновую кислоту (1,2 г, 55%). МС (ИЭР) m/z 395,3 (M+H)⁺

Пример 50

15 Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-диметиламинопиперидин-1-карбонил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



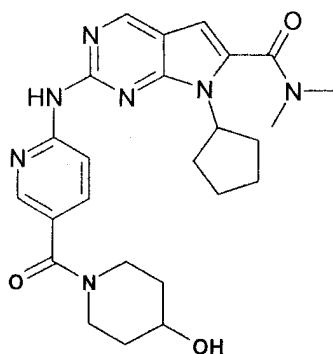
20 К раствору 6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)никотиновой кислоты (100 мг, 0,25 ммоль) (пример D) в 3 мл ДМФ добавляют диметилпиперидин-4-иламин (33 мг, 0,25 ммоль), НВТУ (140 мг, 0,38 ммоль) и ДИПЭА (0,088 мл, 0,51 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 48 ч полученную смесь концентрируют и разбавляют насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагируют этилацетатом

(3×100 мл). Объединенные органические вещества сушат над Na₂CO₃ и концентрируют и получают красноватый остаток. После препаративной ВЭЖХ получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-диметиламинопиперидин-1-карбонил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (60 мг, 46%). МС (ИЭР) m/z 505,5 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,97 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,34 (1H, d), 7,83 (1H, d), 6,65 (1H, s), 4,80-4,72 (1H, m), 4,06-4,00 (1H, s), 3,06 (6H, s), 2,48-2,40 (2H, m), 2,39-2,30 (2H, m), 2,18 (6H, s), 2,05-1,95 (5H, m), 1,82-1,70 (2h, m), 1,69-1,60 (2H, m), 1,41-1,32 (2H, m), 1,19-1,16 (2h, m).

Пример 87

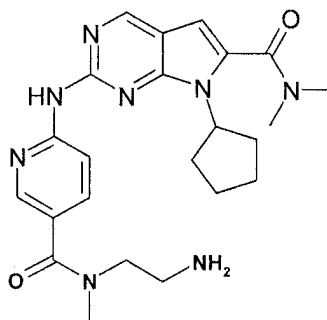
Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



К раствору метилового эфира 6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)никотиновой кислоты (200 мг, 0,49 ммоль) и пиперидин-4-ола (500 мг, 4,9 ммоль) в 5 мл CH₂Cl₂ при 0°C по каплям добавляют раствор iPrMgCl (2,45 мл, 4,9 ммоль) и смеси в течение ночи позволяют нагреться до комнатной температуры. Через 18 ч добавляют еще 10 экв. i-PrMgCl и перемешивают в течение еще 5 ч. Реакцию останавливают с насыщенным раствором NH₄Cl и смесь экстрагируют дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические вещества промывают с помощью NaCl и сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. После хроматографии на SiO₂ при элюировании смесью 85%/15% (CH₂Cl₂/MeOH) получают диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (120 мг, 51%). МС (ИЭР) m/z 478,3 (M+H)⁺

Пример 41

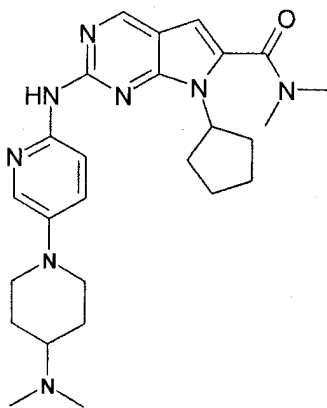
Диметиламид 2-{5-[(2-аминоэтил)метилкарбамоил]пиридин-2-иламино}-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



5 К раствору 6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)никотиновой кислоты (100 мг, 0,25 ммоль) в ДМФ добавляют трет-бутиловый эфир (2-метиламиноэтил)-карбаминовой кислоты (53 мг, 0,25 ммоль), НВТУ (140 мг, 0,38 ммоль) и ДИПЭА (0,088 мл, 0,51 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 48 ч полученную
10 смесь концентрируют и разбавляют насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические вещества сушат над Na_2CO_3 и концентрируют и получают красноватый остаток. После
15 удаления защитной группы по общей методике А получают диметиламид 2-{5-[(2-аминоэтил)-метилкарбамоил]-пиридин-2-иламино}-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 77%). МС (ИЭР) m/z 451,3 ($M+H$)⁺

Пример 6

20 Диметиламид 7-циклопентил-2-(4-диметиламино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

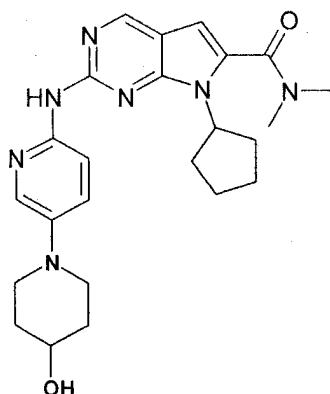


По методике Бухвальда В из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,34 ммоль) и N-4,N-4-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4,6'-диамина (113 мг, 0,51 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-(4-диметиламино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (80 мг, 50%). МС (ИЭР) m/z 477,3 (M+H)⁺

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,20 (1Н, s), 8,74 (1Н, s), 8,13 (1Н, d), 7,98 (1Н, s), 7,43 (1Н, d), 6,59 (1Н, s), 4,80-4,68 (1Н, m), 3,66 (2Н, d), 3,10 (6Н, s), 2,70-2,60 (2h, m), 2,40-2,30 (2Н, m), 2,20 (6Н, s), 2,00-2,80 (4Н, m), 1,85-1,75 (2Н, m), 1,70-1,60 (2Н, m), 1,65-1,45 (2Н, m).

Пример 20

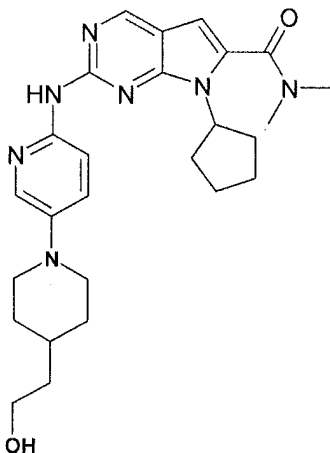
Диметиламид 7-циклопентил-2-(4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



По методике Бухвальда В из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (290 мг, 0,939 ммоль) и 4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламина (336 мг, 1,09 ммоль) после удаления защитной группы с помощью 7 мл ТБАФ в 28 мл ТГФ получают диметиламид 7-циклопентил-2-(4-диметиламино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (110 мг, 61%). МС (ИЭР) m/z 450,3 (M+H)⁺

Пример 35

Диметиламид 7-циклопентил-2-[4-(2-гидроксиэтил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



5

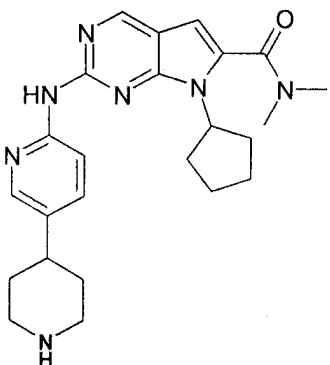
10

По методике Бухвальда В из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,34 ммоль) и 2-(6'-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)этанола (90 мг, 0,38 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-[4-(2-гидроксиэтил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (80 мг, 93%). МС (ИЭР) m/z 478,3 (M+H)⁺

Пример 52

Диметиламид 7-циклопентил-2-(1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-6-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

15



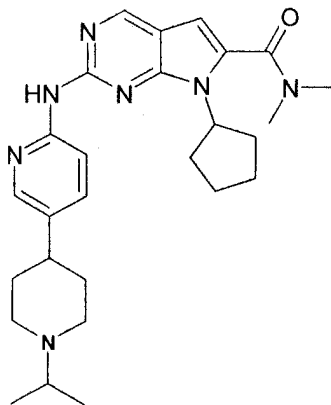
По методике Бухвальда В из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (300 мг, 1,03 ммоль) и трет-бутилового эфира 6-амино-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-

карбоновой кислоты (313 мг, 1,13 ммоль) после удаления защитной группы по общей методике А получают диметиламид 7-циклопентил-2-(1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-6-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (212 мг, 48%). МС (ИЭР) m/z 434,3 (M+H)⁺

5 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,54 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,17 (1H, s), 7,62 (1H, d), 6,63 (1H, s), 4,83 (1H, m), 3,38-3,30 (3H, m), 3,06 (6H, s), 3,05-2,95 (1H, m), 2,88-2,80 (1H, m), 2,48-2,40 (4H, m), 2,04-1,95 (4H, m), 1,83-1,70 (2H, m), 1,70-1,64 (2H, m).

Пример 80

10 Диметиламид 7-циклопентил-2-(1'-изопропил-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-6-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

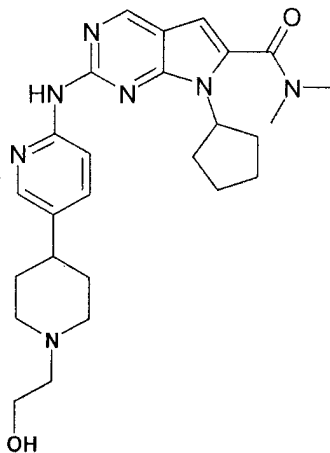


15 К суспензии диметиламида 7-циклопентил-2-(1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-6-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,23 ммоль) в смеси дихлорметане/ацетон добавляют NaBH(OAc)₃ (488 мг, 2,3 ммоль), затем 3 капли ледяной уксусной кислоты. После завершения реакции смесь концентрируют. Разбавляют с помощью 100 мл H₂O и подщелачивают до pH 12 путем проводимого по каплям добавления 50% раствора NaOH (2 мл). Смесь экстрагируют дихлорметаном (3×100 мл) и концентрируют и получают диметиламид 7-циклопентил-2-(1'-изопропил-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-6-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (65 мг, 60%). МС (ИЭР) m/z 476,3 (M+H)⁺

20

Пример 100

Диметиламид 7-циклопентил-2-[1'-(2-гидроксиэтил)-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-6-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



5

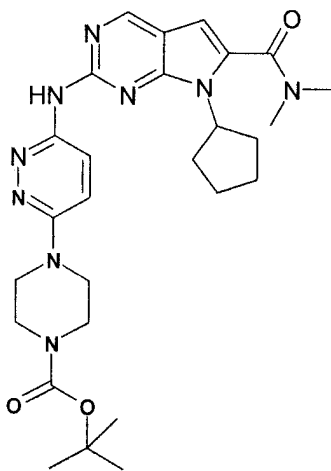
По общей методике D из диметиламида 7-циклопентил-2-(1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-6-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (63 мг, 0,15 ммоль) и 2-бромэтанола (90 мг, 0,72 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-[1'-(2-гидроксиэтил)-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-6-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (37 мг, 53%). МС (ИЭР) m/z 478,3 (M+H)⁺

10

Пример 45

трет-Бутиловый эфир 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридазин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

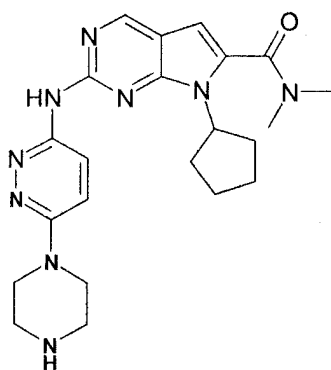
15



По общей методике D из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (200 мг, 0,68 ммоль) и трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридазин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (210 мг, 0,75 ммоль) получают трет-бутиловый эфир 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридазин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (150 мг, 46%). МС (ИЭР) m/z 536,3 (M+H)⁺

Пример 67

Диметиламид 7-циклопентил-2-(6-пиперазин-1-илпиридазин-3-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

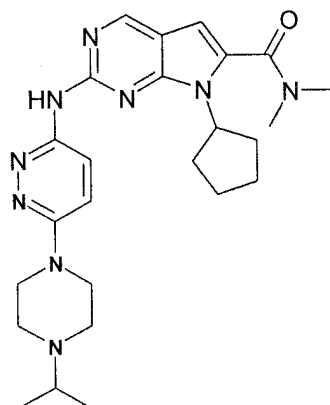


По общей методике А из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (150 мг, 0,28 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-(6-пиперазин-1-илпиридазин-3-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (2 мг, 2%). МС (ИЭР) m/z 436,3 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,77 (1H, s), 8,76 (1H, s), 8,20 (1H, d), 7,39 (1H, d), 6,60 (1H, s), 5,75 (1H, s), 4,76-4,67 (1H, m), 3,52 (4H, s), 3,05 (6H, s), 2,94 (4H, s), 2,42-2,26 (2H, m), 1,97-1,88 (4H, m), 1,62-1,56 (2H, m).

Пример 70

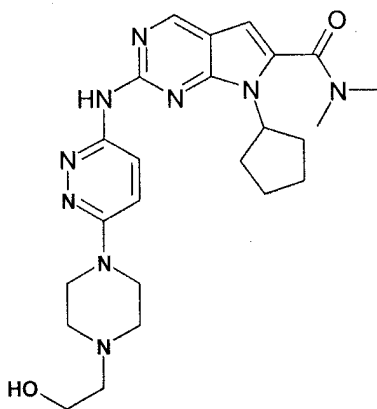
Диметиламид 7-циклопентил-2-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



- 5 К суспензии диметиламида 7-циклопентил-2-(1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-6-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,23 ммоль) в смеси дихлорметане/ацетон добавляют $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (488 мг, 2,3 ммоль), затем 3 капли ледяной уксусной кислоты. После завершения реакции смесь концентрируют. Разбавляют с помощью 100 мл
- 10 H_2O и подщелачивают до pH 12 путем проводимого по каплям добавления 50% раствора NaOH (2 мл). Смесь экстрагируют дихлорметаном (3×100 мл) и концентрируют и получают диметиламид 7-циклопентил-2-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-пиридазин-3-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (77 мг, 70%). МС (ИЭР) m/z 478,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

15 Пример 37

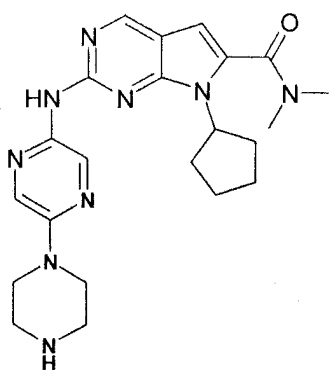
Диметиламид 7-циклопентил-2-{6-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]пиридазин-3-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



По общей методике D из диметиламида 7-циклопентил-2-(6-пиперазин-1-илпиридазин-3-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,229 ммоль) и 2-бромэтанола (143 мг, 1,14 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-{6-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-пиридазин-3-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (14 мг, 13%). МС (ИЭР) m/z 480,3 (M+H)⁺

Пример 48

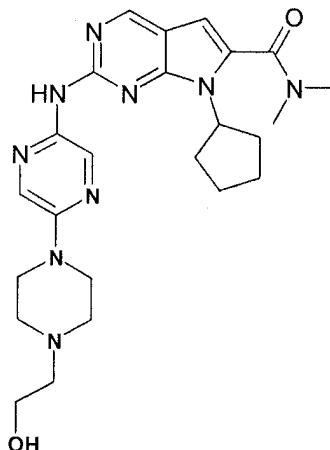
Диметиламид 7-циклопентил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил-5'-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



По методике Бухвальда В из диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,342 ммоль) и трет-бутилового эфира 5'-амино-2,3,5,6-тетрагидро-[1,2']бипиразинил-4-карбоновой кислоты (114 мг, 0,408 ммоль) после удаления защитной группы по общей методике А получают диметиламид 7-циклопентил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил-5'-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (82 мг, 45%). МС (ИЭР) m/z 436,3 (M+H)⁺

Пример 15

Диметиламид 7-циклопентил-2-[4-(2-гидроксиэтил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил-5'-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



5

По общей методике D из диметиламида 7-циклопентил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил-5'-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (50 мг, 0,114 ммоль) и 2-бромэтанола (25 мг, 0,20 ммоль) получают диметиламид 7-циклопентил-2-[4-(2-гидроксиэтил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил-5'-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (30 мг, 54%). МС (ИЭР) m/z 480,6 (M+H)⁺

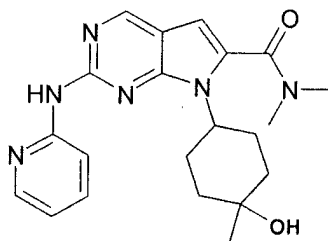
10

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 9,19 (1H, s), 8,61 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,19 (1H, s), 6,36 (1H, s), 4,80-4,68 (1H, m), 3,66-3,57 (2h, s), 3,54 (6H, s), 2,65 (3H, s), 2,59 (2h, s), 2,56-2,40 (2H, m), 2,03-1,93 (3h, m), 1,68-1,56 (4H, m).

15

Пример 40

Диметиламид 7-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-2-(пиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



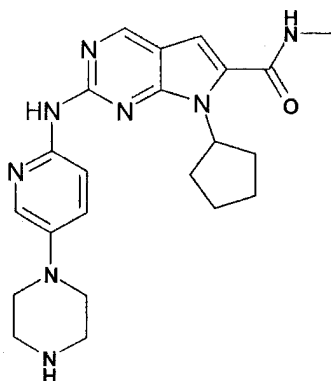
20

К раствору диметиламида 7-(4-оксоциклогексил)-2-(пиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (25 мг, 0,066 ммоль) в ТГФ добавляют 20 капель MeMgI. После завершения реакции добавляют 25 мл воды,

затем 30 мл водного раствора бикарбоната натрия. Смесь экстрагируют дихлорметаном (3×50 мл) и концентрируют и получают смесь диастереоизомеров. После препаративной ВЭЖХ получают диметиламид 7-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-2-(пиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (2 мг, 4%). МС (ИЭР) m/z 395,3 (M+H)⁺

Пример 58

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

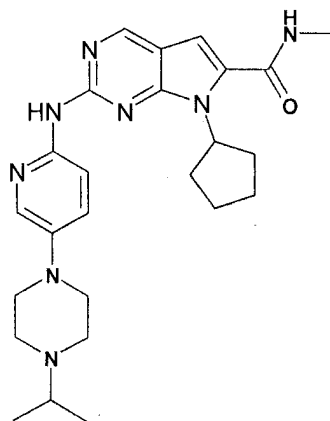


10 По методике Бухвальда В из метиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (500 мг, 1,80 ммоль) и трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (550 мг, 1,98 ммоль) получают метиламид 7-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (580
15 мг, 77%). МС (ИЭР) m/z 421,2 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 8,72 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,02 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,36 (1H, dd), 6,67 (1H, s), 6,16-6,10 (1H, m), 5,50-5,48 (1H, m), 3,15 (3H, d), 3,03 (2H, d), 2,68-2,58 (2H, m), 2,14-2,05 (4H, m), 1,80-1,61 (8H, m).

Пример 51

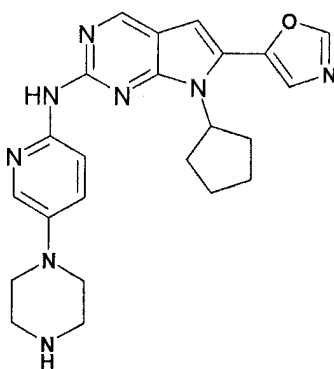
Метиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



- 5 К суспензии метиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (500 мг, 1,20 ммоль) в ацетоне добавляют NaBH(OAc)₃ (2,5 г, 12 ммоль), затем 15 капель ледяной уксусной кислоты. После завершения реакции смесь концентрируют. Разбавляют с помощью 250 мл H₂O и подщелачивают до pH 12 путем проводимого по каплям добавления 50% раствора NaOH. Смесь экстрагируют дихлорметаном (3×250 мл) и концентрируют и получают метиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (277 мг, 50%). МС (ИЭР) m/z 463,4 (M+H)⁺

Пример 11

- 15 (7-Циклопентил-6-оксазол-5-ил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-ил)амин



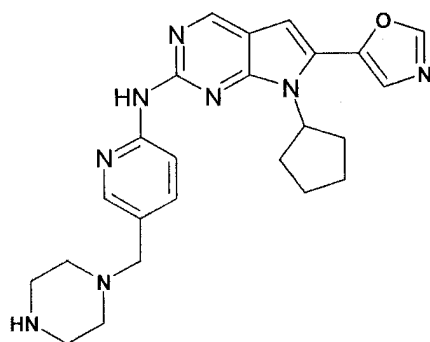
- 20 По методике Бухвальда В из 2-хлор-7-циклопентил-6-оксазол-5-ил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (70 мг, 0,24 ммоль) и трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (74 мг, 0,27 ммоль) после

удаления защитной группы по общей методике А получают (7-циклопентил-6-оксазол-5-ил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-ил)-амин (25 мг, 24%). МС (ИЭР) m/z 431,2 (M+H)⁺

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,33 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,13 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,40 (1H, dd), 6,78 (1H, s), 4,70-4,77 (1H, m), 3,04-3,01 (4H, m), 2,86-2,84 (4H, m), 2,03-2,01 (6H, m), 1,68-1,67 (2H).

Пример 18

(7-Циклопентил-6-оксазол-5-ил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-(5-пиперазин-1-илметилпиридин-2-ил)амин



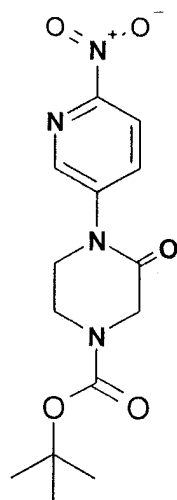
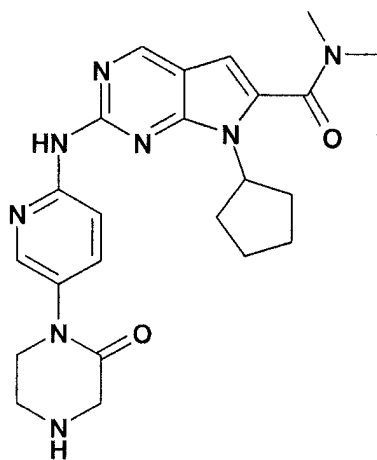
10

15

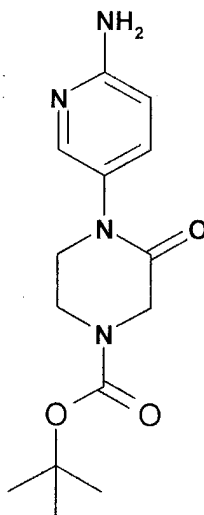
По методике Бухвальда В из 2-хлор-7-циклопентил-6-оксазол-5-ил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (100 мг, 0,346 ммоль) и трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридин-3-илметил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (106 мг, 0,363 ммоль) после удаления защитной группы по общей методике А получают (7-циклопентил-6-оксазол-5-ил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-(5-пиперазин-1-илметилпиридин-2-ил)амин (23 мг, 15%). МС (ИЭР) m/z 445,2 (M+H)⁺

Пример 109

Диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(2-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты



5 Смесь 5-бром-2-нитропиридина (200 мг, 1 ммоль), 1-Вос-3-оксопиперазина (240 мг, 1,2 ммоль), Хантphos (43 мг, 0,075 ммоль), карбоната цезия (326 мг, 1 ммоль) и ацетата палладия(II) (11 мг, 0,049 ммоль) в диоксане (5,5 мл) нагревают при 120°C в микроволновом аппарате Personal Chemistry в течение 0,5
10 ч.. Реакционную смесь фильтруют через целит, выпаривают в вакууме и остаток подвергают распределению между водой и этилацетатом. Органический слой промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и выпаривают в вакууме. Очистка с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния (этилацетат) дает трет-бутиловый эфир 4-(6-нитропиридин-3-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоновой
15 кислоты в виде бледно-коричневого твердого вещества (248 мг, 77%). МС (ИЭР) m/z 323 [M+H⁺].



Путем повторения методик, описанных в примере В, из трет-бутилового эфира 4-(6-нитропиридин-3-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоновой кислоты (240 мг, 0,74 ммоль) получают трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоновой кислоты (225 мг). МС (ИЭР) m/z 293 $[M+H]^+$.

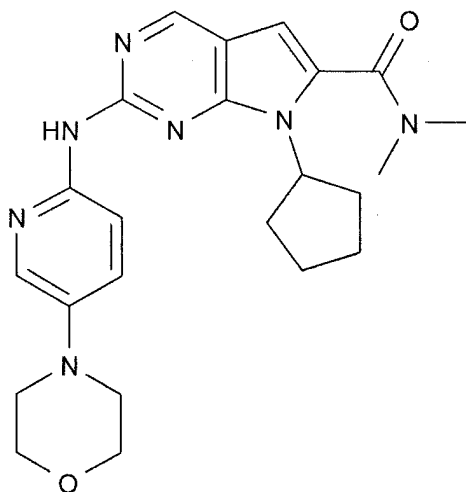
Смесь диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (225 мг, 0,77 ммоль), трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридин-3-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоновой кислоты (204 мг, 0,69 ммоль), БИНАФ (24 мг, 0,038 ммоль), ацетата палладия(II) (6 мг, 0,027 ммоль) и карбоната цезия (340 мг, 1,05 ммоль) в диоксине (4 мл) продувают азотом и нагревают при 100°C в течение ночи. Добавляют дополнительное количество ацетата палладия(II) (6 мг, 0,027 ммоль) и БИНАФ (24 мг, 0,038) и нагревание продолжают при 110°C в течение 2 ч, затем анализ с помощью ЖХМС и ТСХ указывает на завершение реакции. Растворитель удаляют в вакууме и остаток перемешивают в воде при обработке ультразвуком в ультразвуковой ванне. Суспензию фильтруют и осадок на фильтре промывают гептаном. Сушка в вакууме дает трет-бутиловый эфир 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-иламино)-пиридин-3-ил]-3-оксопиперазин-1-карбоновой кислоты в виде желтовато-коричневого твердого вещества (350 мг, 83%) МС (ИЭР) m/z = 549 $[M+H]^+$.

По общей методике А из трет-бутилового эфира 4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-3-оксопиперазин-1-карбоновой кислоты получают диметиламид 7-циклопентил-2-

[5-(2-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (10 мг, 3,5%) МС (ИЭР) $m/z = 448 [M+H]^+$.

Пример 110

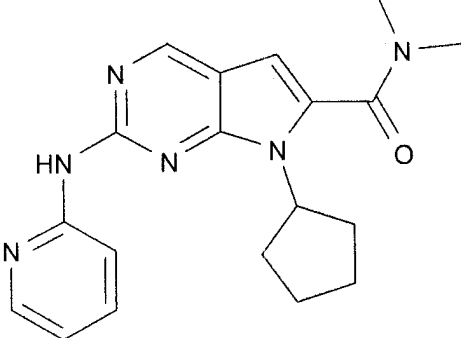
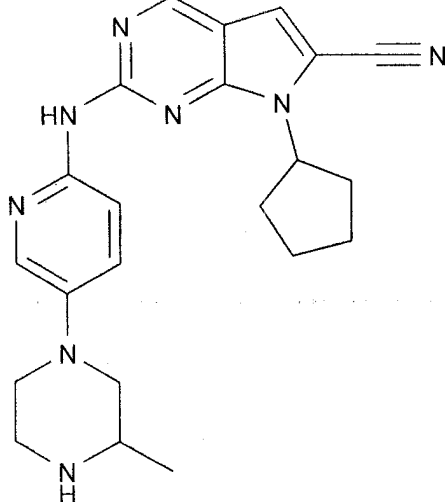
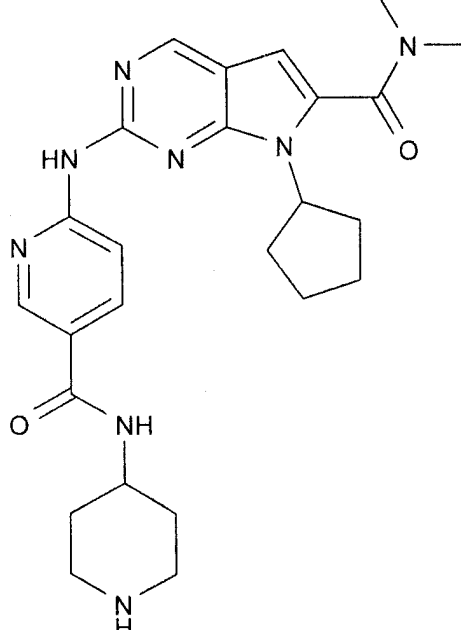
5 Диметиламид 7-циклопентил-2-(5-морфолин-4-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

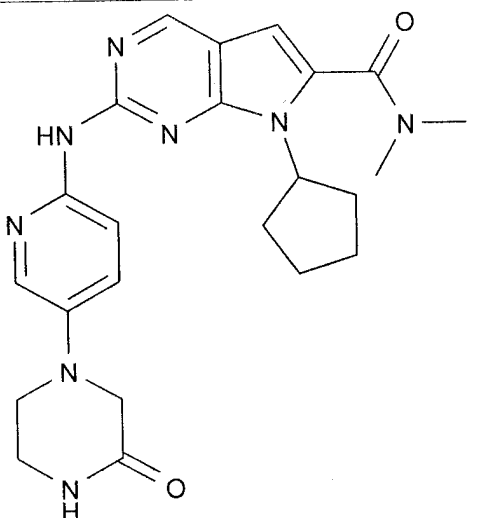
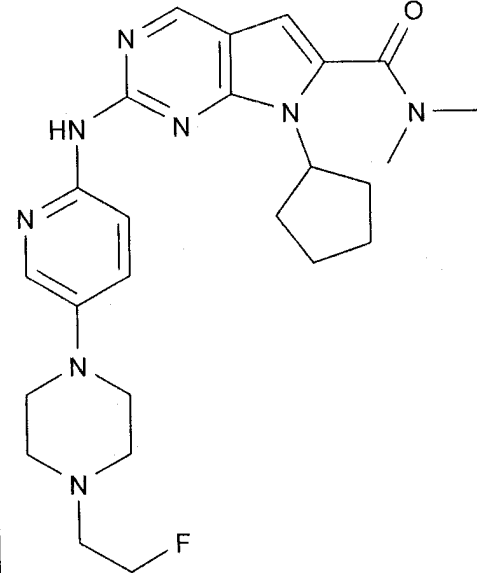
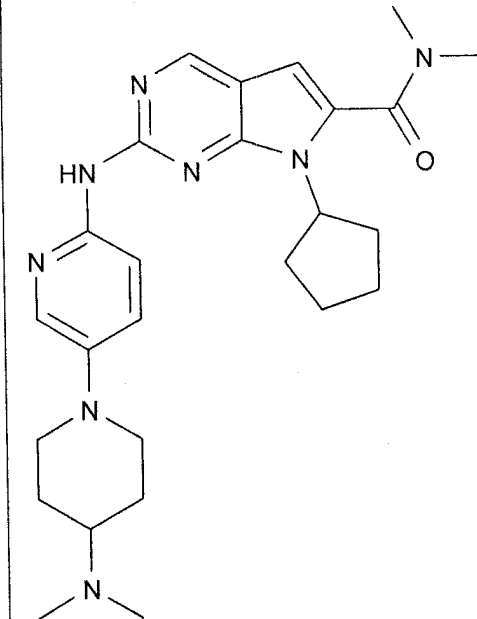


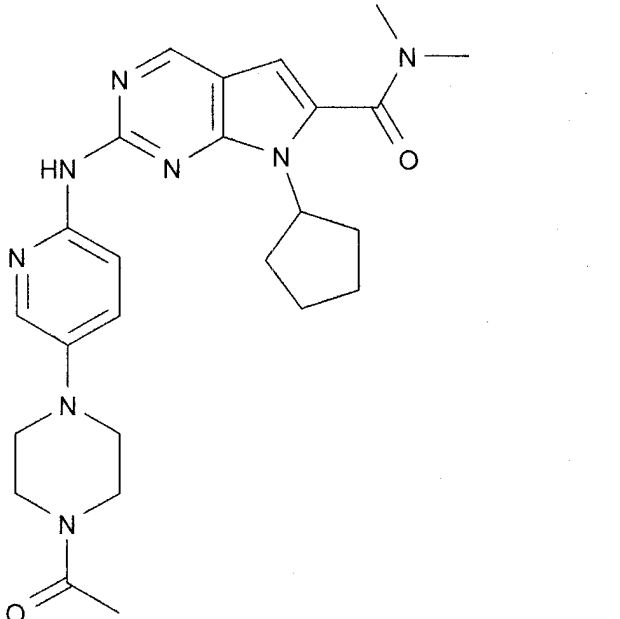
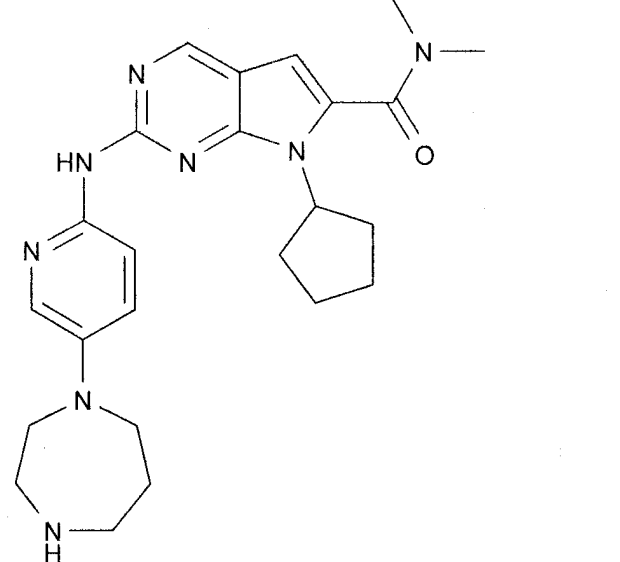
Смесь 5-морфолин-4-илпиридин-2-иламина (0,61 г, 3,4 ммоль; получают по методикам, аналогичным описанным в примере А и примере В), диметиламида 2-хлор-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (1,00 г, 3,4 ммоль), БИНАФ (106 мг, 0,17 ммоль), ацетата палладия(II) (38 мг, 0,17 ммоль) и карбоната цезия (1,6 г, 4,9 ммоль) в диоксане (20 мл) нагревают при 110°C в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляют гептан (30 мл) и смесь перемешивают в течение 1 ч. Полученную суспензию фильтруют и осадок на фильтре при энергичном перемешивании суспендируют в воде. Полученную суспензию повторно фильтруют и осадок на фильтре промывают водой, затем диэтиловым эфиром и затем сушат в вакууме и получают диметиламид 7-циклопентил-2-(5-морфолин-4-илпиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде желтовато-коричневого твердого вещества (1,30 г, 88%) МС (ИЭР) $m/z = 436,1 [M+H]^+$.

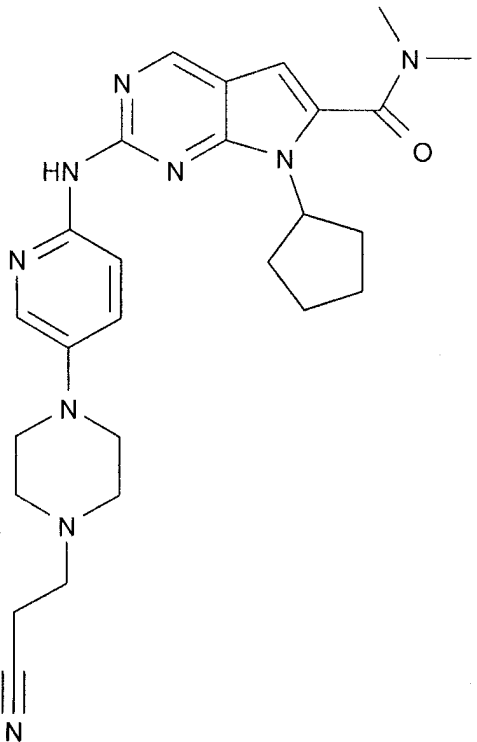
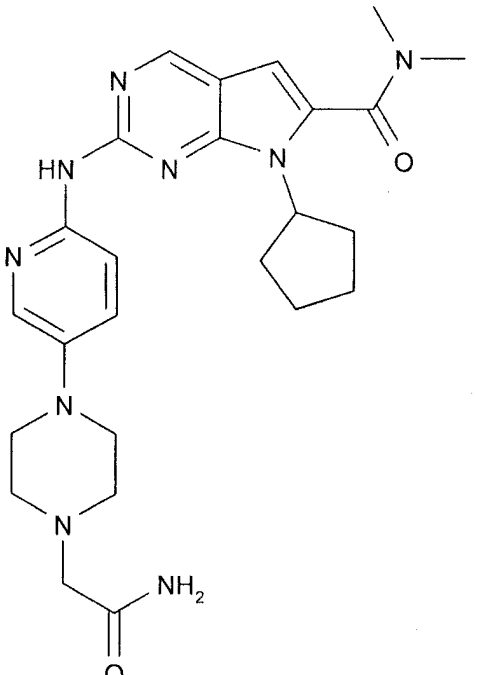
20 Соединения, приведенные ниже в таблицах 1 и 2, являются примерами соединений, которые можно получить с использованием путей синтеза, приведенных в качестве примеров в экспериментальном разделе. Хотя не описан синтез всех соединений, специалист в данной области техники может получить каждое соединение с использованием приведенных путей синтеза.

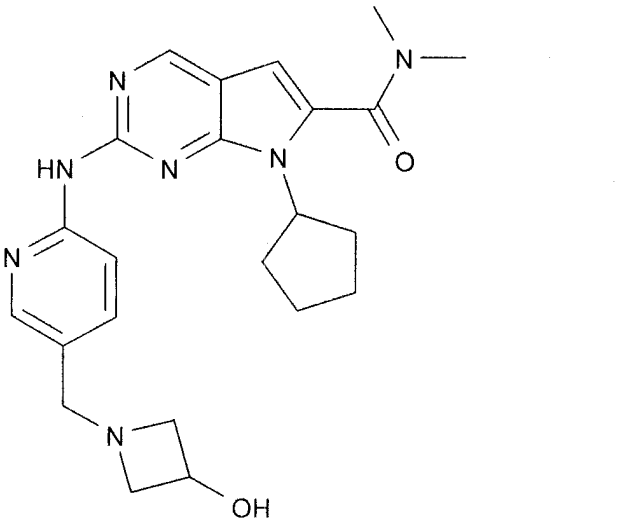
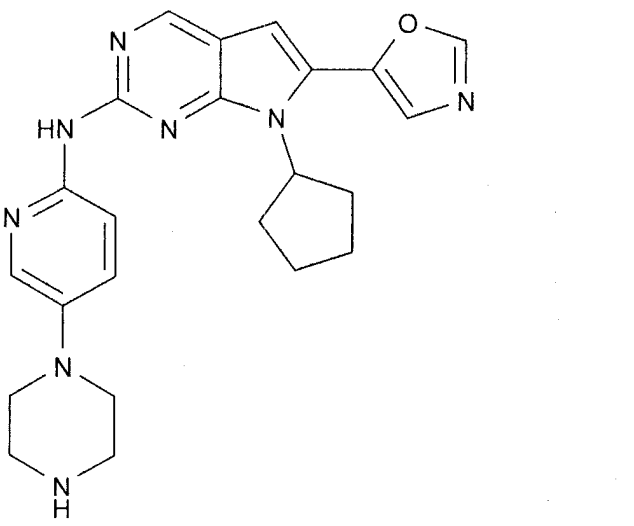
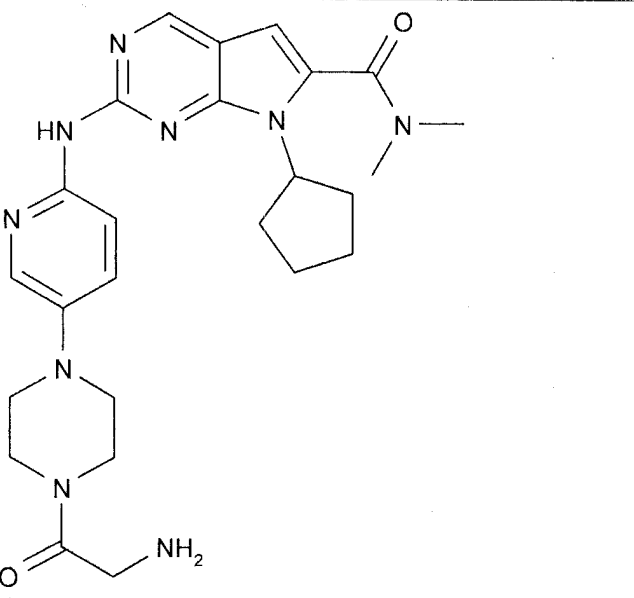
ТАБЛИЦА 1

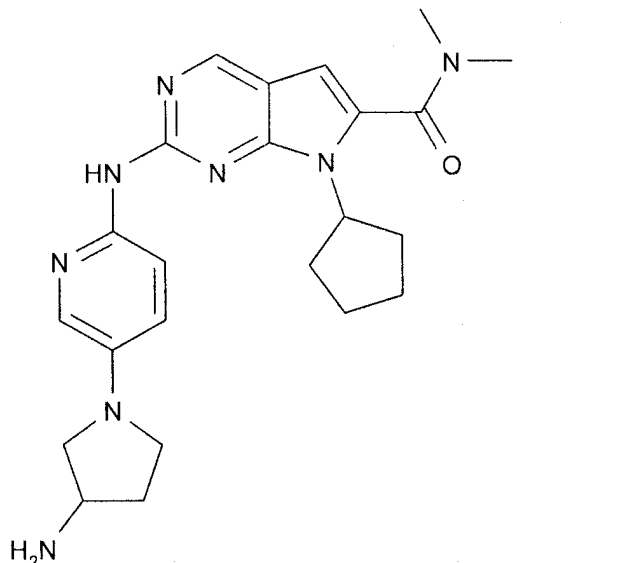
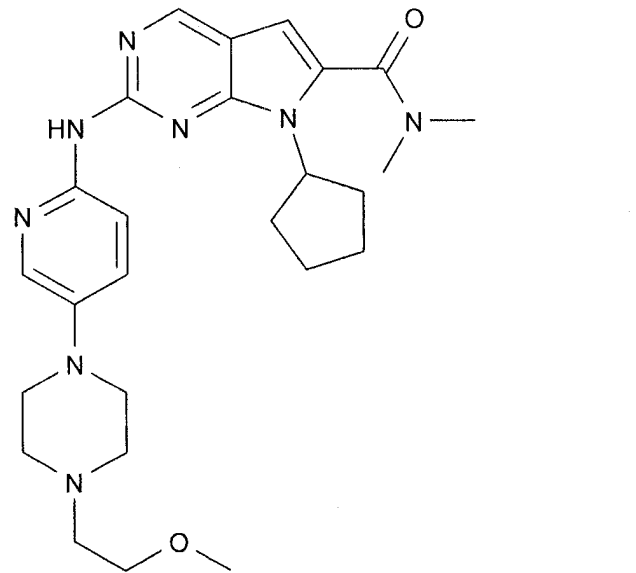
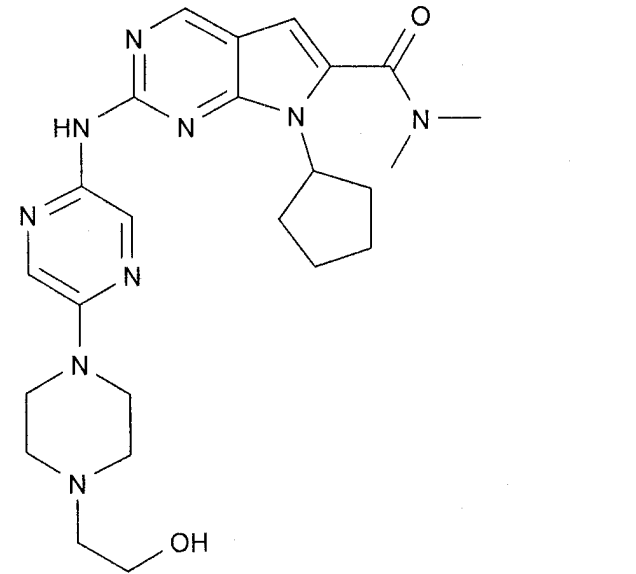
Соединение	Номер примера
 <chem>CN(C)C(=O)c1c[nH]c2c1cnc2Nc3ccncc3</chem>	1
 <chem>C1CCNCC1c2c[nH]c3c2cnc3Nc4ccncc4</chem>	2
 <chem>CN(C)C(=O)c1c[nH]c2c1cnc2Nc3ccncc3NC4CCCCC4</chem>	3

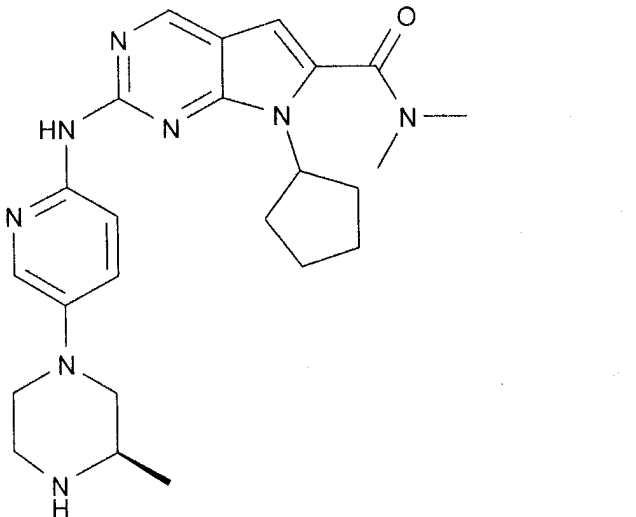
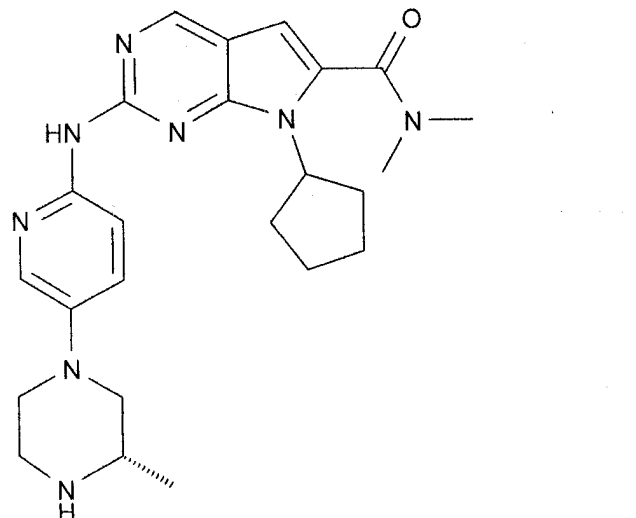
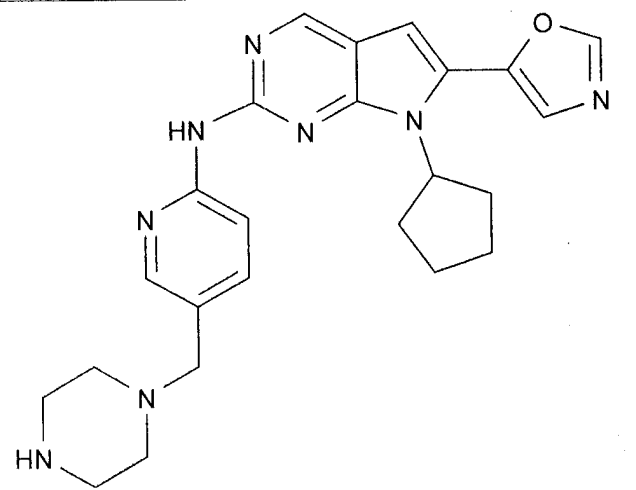
Соединение	Номер примера
 <chem>CN1C(=O)C2=CN(C3=CC=CC=C3N2)C4=CN(C5=CC=CC=C5N4)N6CCN(C6)C7=CC=CC=C7N8</chem>	4
 <chem>CN1C(=O)C2=CN(C3=CC=CC=C3N2)C4=CN(C5=CC=CC=C5N4)N6CCN(C6)CCF</chem>	5
 <chem>CN1C(=O)C2=CN(C3=CC=CC=C3N2)C4=CN(C5=CC=CC=C5N4)N6CCN(C)C6</chem>	6

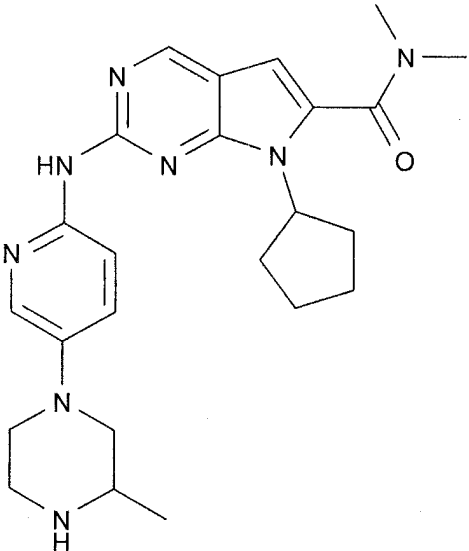
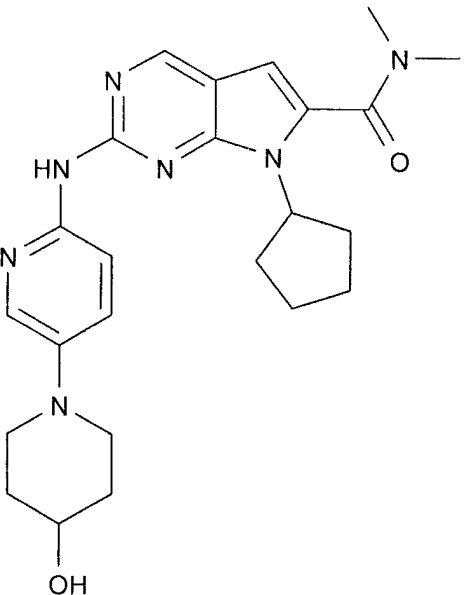
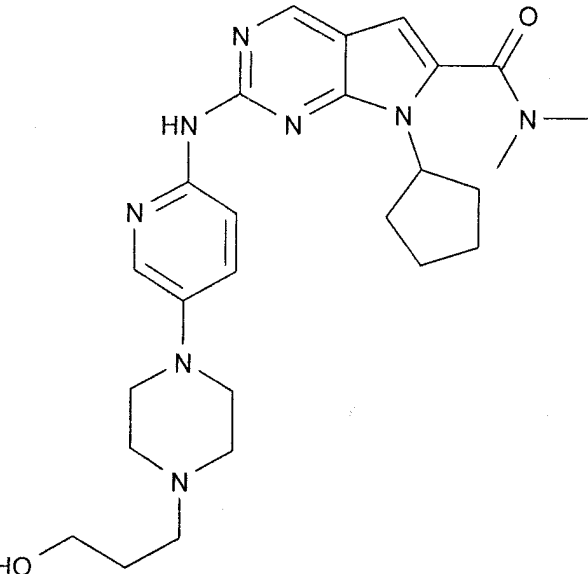
Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 7: A central indazole ring system. The indazole ring is substituted at the 2-position with a dimethylamino group (-N(CH₃)₂), at the 3-position with a cyclopentyl ring, and at the 7-position with an NH group. This NH group is further substituted with a 4-(piperazine-1-yl)pyridin-2-yl group. The piperazine ring is substituted at the 4-position with an acetyl group (-C(=O)CH₃).</p>	7
 <p>Chemical structure of compound 8: A central indazole ring system. The indazole ring is substituted at the 2-position with a dimethylamino group (-N(CH₃)₂), at the 3-position with a cyclopentyl ring, and at the 7-position with an NH group. This NH group is further substituted with a 4-(piperazine-1-yl)pyridin-2-yl group. The piperazine ring is substituted at the 4-position with a hydrogen atom (-H).</p>	8

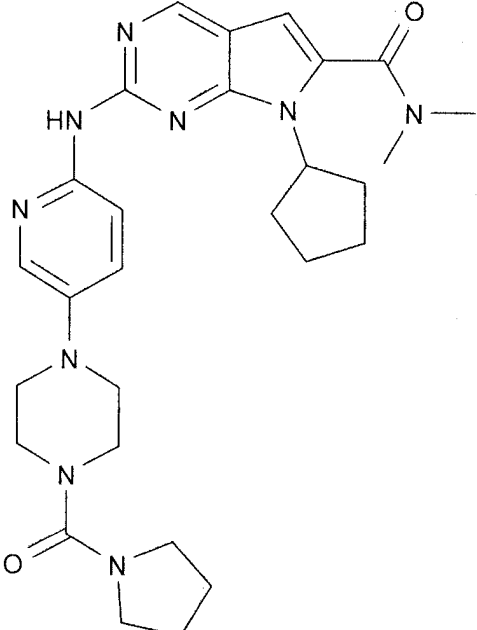
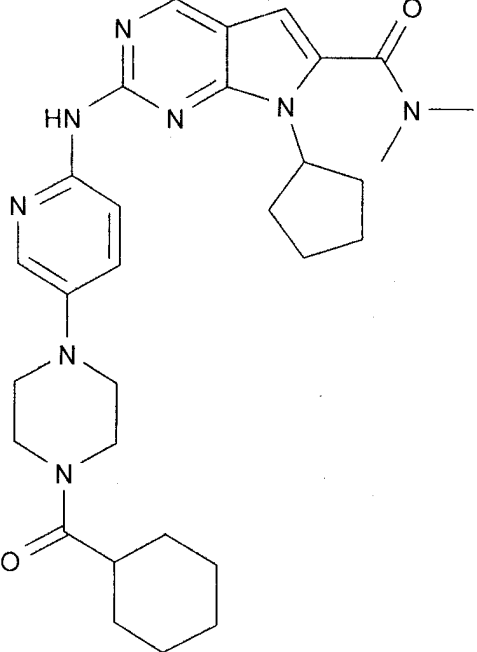
Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 9: A central indazole ring system. The indazole ring is substituted at the 2-position with a 4-(2-(2-cyanoethyl)azepan-1-yl)pyridin-2-ylamino group. The indazole ring is also substituted at the 3-position with a 1-methyl-2-(cyclopentyl)imidazole-4-carbonyl group.</p>	9
 <p>Chemical structure of compound 10: A central indazole ring system. The indazole ring is substituted at the 2-position with a 4-(2-(2-(aminocarbonyl)ethyl)azepan-1-yl)pyridin-2-ylamino group. The indazole ring is also substituted at the 3-position with a 1-methyl-2-(cyclopentyl)imidazole-4-carbonyl group.</p>	10

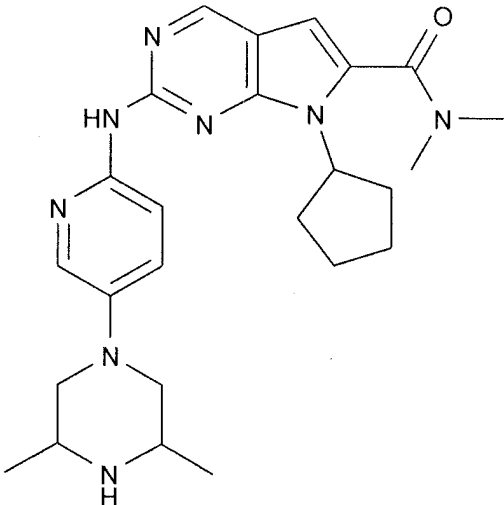
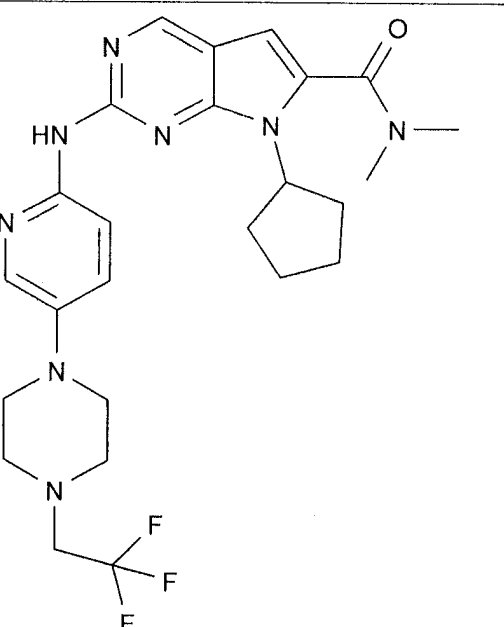
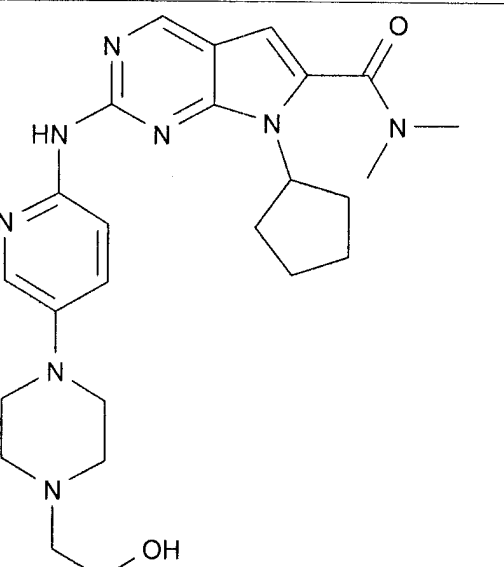
Соединение	Номер примера
	10A
	11
	12

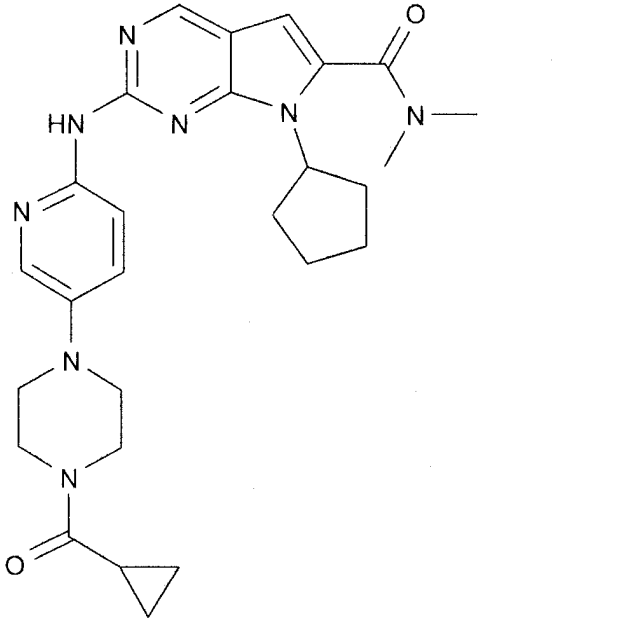
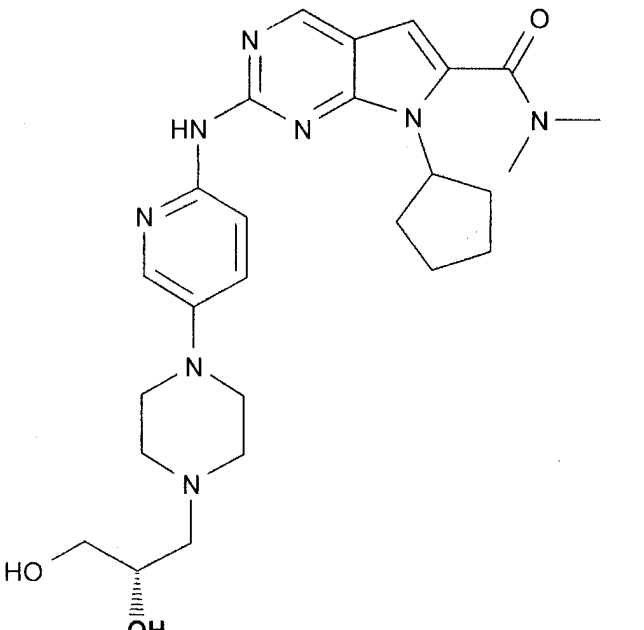
Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure 13: A complex molecule featuring a central fused bicyclic system (indazole-like) with a methylamino group (-NH-), a methylamino carbonyl group (-C(=O)NMe), and a cyclopentyl ring. It is substituted with a 4-(aminomethyl)pyridin-2-yl group and a 2-aminoethylpyrrolidine group.</p>	13
 <p>Chemical structure 14: Similar to structure 13, but the 2-aminoethylpyrrolidine group is replaced by a 2-(2-methoxyethyl)pyrrolidine group.</p>	14
 <p>Chemical structure 15: Similar to structure 14, but the 2-methoxyethyl group is replaced by a 2-hydroxyethyl group.</p>	15

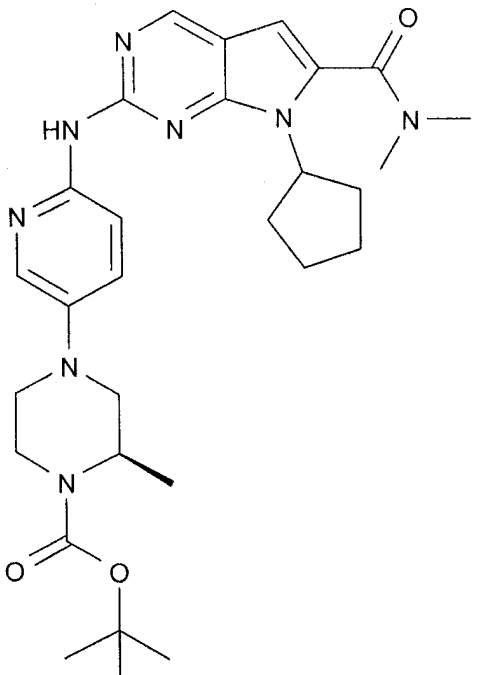
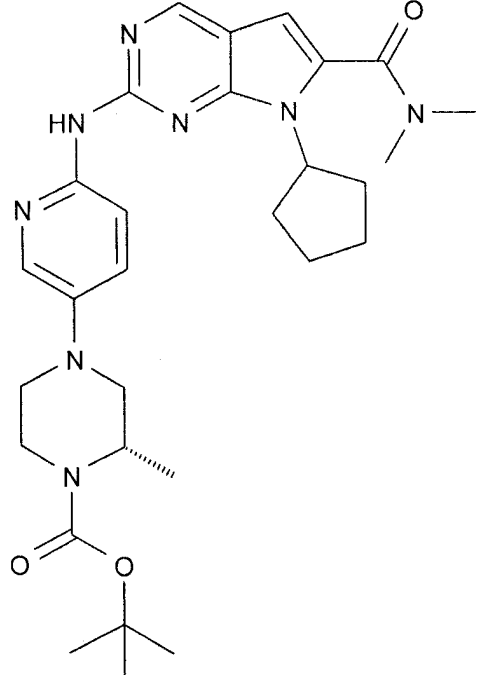
Соединение	Номер примера
 <chem>CN1CCN(C1)C2=CC=C(N2)NC3=C4C(=O)N(C)CC4=CN=C3</chem>	16
 <chem>CN1CCN(C1)C2=CC=C(N2)NC3=C4C(=O)N(C)CC4=CN=C3</chem>	17
 <chem>CN1CCN(C1)C2=CC=C(N2)C(=O)N3C=CC=C3C4=CC=C(N4)CN5CCNCC5</chem>	18

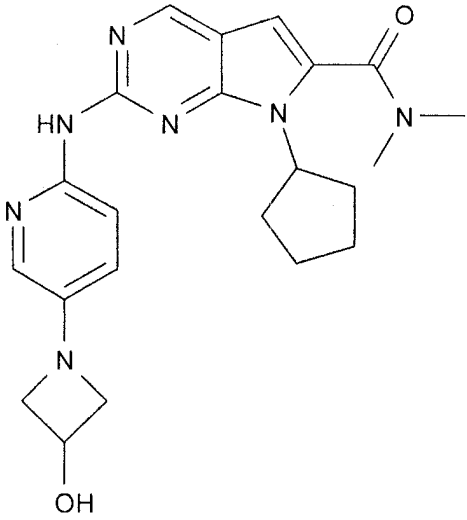
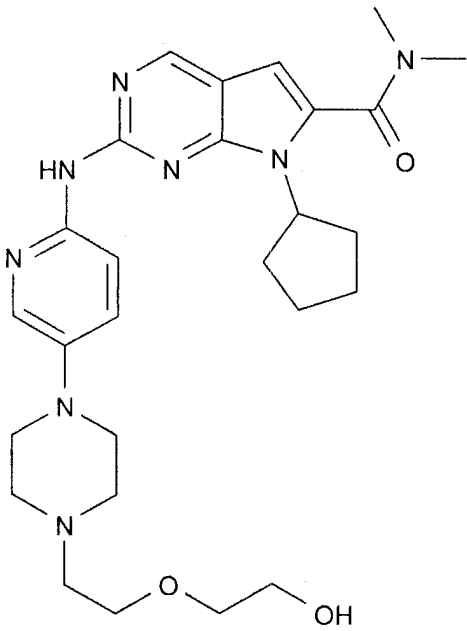
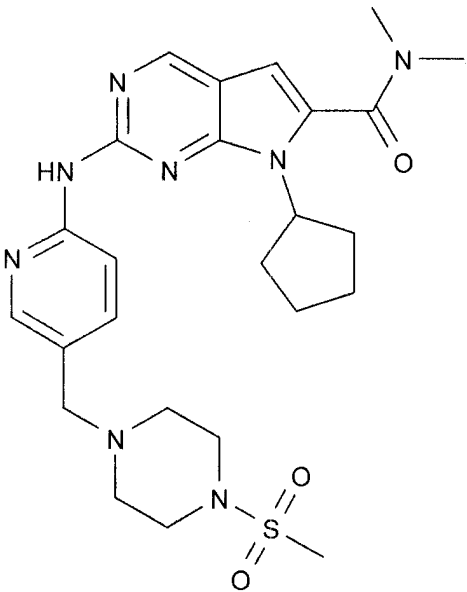
Соединение	Номер примера
 <chem>CN(C)C(=O)c1c[nH]c2c1cnc2Nc3ccn(c3)N4CCN(C)CC4</chem>	19
 <chem>CN(C)C(=O)c1c[nH]c2c1cnc2Nc3ccn(c3)N4CC(O)CC4</chem>	20
 <chem>CN(C)C(=O)c1c[nH]c2c1cnc2Nc3ccn(c3)N4CCN(CCCO)CC4</chem>	21

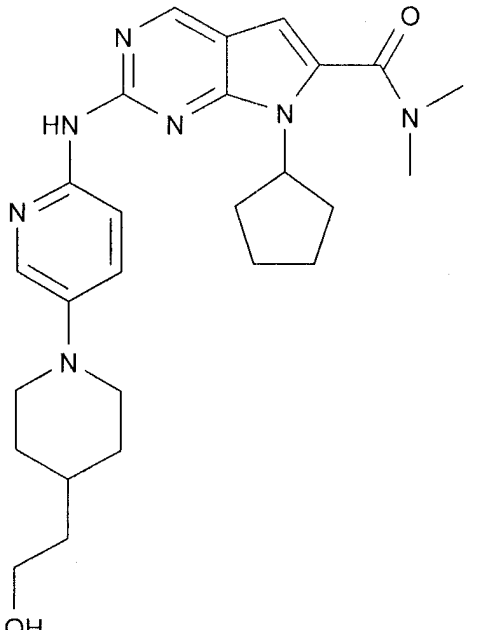
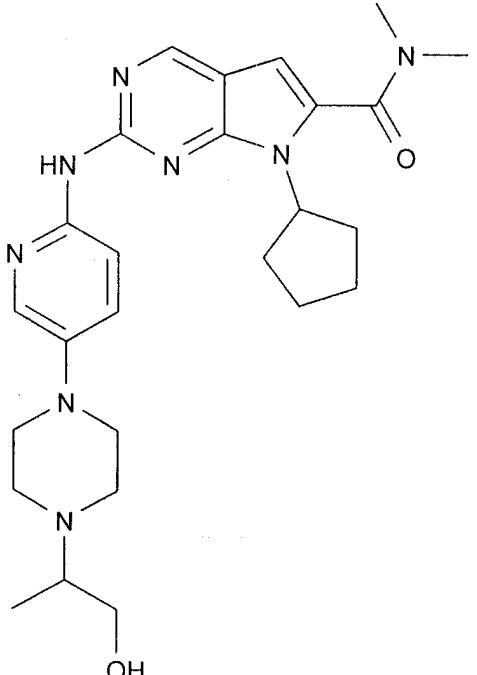
Соединение	Номер примера
 <p>The chemical structure of compound 22 consists of a central indazole ring system. The indazole is substituted at the 2-position with an NH group, which is further substituted with a 4-pyridyl ring. The indazole is also substituted at the 3-position with a 5-membered ring containing a nitrogen atom and a carbonyl group (C=O). The 5-membered ring is further substituted with a 5-membered ring containing a nitrogen atom. The 4-pyridyl ring is substituted at the 4-position with a piperazine ring. The piperazine ring is substituted at the 2-position with a carbonyl group (C=O), which is further substituted with a 5-membered ring containing a nitrogen atom.</p>	22
 <p>The chemical structure of compound 23 is similar to compound 22, but the 5-membered ring containing a nitrogen atom and a carbonyl group (C=O) is substituted with a 6-membered ring containing a nitrogen atom.</p>	23

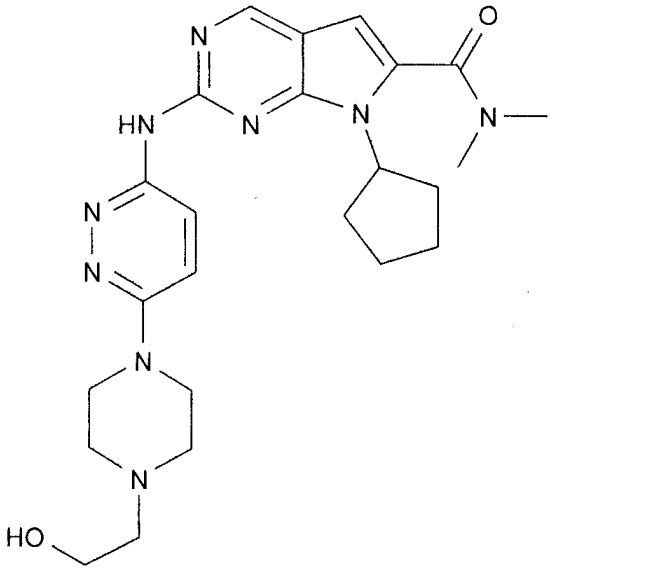
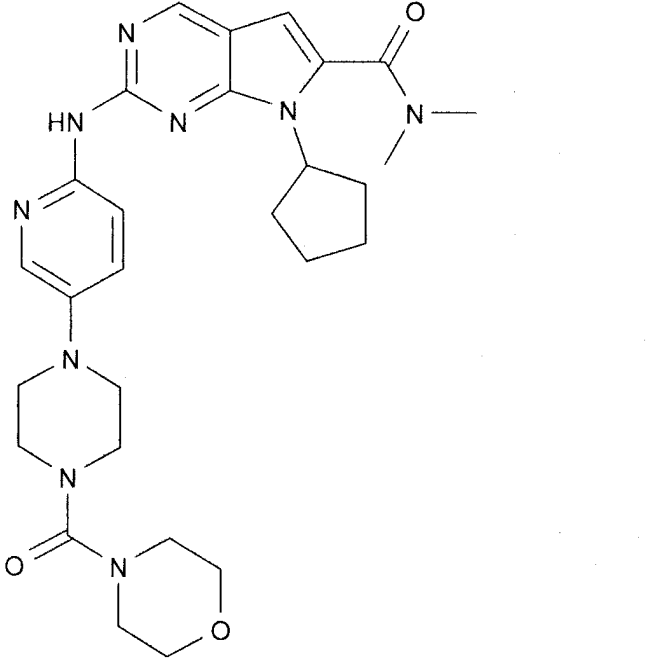
Соединение	Номер примера
 <chem>CN1C(=O)c2c3c(ncn23)c4cnc5c4n(C)CC5</chem>	24
 <chem>CN1C(=O)c2c3c(ncn23)c4cnc5c4n(C)CC5C(F)(F)F</chem>	25
 <chem>CN1C(=O)c2c3c(ncn23)c4cnc5c4n(C)CC5CCO</chem>	26

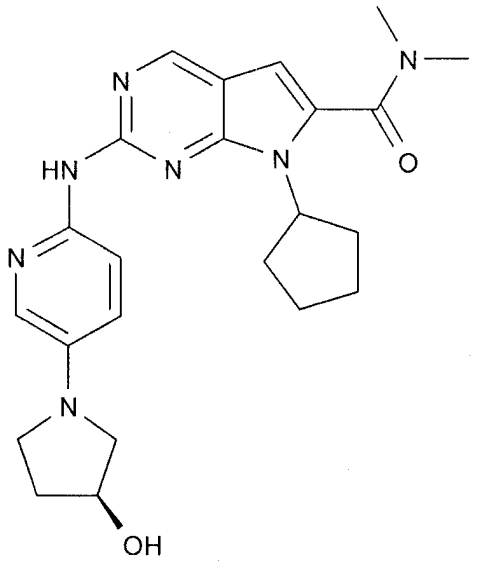
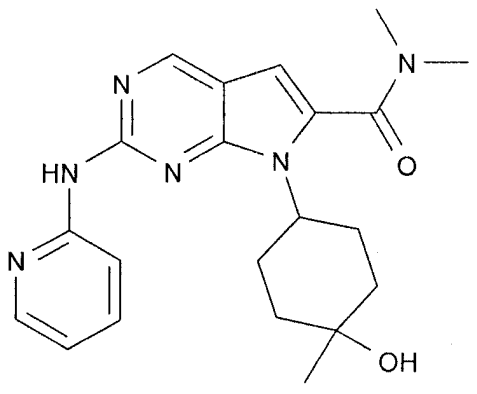
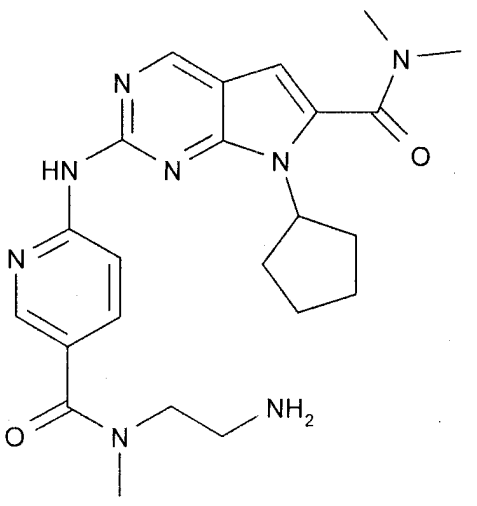
Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 27: A complex molecule featuring a fused pyrimidopyridine ring system. The pyrimidine ring is substituted with an NH group, which is further connected to a 4-pyridyl ring. This pyridine ring is linked to a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a cyclopropylmethyl ketone group. The pyridine ring is also substituted with a methylamino group, which is part of a larger fused ring system including a cyclopentane ring and a carbonyl group.</p>	27
 <p>Chemical structure of compound 29: Similar to compound 27, but the cyclopropylmethyl ketone group is replaced by a 2-hydroxypropyl group. The hydroxyl group is shown with a wedge bond, indicating its stereochemistry.</p>	29

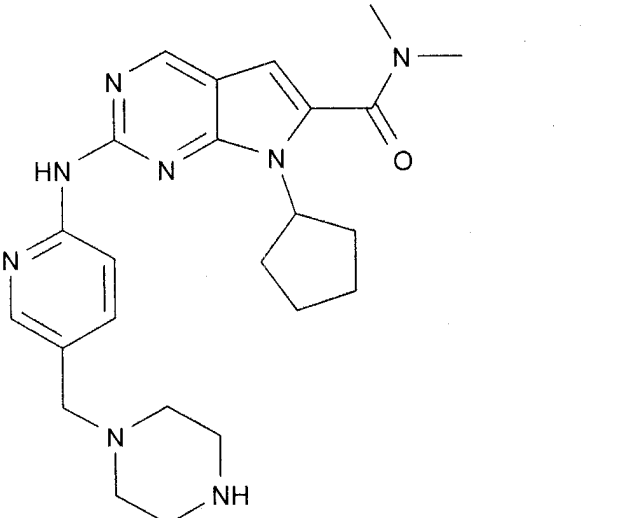
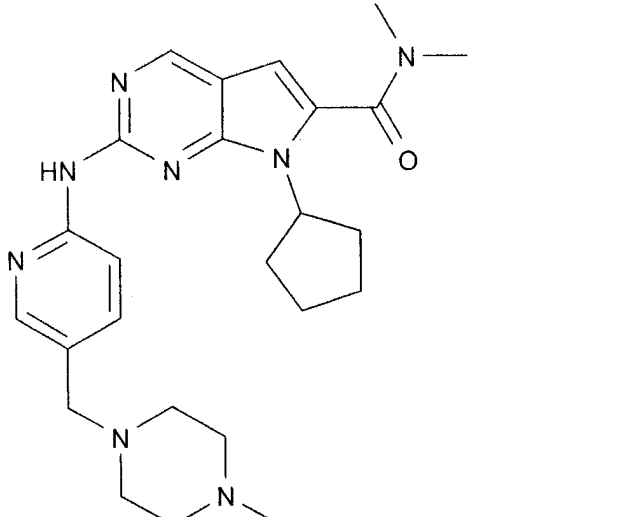
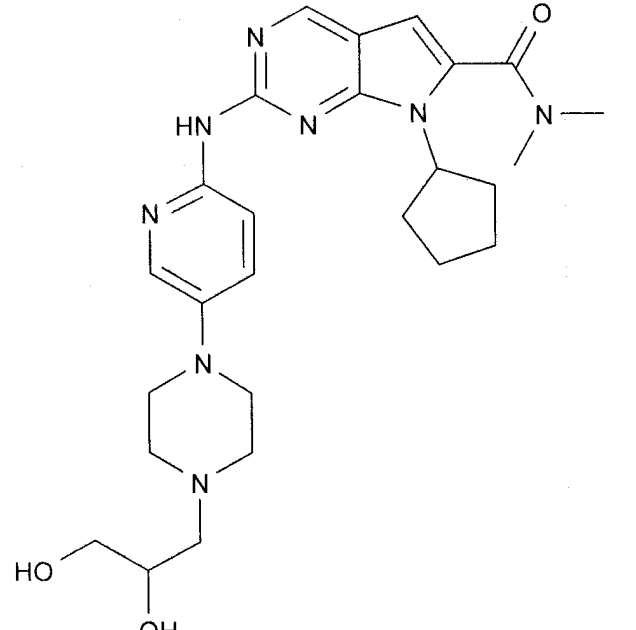
Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 30: A complex molecule featuring a central indazole ring system. The indazole is substituted with a methylamino group (-NH-), a methylamino carbonyl group (-C(=O)N-), and a cyclopentane ring. The methylamino group is further substituted with a 4-pyridinyl group. The cyclopentane ring is connected to a piperazine ring, which is substituted with a methyl group and a tert-butyl carbonyl group (-C(=O)OC(CH₃)₃).</p>	30
 <p>Chemical structure of compound 31: A complex molecule featuring a central indazole ring system. The indazole is substituted with a methylamino group (-NH-), a methylamino carbonyl group (-C(=O)N-), and a cyclopentane ring. The methylamino group is further substituted with a 4-pyridinyl group. The cyclopentane ring is connected to a piperazine ring, which is substituted with a methyl group and a tert-butyl carbonyl group (-C(=O)OC(CH₃)₃).</p>	31

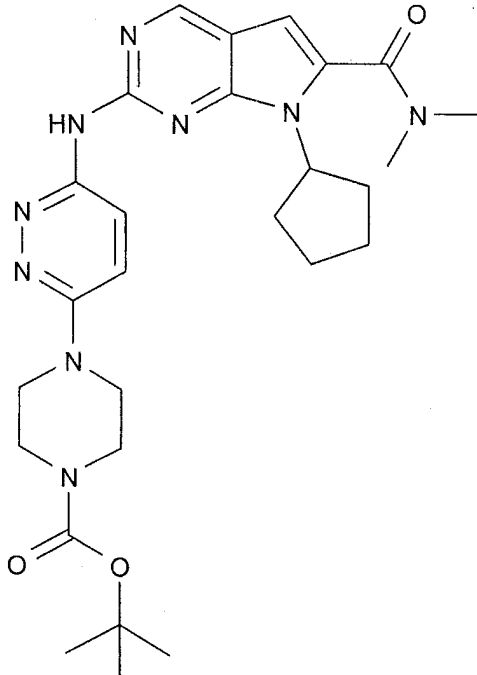
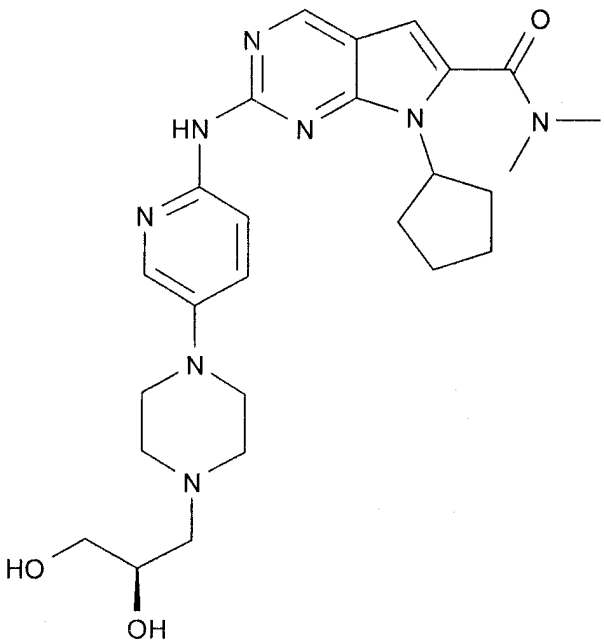
Соединение	Номер примера
 <chem>CN(C)C(=O)c1c2c(c1)cnc2Nc3cccnc3CN4CCO4</chem>	32
 <chem>CN(C)C(=O)c1c2c(c1)cnc2Nc3cccnc3N4CCN(CC4)CCO</chem>	33
 <chem>CN(C)C(=O)c1c2c(c1)cnc2Nc3cccnc3N4CCN(CC4)NS(=O)(=O)C</chem>	34

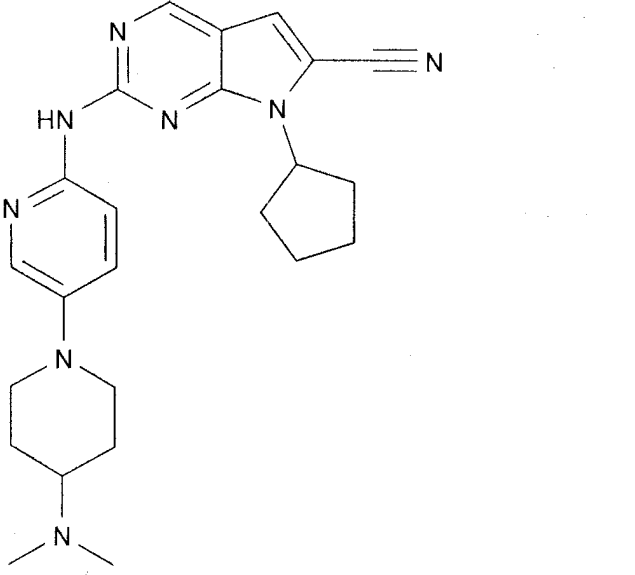
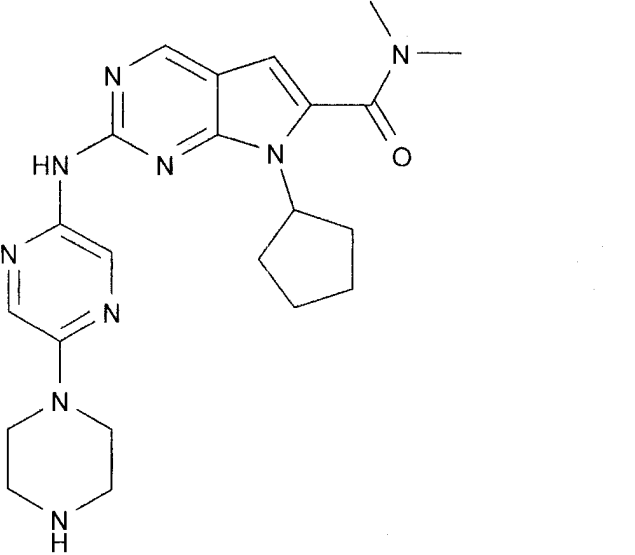
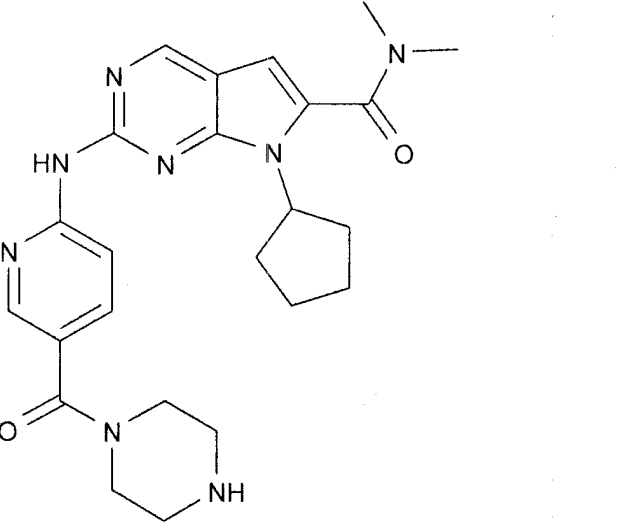
Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 35: A central benzimidazole ring system. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a dimethylamino group (-N(CH₃)₂). The 5-position is substituted with a cyclopentyl ring. The 6-position is substituted with a 4-(2-(2-hydroxyethyl)ethyl)piperidin-1-ylamino group. The 7-position is substituted with a 4-pyridinylamino group.</p>	35
 <p>Chemical structure of compound 36: A central benzimidazole ring system. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a dimethylamino group (-N(CH₃)₂). The 5-position is substituted with a cyclopentyl ring. The 6-position is substituted with a 4-(2-(2-hydroxypropan-2-yl)ethyl)piperidin-1-ylamino group. The 7-position is substituted with a 4-pyridinylamino group.</p>	36

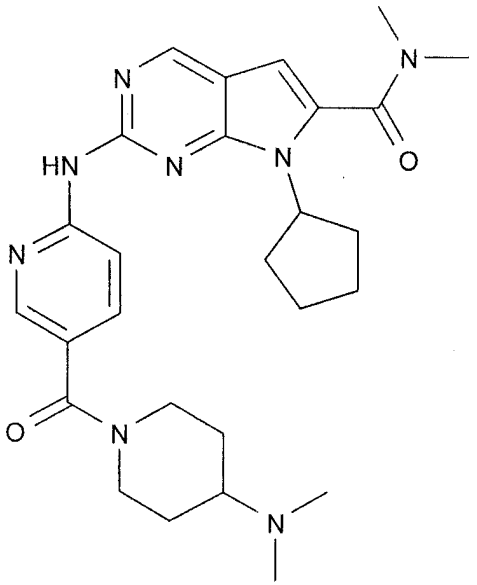
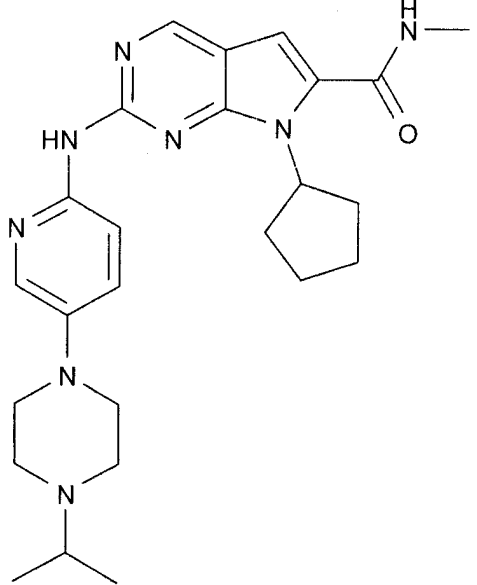
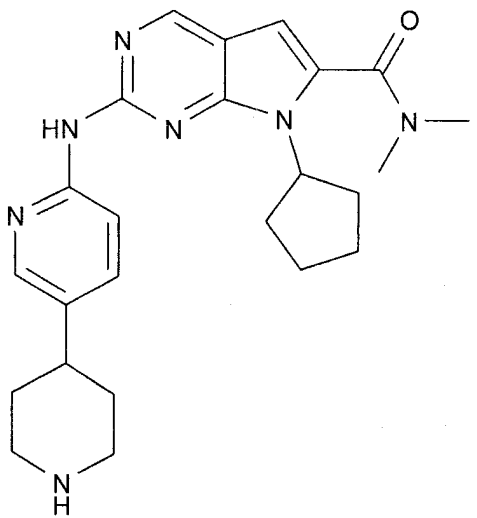
Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 37: A complex molecule featuring a fused bicyclic system consisting of a benzimidazole ring fused to a pyrrole ring. The benzimidazole part has an NH group at position 2 and a methyl group on the nitrogen at position 1. The pyrrole ring is substituted at position 3 with a carbonyl group (C=O) and a methyl group on the nitrogen. A cyclopentane ring is attached to the nitrogen at position 4 of the pyrrole. The NH group at position 2 of the benzimidazole is linked to a pyridine ring at its 4-position. This pyridine ring is further connected to a piperazine ring at its 1-position. Finally, a hydroxymethyl group (-CH₂OH) is attached to the 3-position of the piperazine ring.</p>	37
 <p>Chemical structure of compound 38: Similar to compound 37, it features the same fused bicyclic core (benzimidazole-pyrrole) with a methyl group on the nitrogen at position 1, a carbonyl group and methyl group on the pyrrole ring at position 3, and a cyclopentane ring at position 4. The NH group at position 2 is linked to a pyridine ring at its 4-position, which is in turn linked to a piperazine ring at its 1-position. However, instead of a hydroxymethyl group, a morpholine ring is attached to the 3-position of the piperazine ring via a carbonyl group (-C(=O)-).</p>	38

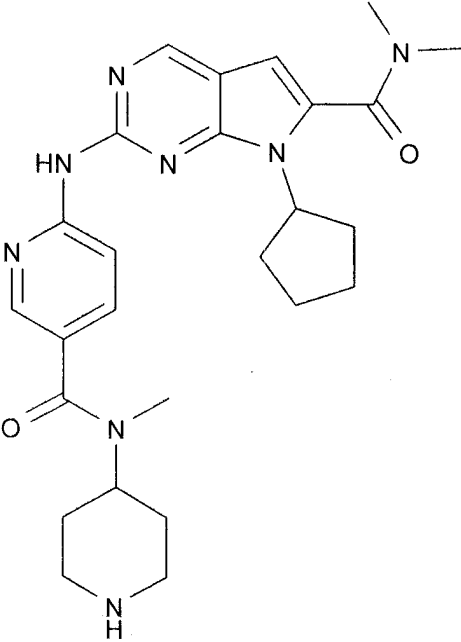
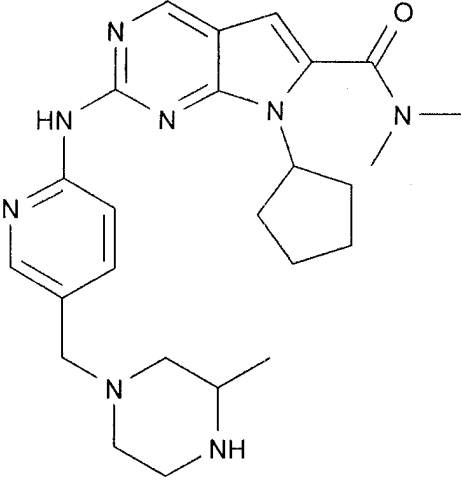
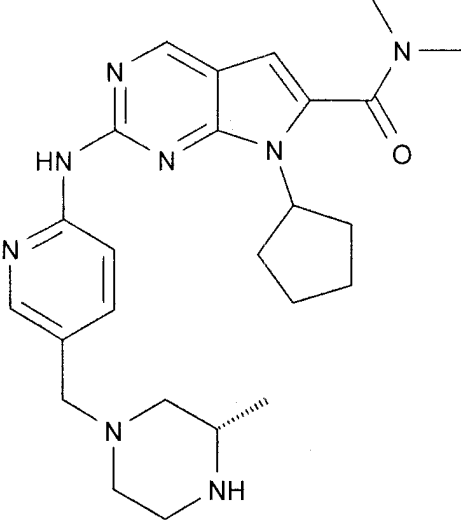
Соединение	Номер примера
 <chem>CN(C)C(=O)c1c[nH]c2c1cnc2N3C=CC=C(C3)N4C=CC=C(N4)N5C=CC=C(C5)N6CC(O)CN6</chem>	39
 <chem>CN(C)C(=O)c1c[nH]c2c1cnc2N3C=CC=C(C3)N4C=CC=C(N4)C5(O)CCCCC5</chem>	40
 <chem>CCNCCC(=O)c1c[nH]c2c1cnc2N3C=CC=C(C3)N4C=CC=C(N4)N5C=CC=C(C5)N6CC(O)CN6</chem>	41

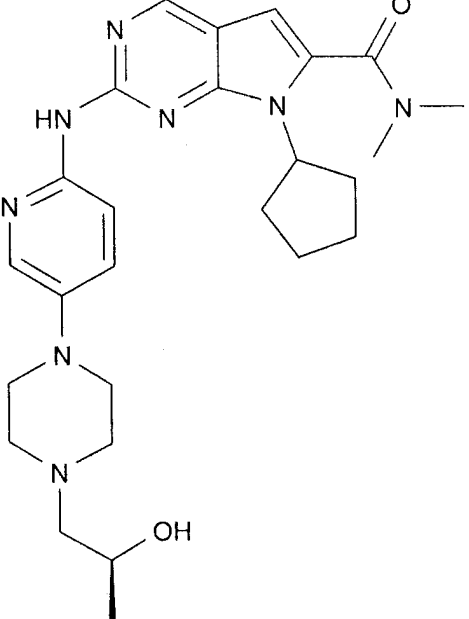
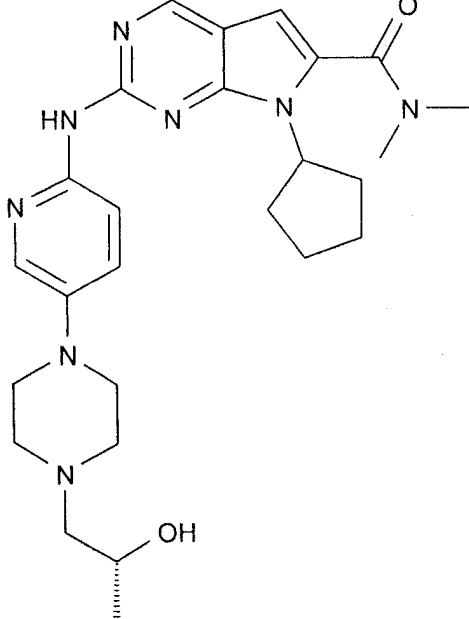
Соединение	Номер примера
 <chem>CN(C)C(=O)c1c[nH]c2c1nc3c2cnc3Nc4ccc(cc4)CN5CCNCC5</chem>	42
 <chem>CN(C)C(=O)c1c[nH]c2c1nc3c2cnc3Nc4ccc(cc4)CN5CCN(C)CC5</chem>	43
 <chem>CN(C)C(=O)c1c[nH]c2c1nc3c2cnc3Nc4ccc(cc4)CN5CCN(CCC(O)O)CC5</chem>	44

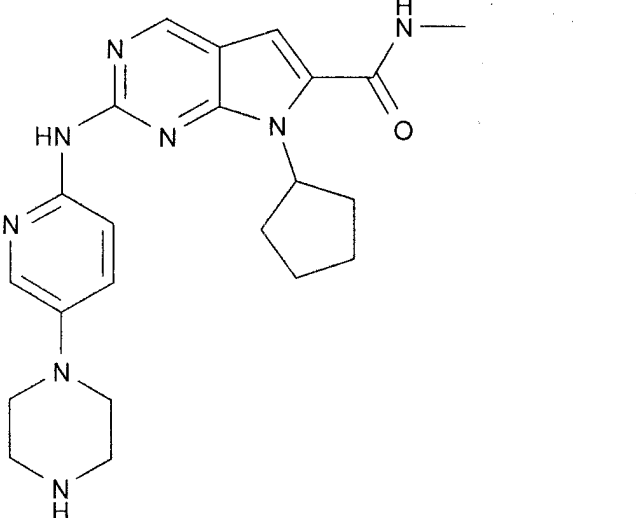
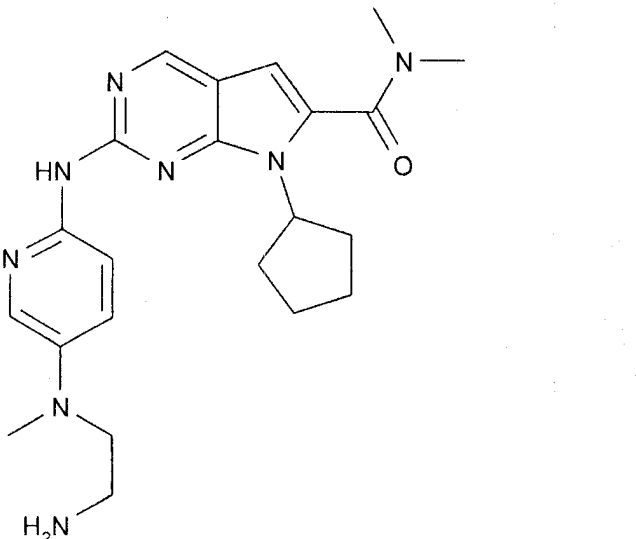
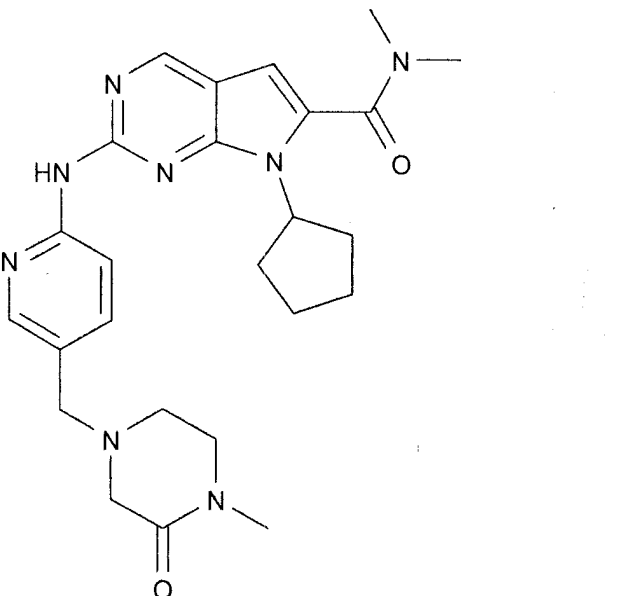
Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 45: A complex molecule featuring a fused bicyclic system consisting of a benzimidazole ring and a pyrrolidine ring. The benzimidazole ring has a methylamino group (-NHCH₃) at the 2-position and a 4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-1-yl)phenylamino group (-NH-C₆H₄-N(CH₂)₄-N-CO-O-C(CH₃)₃) at the 5-position. The pyrrolidine ring is substituted with a methyl group and a carbonyl group (-C(=O)-).</p>	45
 <p>Chemical structure of compound 46: Similar to compound 45, it features the same fused bicyclic core. However, the piperidine ring is substituted with a 2-hydroxyethyl group (-CH₂-CH₂-OH) and a 1-hydroxyethyl group (-CH(OH)-CH₃) instead of the tert-butoxycarbonyl group.</p>	46

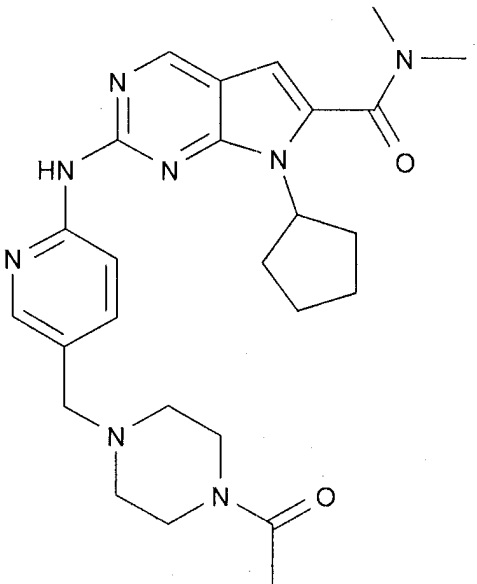
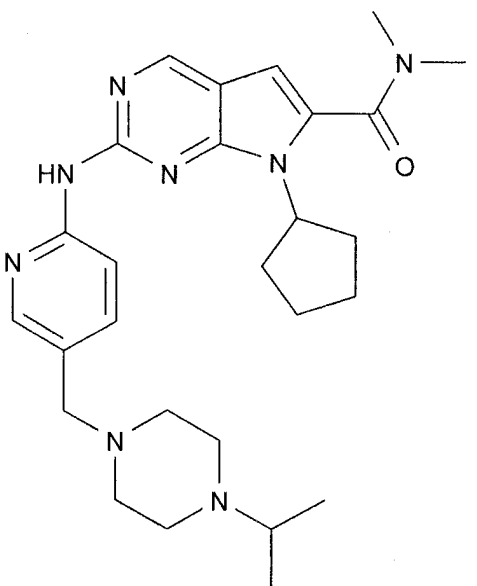
Соединение	Номер примера
 <chem>CN(C)C1CCN(C1)C2=CN=CN=C2N3C=NC(C#N)=N3C4=CC=CC=C4N5C=CC=CC5</chem>	47
 <chem>CN(C)C(=O)C1=CN=C2C=NC(N2)N1C3C=CC=CC3N4C=CC=CC4N5C=CC=CC5</chem>	48
 <chem>C1CCN(C1)C2=CN=C3C=NC(N3)N2C4=CC=CC=C4N5C=CC=CC5C(=O)N6CCNCC6</chem>	49

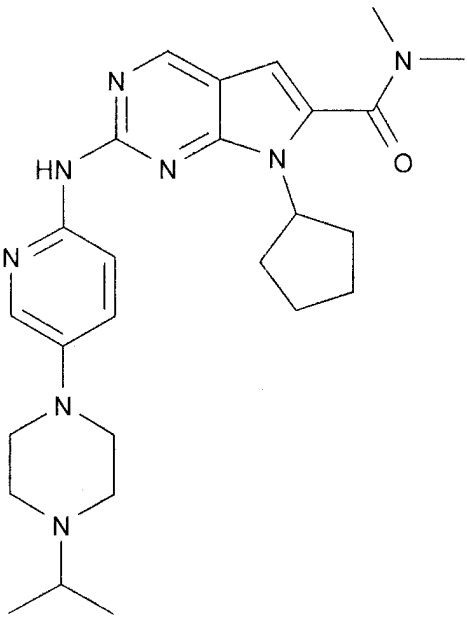
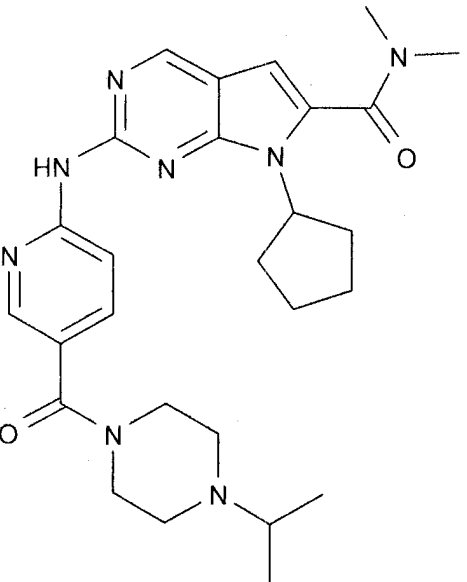
Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 50: A central benzimidazole ring system. The 2-position is substituted with a 4-(dimethylamino)pyridin-2-yl group. The 5-position is substituted with a cyclopentyl group. The 4-position is substituted with a dimethylamino group (-N(CH₃)₂). The 1-position is substituted with a 4-(dimethylamino)pyridin-2-yl group.</p>	50
 <p>Chemical structure of compound 51: A central benzimidazole ring system. The 2-position is substituted with a 4-(dimethylamino)pyridin-2-yl group. The 5-position is substituted with a cyclopentyl group. The 4-position is substituted with a dimethylamino group (-N(CH₃)₂). The 1-position is substituted with a dimethylamino group (-N(CH₃)₂).</p>	51
 <p>Chemical structure of compound 52: A central benzimidazole ring system. The 2-position is substituted with a 4-(dimethylamino)pyridin-2-yl group. The 5-position is substituted with a cyclopentyl group. The 4-position is substituted with a dimethylamino group (-N(CH₃)₂). The 1-position is substituted with a dimethylamino group (-N(CH₃)₂).</p>	52

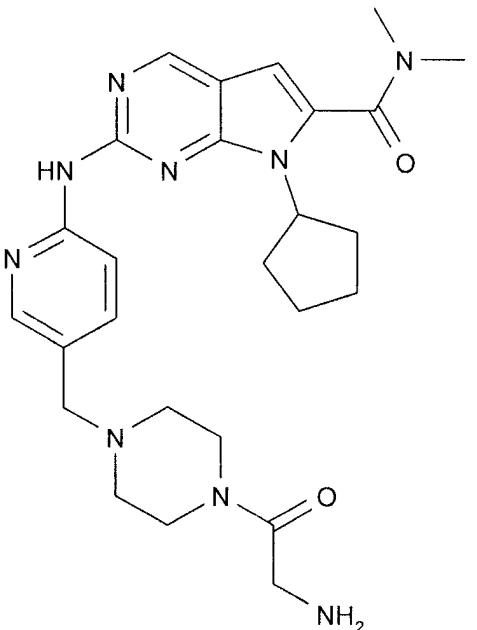
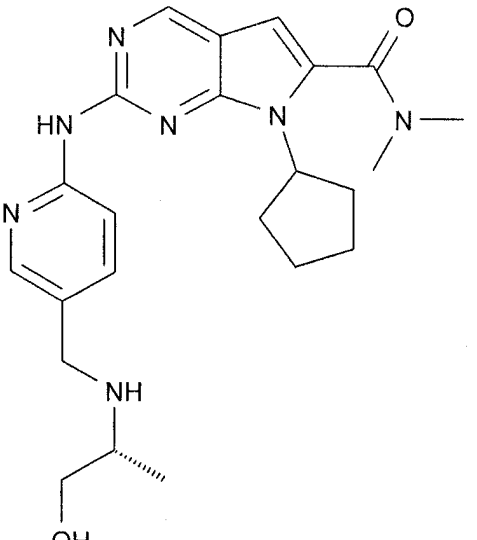
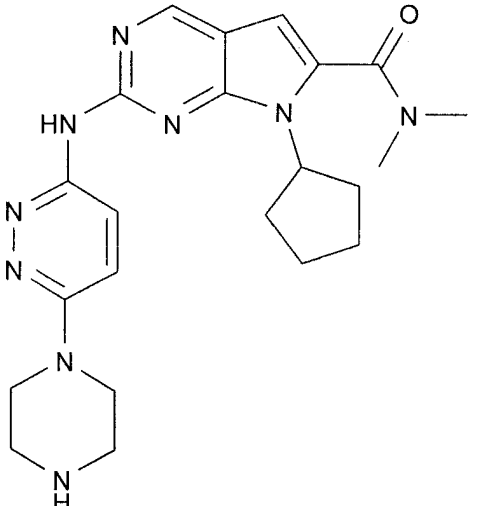
Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 53: A fused bicyclic system consisting of a benzimidazole ring fused to a pyrrole ring. The benzimidazole ring has an NH group at position 2 and a methylamino group (-N(CH₃)₂) at position 4. The pyrrole ring has a methylamino group (-N(CH₃)₂) at position 2 and is substituted at position 3 with a cyclopentyl ring. The benzimidazole ring is further substituted at position 5 with a 4-(N-methylpiperidin-1-yl)pyridin-2-ylamino group.</p>	53
 <p>Chemical structure of compound 54: A fused bicyclic system consisting of a benzimidazole ring fused to a pyrrole ring. The benzimidazole ring has an NH group at position 2 and a methylamino group (-N(CH₃)₂) at position 4. The pyrrole ring has a methylamino group (-N(CH₃)₂) at position 2 and is substituted at position 3 with a cyclopentyl ring. The benzimidazole ring is further substituted at position 5 with a 4-(N-methylpiperidin-1-yl)methylpyridin-2-ylamino group.</p>	54
 <p>Chemical structure of compound 55: A fused bicyclic system consisting of a benzimidazole ring fused to a pyrrole ring. The benzimidazole ring has an NH group at position 2 and a methylamino group (-N(CH₃)₂) at position 4. The pyrrole ring has a methylamino group (-N(CH₃)₂) at position 2 and is substituted at position 3 with a cyclopentyl ring. The benzimidazole ring is further substituted at position 5 with a 4-(N-methylpiperidin-1-yl)methylpyridin-2-ylamino group. The methyl group on the piperidine ring is shown with a dashed bond, indicating it is in the back position.</p>	55

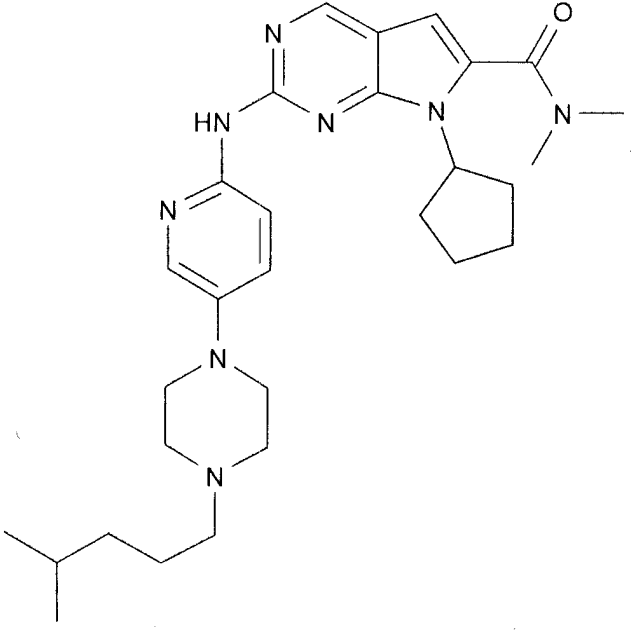
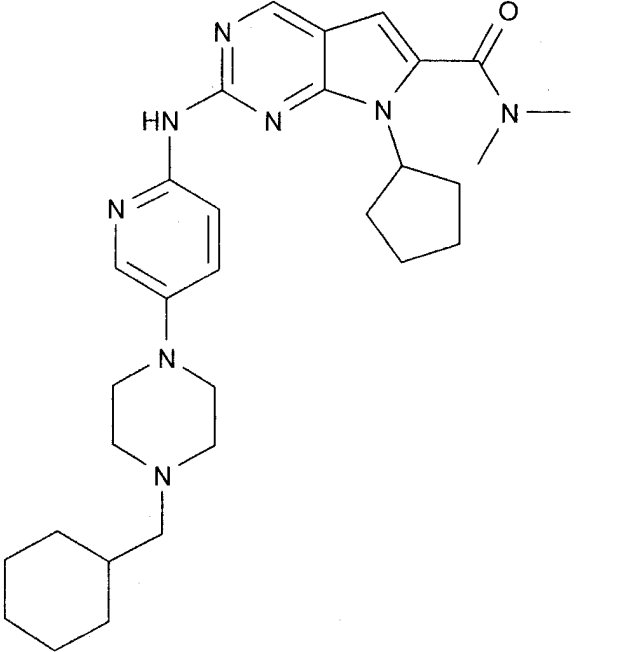
Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 56: A complex molecule featuring a fused bicyclic system consisting of a benzimidazole ring fused to a pyrrolidine ring. The benzimidazole ring has a methylamino group (-NHCH₃) at the 2-position and a 4-(2-hydroxyethyl)pyrimidin-2-ylamino group (-NH-C₅H₄N-CH₂-CH(OH)-CH₃) at the 4-position. The pyrrolidine ring is substituted with a methyl group (-CH₃) at the 2-position and a cyclopentane ring at the 3-position.</p>	56
 <p>Chemical structure of compound 57: A complex molecule featuring a fused bicyclic system consisting of a benzimidazole ring fused to a pyrrolidine ring. The benzimidazole ring has a methylamino group (-NHCH₃) at the 2-position and a 4-(2-hydroxyethyl)pyrimidin-2-ylamino group (-NH-C₅H₄N-CH₂-CH(OH)-CH₃) at the 4-position. The pyrrolidine ring is substituted with a methyl group (-CH₃) at the 2-position and a cyclopentane ring at the 3-position. The stereochemistry of the hydroxyl group is different from compound 56.</p>	57

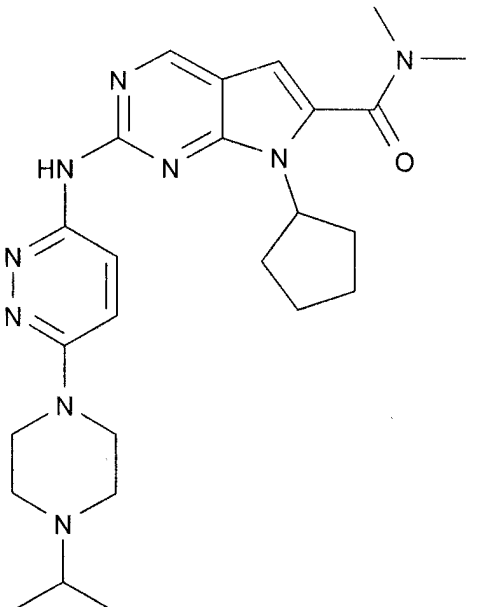
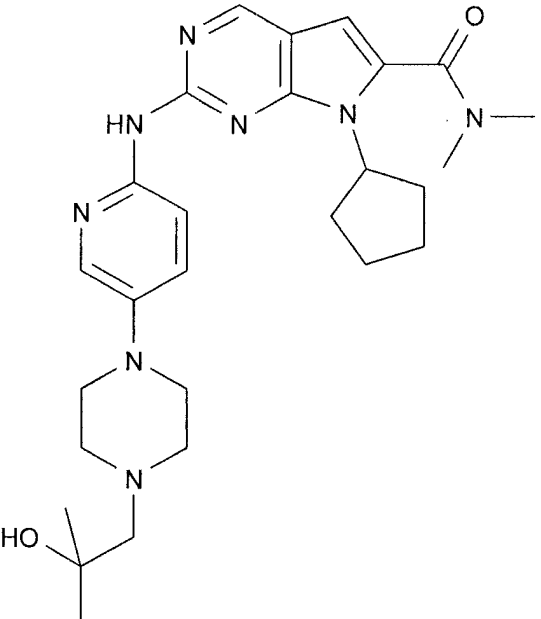
Соединение	Номер примера
 <chem>CNC(=O)c1c[nH]c2c1cnc2Nc3ccncc3N4CCNCC4</chem>	58
 <chem>CNC(=O)c1c[nH]c2c1cnc2Nc3ccncc3N(C)CCN</chem>	59
 <chem>CNC(=O)c1c[nH]c2c1cnc2Nc3ccncc3N(C)CC(=O)CNc4ccncc4</chem>	60

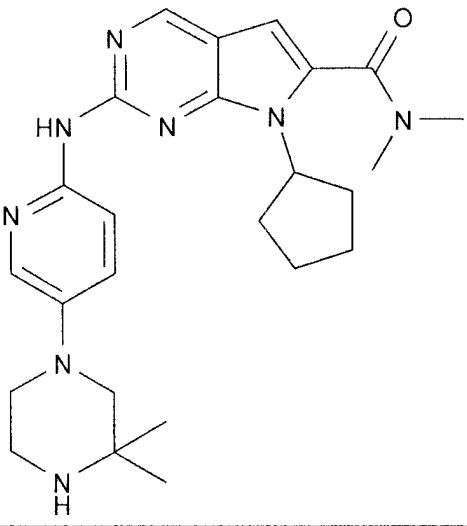
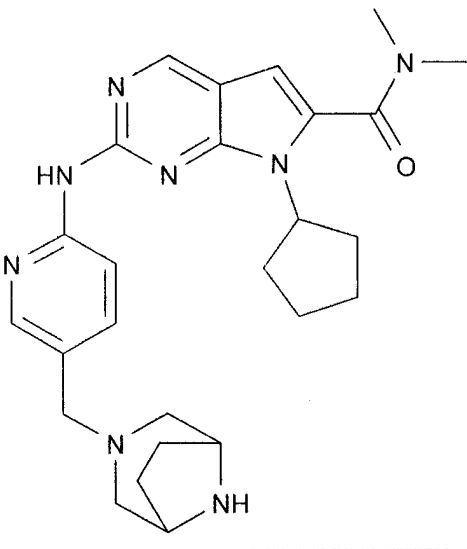
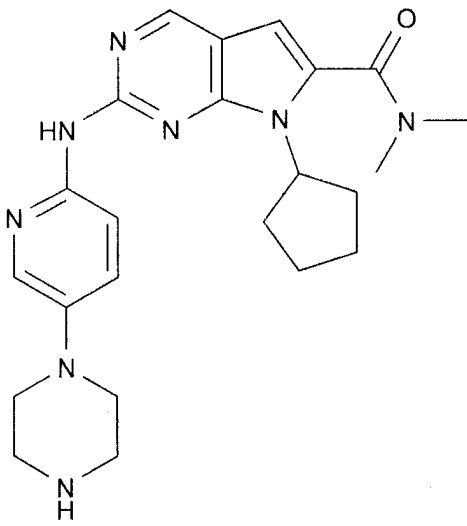
Соединение	Номер примера
 <p>The chemical structure of compound 61 features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted at the 2-position with a dimethylamino group (-N(CH₃)₂), at the 4-position with a cyclopentyl ring, and at the 5-position with a 4-(4-(methylamino)benzyl)pyridin-2-ylamino group. The methylamino group is represented as -NH-CH₃.</p>	61
 <p>The chemical structure of compound 62 is identical to compound 61, but the methylamino group (-NH-CH₃) is replaced by an isopropylamino group (-NH-CH(CH₃)₂).</p>	62

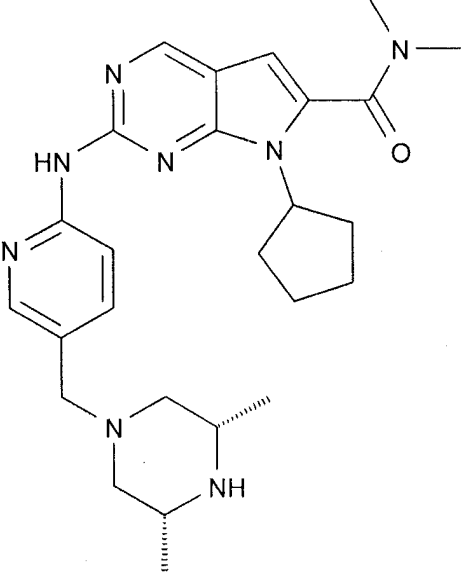
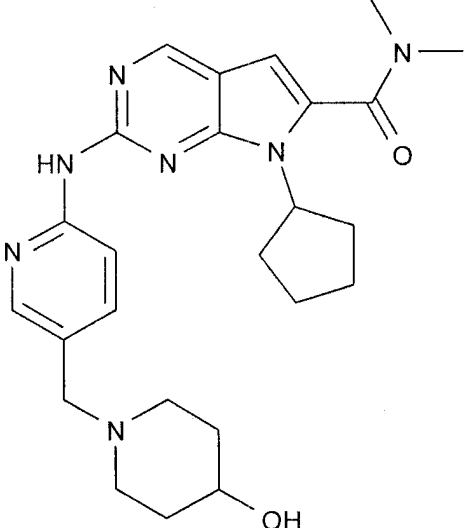
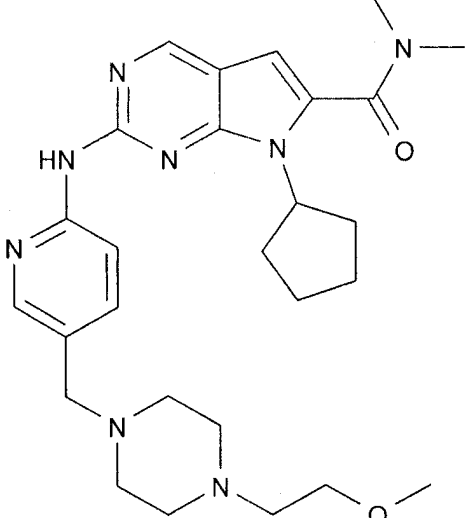
Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 63: A central indazole ring system. The indazole ring has a methylamino group (-NH-CH₃) at position 2, a dimethylamino group (-N(CH₃)₂) at position 3, and a cyclopentyl group at position 4. The indazole ring is connected at position 5 to a pyridine ring. The pyridine ring is further connected at its 4-position to a piperazine ring. The piperazine ring has an isopropyl group attached to one of its nitrogen atoms.</p>	63
 <p>Chemical structure of compound 64: A central indazole ring system. The indazole ring has a methylamino group (-NH-CH₃) at position 2, a dimethylamino group (-N(CH₃)₂) at position 3, and a cyclopentyl group at position 4. The indazole ring is connected at position 5 to a pyridine ring. The pyridine ring is further connected at its 4-position to a carbonyl group (-C(=O)-). This carbonyl group is attached to the nitrogen atom of a piperazine ring. The piperazine ring has an isopropyl group attached to one of its nitrogen atoms.</p>	64

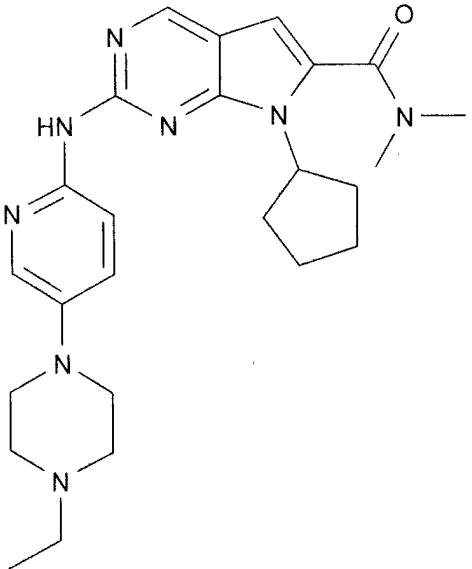
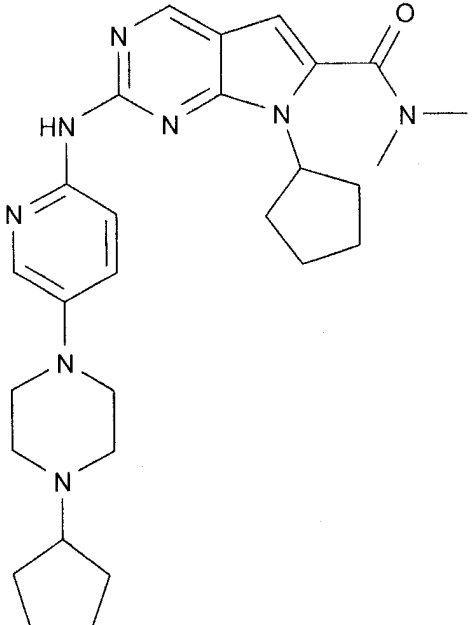
Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 65: A central indazole ring system. The indazole ring has a methylamino group (-NHCH₃) at position 2, a methylamino carbonyl group (-C(=O)NCH₃) at position 3, and a cyclopentyl group at position 4. The indazole ring is connected at position 5 to a 4-(aminomethyl)pyridin-2-ylmethyl group. The aminomethyl group is further substituted with a piperazine ring, which is in turn substituted with a 2-aminoethyl group (-CH₂CH₂NH₂).</p>	65
 <p>Chemical structure of compound 66: A central indazole ring system. The indazole ring has a methylamino group (-NHCH₃) at position 2, a methylamino carbonyl group (-C(=O)NCH₃) at position 3, and a cyclopentyl group at position 4. The indazole ring is connected at position 5 to a 4-(1-hydroxyethylamino)pyridin-2-ylmethyl group. The 1-hydroxyethylamino group is shown with a dashed bond to the hydroxyl group, indicating stereochemistry.</p>	66
 <p>Chemical structure of compound 67: A central indazole ring system. The indazole ring has a methylamino group (-NHCH₃) at position 2, a methylamino carbonyl group (-C(=O)NCH₃) at position 3, and a cyclopentyl group at position 4. The indazole ring is connected at position 5 to a 4-(piperazin-2-yl)pyridin-2-ylmethyl group. The piperazine ring is shown in its neutral form.</p>	67

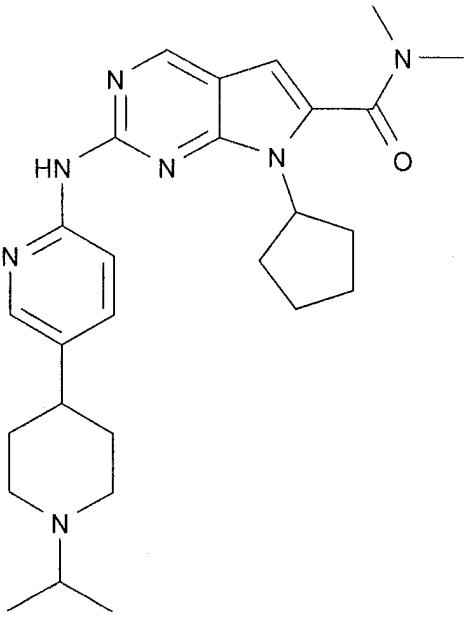
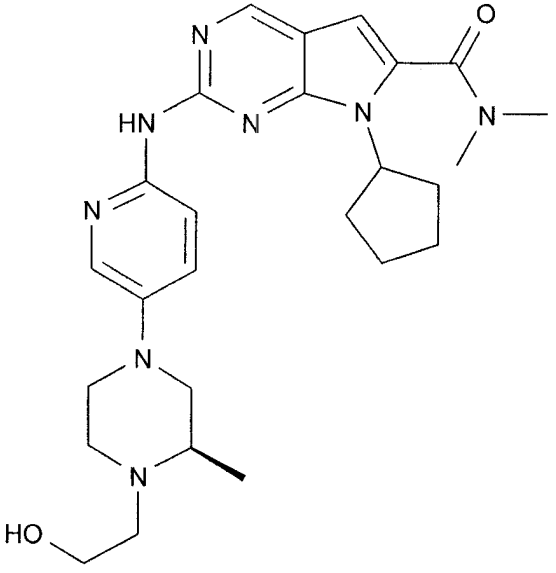
Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 68: A complex molecule featuring a central indazole ring system. The indazole is substituted at the 2-position with an NH group, which is further substituted with a 4-(1-(3-isobutylpropyl)piperazine)pyridin-2-yl group. The indazole is also substituted at the 3-position with a 1-methyl-2-(cyclopentyl)imidazole-4-carbonyl group.</p>	68
 <p>Chemical structure of compound 69: A complex molecule featuring a central indazole ring system. The indazole is substituted at the 2-position with an NH group, which is further substituted with a 4-(1-(cyclohexylmethyl)piperazine)pyridin-2-yl group. The indazole is also substituted at the 3-position with a 1-methyl-2-(cyclopentyl)imidazole-4-carbonyl group.</p>	69

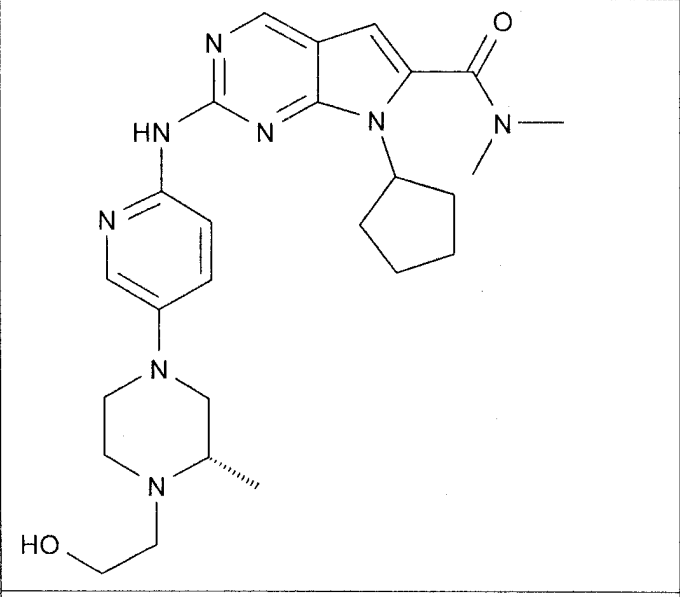
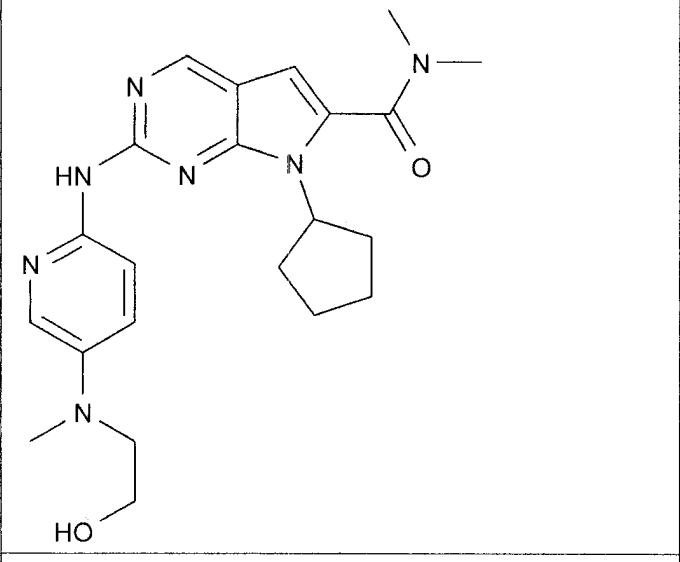
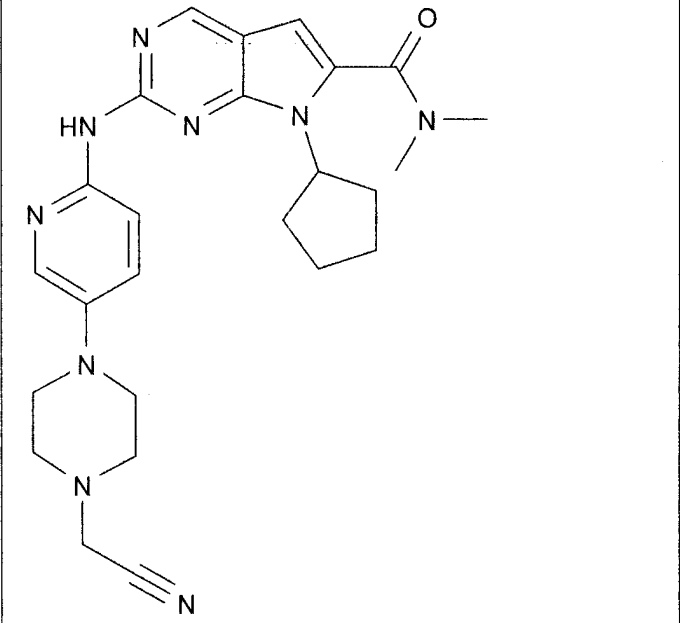
Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 70: A central benzimidazole ring system. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino group. The 5-position is substituted with a cyclopentyl group. The 4-position is substituted with a dimethylamino carbonyl group (-C(=O)N(CH₃)₂).</p>	70
 <p>Chemical structure of compound 71: A central benzimidazole ring system. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a 4-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino group. The 5-position is substituted with a cyclopentyl group. The 4-position is substituted with a dimethylamino carbonyl group (-C(=O)N(CH₃)₂).</p>	71

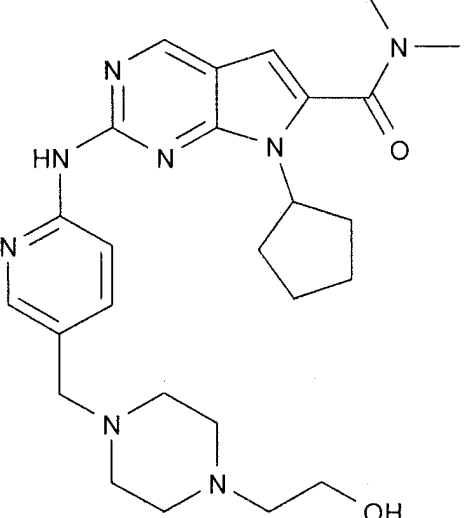
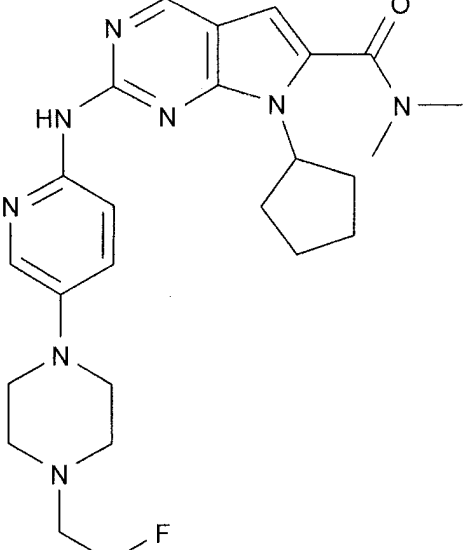
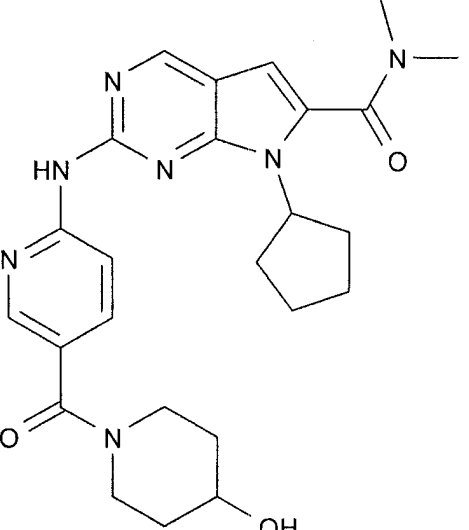
Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 72: A central indazole ring system. The 2-position of the indazole is substituted with a 4-(4-(1,1-dimethylpiperidin-2-yl)pyridin-2-yl)amino group. The 3-position of the indazole is substituted with a 1-methyl-2-cyclopentyl-1H-imidazole-4-carbonyl group.</p>	72
 <p>Chemical structure of compound 73: A central indazole ring system. The 2-position of the indazole is substituted with a 4-(1,4-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ylmethyl)amino group. The 3-position of the indazole is substituted with a 1-methyl-2-cyclopentyl-1H-imidazole-4-carbonyl group.</p>	73
 <p>Chemical structure of compound 74: A central indazole ring system. The 2-position of the indazole is substituted with a 4-(piperidin-2-yl)amino group. The 3-position of the indazole is substituted with a 1-methyl-2-cyclopentyl-1H-imidazole-4-carbonyl group.</p>	74

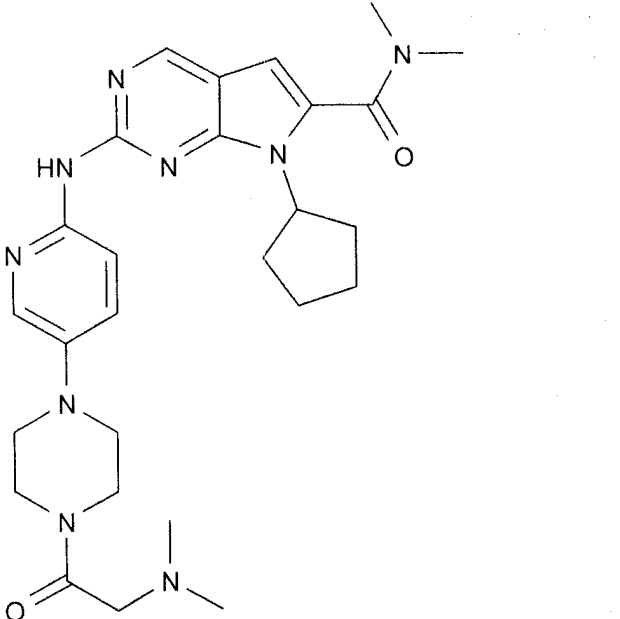
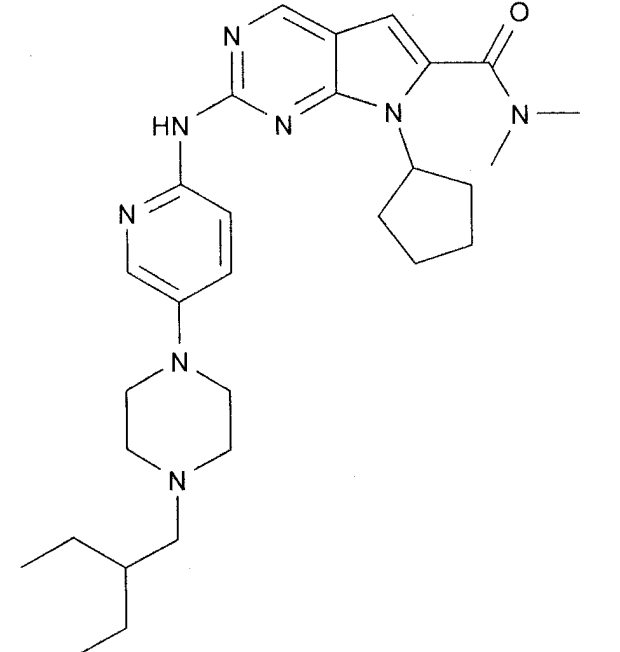
Соединение	Номер примера
 <chem>CN(C)C(=O)c1c2c(c1)cnc2C3CCCC3CNC4=CN=CC=C4CN5C=CC=CC5</chem>	75
 <chem>CN(C)C(=O)c1c2c(c1)cnc2C3CCCC3CNC4=CN=CC=C4CN5CCN(CO)CC5</chem>	76
 <chem>CN(C)C(=O)c1c2c(c1)cnc2C3CCCC3CNC4=CN=CC=C4CN5CCN(COCC)CC5</chem>	77

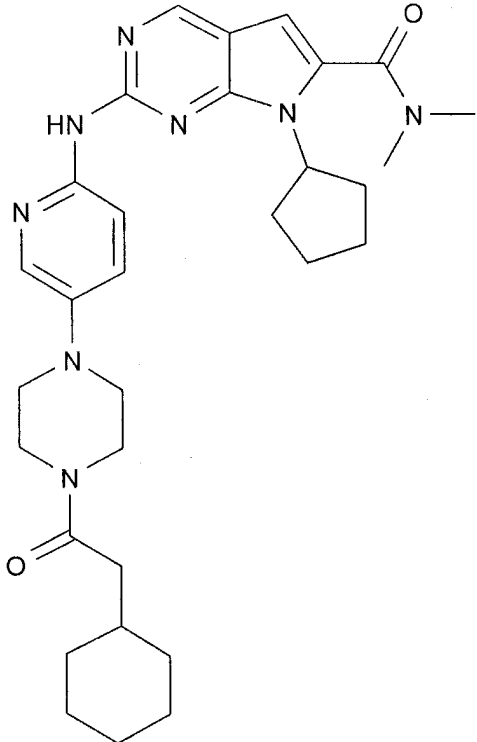
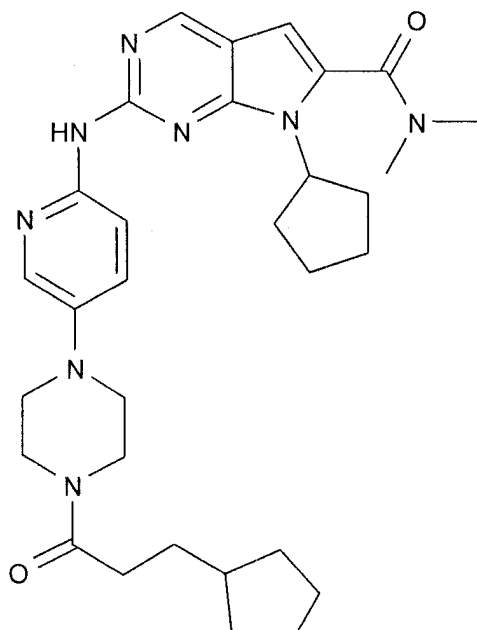
Соединение	Номер примера
 <p>The chemical structure of compound 78 features a central indazole ring system. The indazole is substituted at the 2-position with a 4-(diethylamino)pyridin-2-ylamino group. At the 3-position, it is substituted with a 1-methyl-2-cyclopentyl-1H-imidazole-4-carbonyl group. The diethylamino group consists of a piperazine ring with an ethyl group attached to one of its nitrogen atoms.</p>	78
 <p>The chemical structure of compound 79 is similar to compound 78, but the diethylamino group is replaced by a cyclopentyl group. The central indazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(cyclopentylamino)pyridin-2-ylamino group and at the 3-position with a 1-methyl-2-cyclopentyl-1H-imidazole-4-carbonyl group.</p>	79

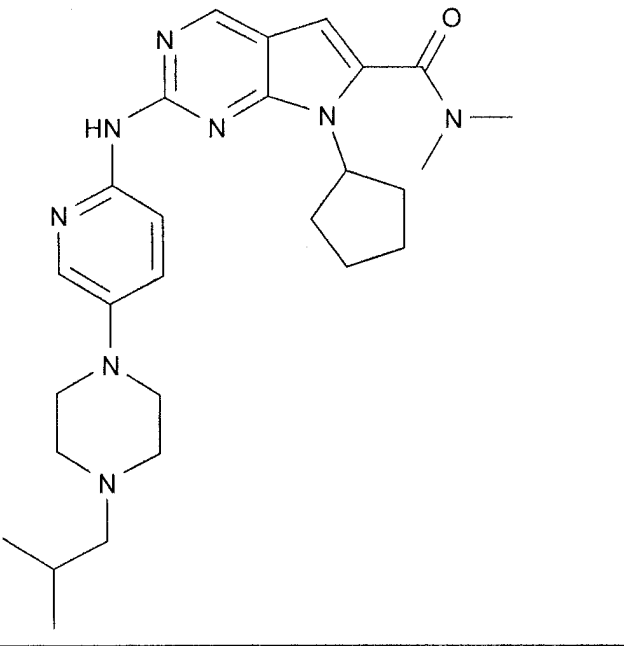
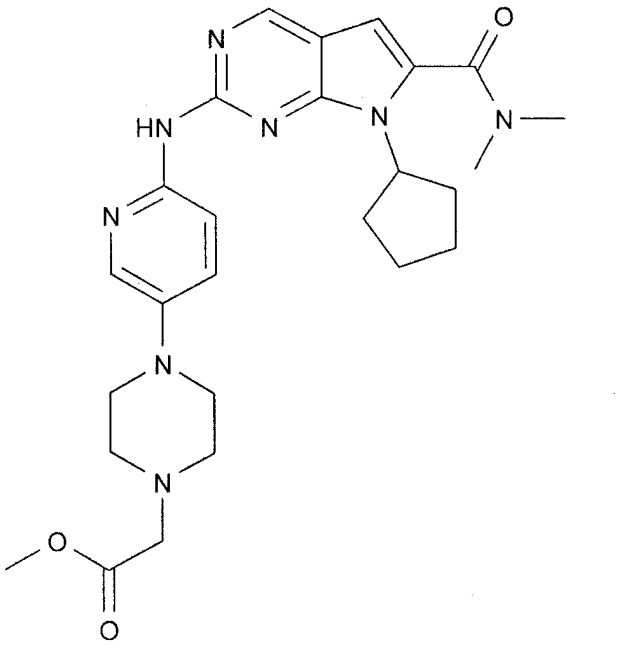
Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 80: A central benzimidazole ring system. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a 4-(4-isopropylpiperidin-1-yl)pyridin-2-ylamino group. The 5-position is substituted with a 1-methyl-2-oxoethyl group. The 1-position is substituted with a cyclopentyl ring.</p>	80
 <p>Chemical structure of compound 81: A central benzimidazole ring system. The 2-position is substituted with a 4-(2-(2-hydroxyethyl)-2-methylpiperidin-1-yl)pyridin-2-ylamino group. The 5-position is substituted with a 1-methyl-2-oxoethyl group. The 1-position is substituted with a cyclopentyl ring.</p>	81

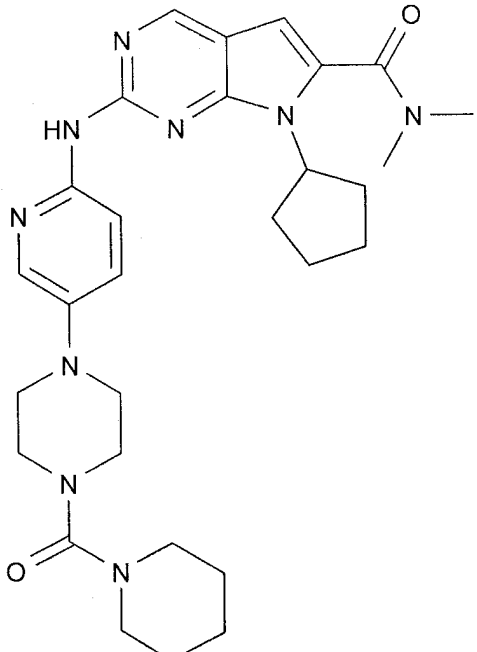
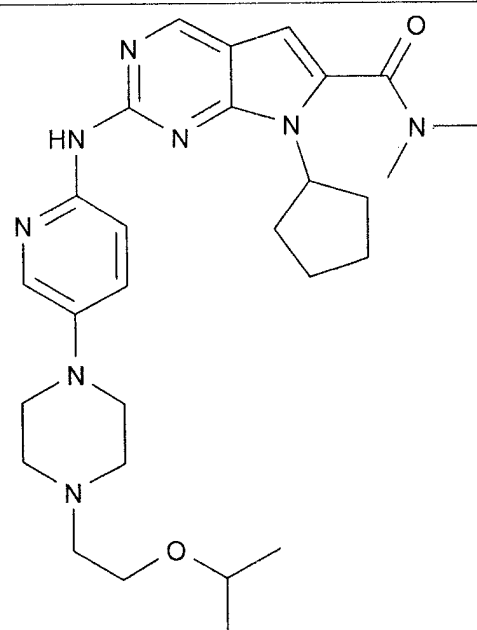
Соединение	Номер примера
	82
	83
	84

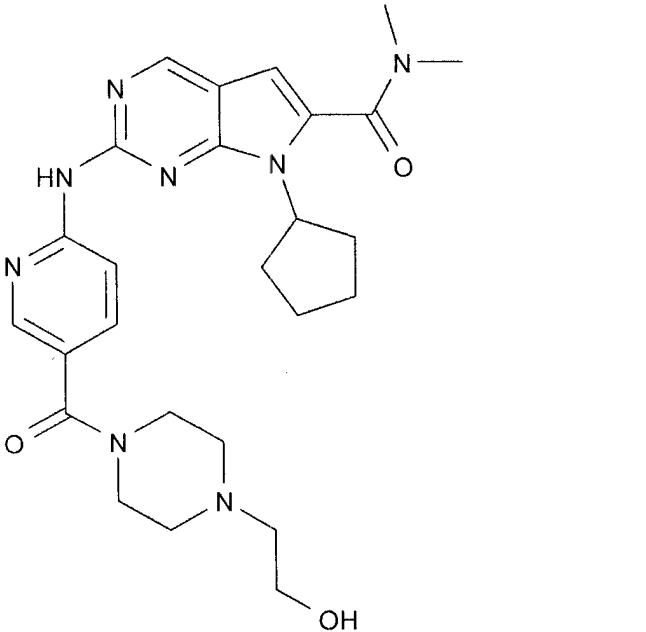
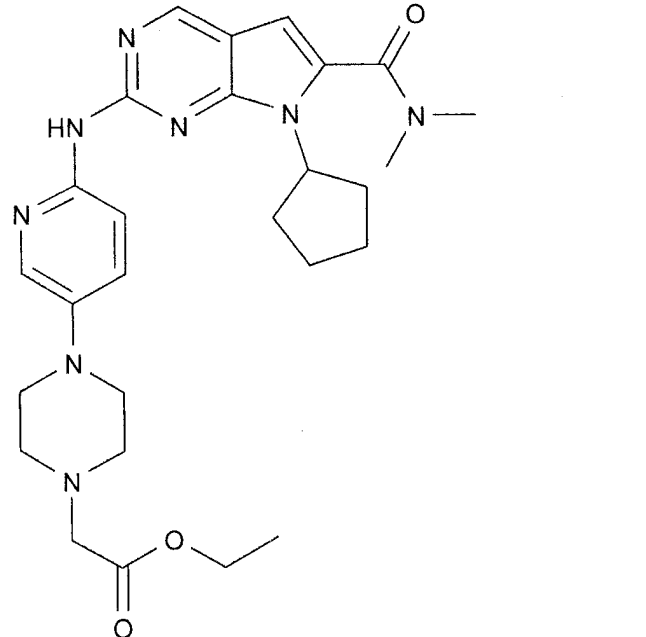
Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 85: A fused bicyclic system consisting of a benzimidazole ring fused to a pyrrole ring. The benzimidazole ring has an NH group at position 2 and a methylamino carbonyl group (-C(=O)NMe) at position 4. The pyrrole ring has a cyclopentyl group at position 3. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-(2-(2-hydroxyethyl)pyrimidin-5-yl)methyl group at position 6.</p>	85
 <p>Chemical structure of compound 86: A fused bicyclic system consisting of a benzimidazole ring fused to a pyrrole ring. The benzimidazole ring has an NH group at position 2 and a methylamino carbonyl group (-C(=O)NMe) at position 4. The pyrrole ring has a cyclopentyl group at position 3. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-(2-(2-fluoroethyl)pyrimidin-5-yl) group at position 6.</p>	86
 <p>Chemical structure of compound 87: A fused bicyclic system consisting of a benzimidazole ring fused to a pyrrole ring. The benzimidazole ring has an NH group at position 2 and a methylamino carbonyl group (-C(=O)NMe) at position 4. The pyrrole ring has a cyclopentyl group at position 3. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyrimidin-5-yl) group at position 6.</p>	87

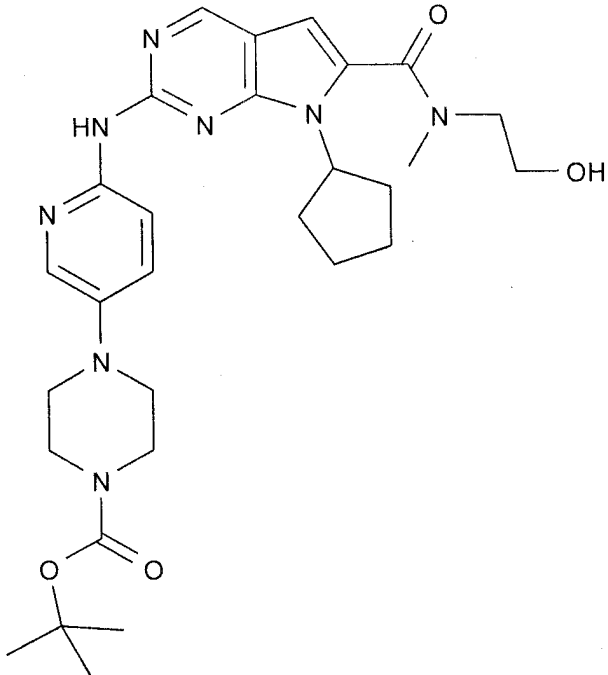
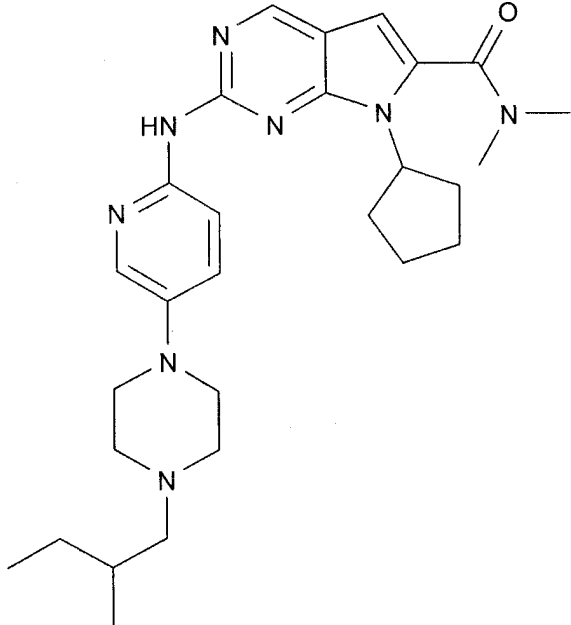
Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 88: A fused bicyclic system consisting of a benzimidazole ring fused to a cyclopentane ring. The benzimidazole ring has a dimethylamino group (-N(CH₃)₂) at the 2-position and a 4-(4-(dimethylamino)pyridin-2-yl)amino group (-NH-C₅H₄N) at the 4-position. The cyclopentane ring is attached to the 5-position of the benzimidazole ring.</p>	88
 <p>Chemical structure of compound 89: A fused bicyclic system consisting of a benzimidazole ring fused to a cyclopentane ring. The benzimidazole ring has a dimethylamino group (-N(CH₃)₂) at the 2-position and a 4-(4-(diethylamino)pyridin-2-yl)amino group (-NH-C₅H₄N) at the 4-position. The cyclopentane ring is attached to the 5-position of the benzimidazole ring.</p>	89

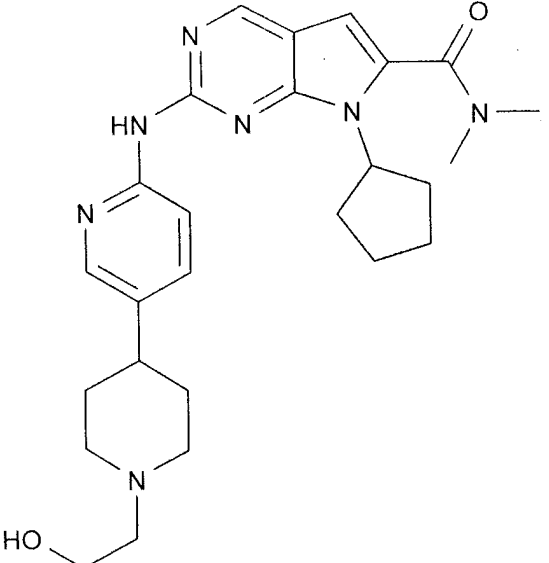
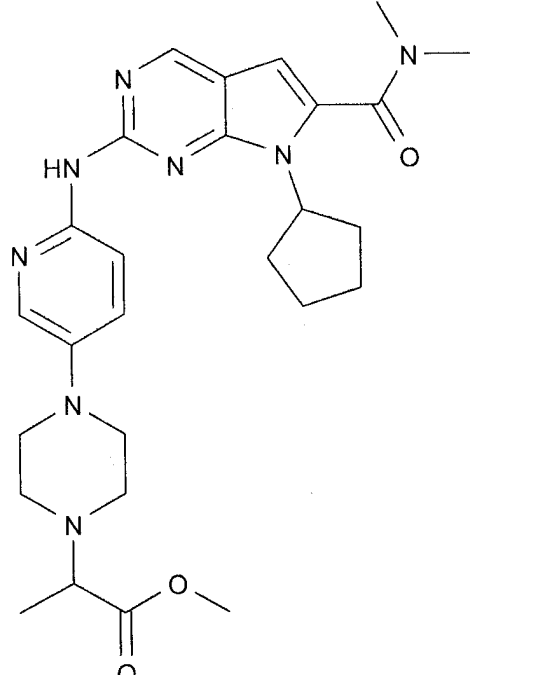
Соединение	Номер примера
 <p>The chemical structure of compound 90 consists of a central indazole ring system. The indazole is substituted at the 2-position with an NH group, which is further substituted with a 4-pyridyl ring. The 5-position of the indazole is substituted with a 5-membered ring containing a nitrogen atom and a carbonyl group (C=O). The 7-position of the indazole is substituted with a 6-membered ring containing a nitrogen atom. The 6-membered ring is further substituted with a carbonyl group (C=O) and a cyclohexane ring.</p>	90
 <p>The chemical structure of compound 91 is identical to compound 90, except for the substituent on the 6-membered ring. Instead of a cyclohexane ring, it has a cyclopentane ring.</p>	91

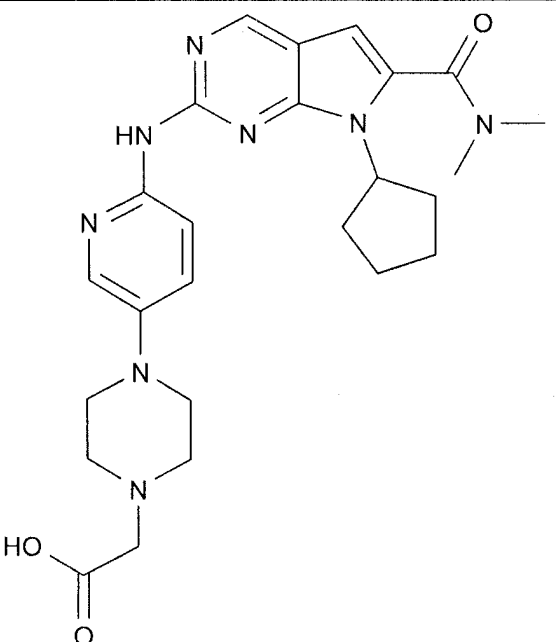
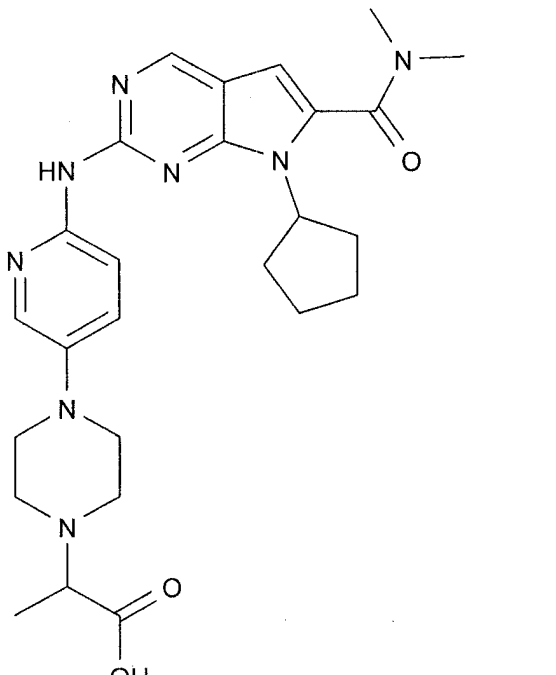
Соединение	Номер примера
 <p>The chemical structure of compound 92 features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a methyl group on the nitrogen at position 2, a cyclopentane ring at position 4, and a 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenylamino group at position 6. The 4-isopropylpiperazine ring is connected to the phenyl ring at its 1-position.</p>	92
 <p>The chemical structure of compound 93 is similar to compound 92, but the 4-isopropylpiperazine ring is replaced by a 4-(methoxycarbonylmethyl)piperazine ring. The methoxycarbonylmethyl group is attached to the piperazine ring at its 1-position.</p>	93

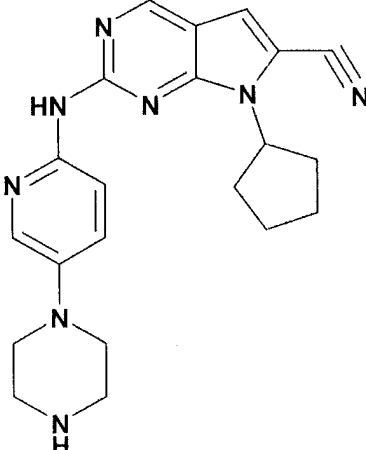
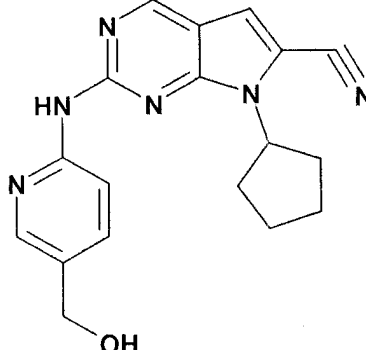
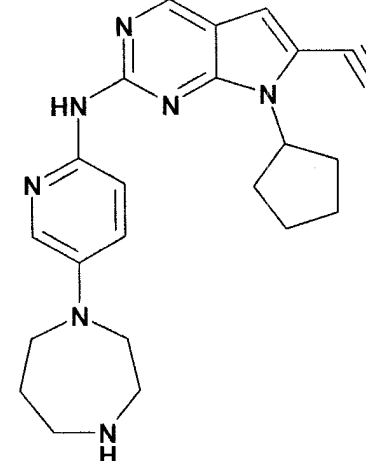
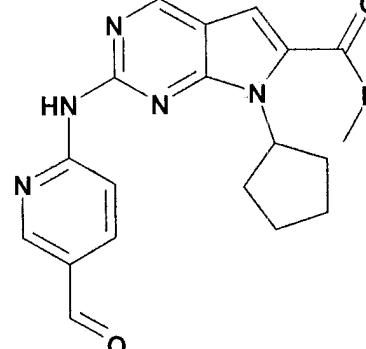
Соединение	Номер примера
 <p>The chemical structure of compound 94 features a central fused bicyclic system consisting of a pyrimidopyridine ring system. A nitrogen atom in the pyridine ring is substituted with a methyl group and a carbonyl group. The pyrimidine ring is substituted with a hydrogen atom and a 4-(piperidin-1-yl)pyridin-2-ylamino group. The piperidine ring is further substituted with a carbonyl group, which is in turn substituted with a piperidine ring.</p>	94
 <p>The chemical structure of compound 95 is similar to compound 94, but the piperidine ring substituted on the carbonyl group is replaced by a 2-(2-isopropoxyethyl)ethylpiperidine ring.</p>	95

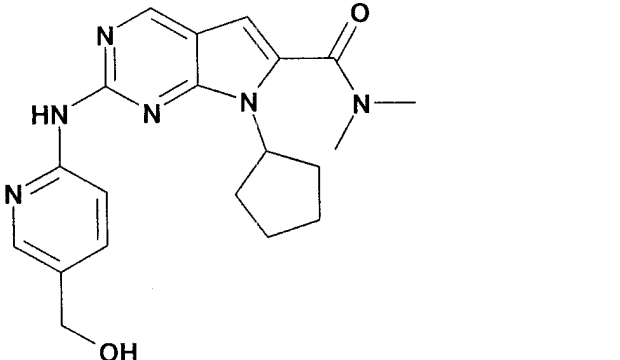
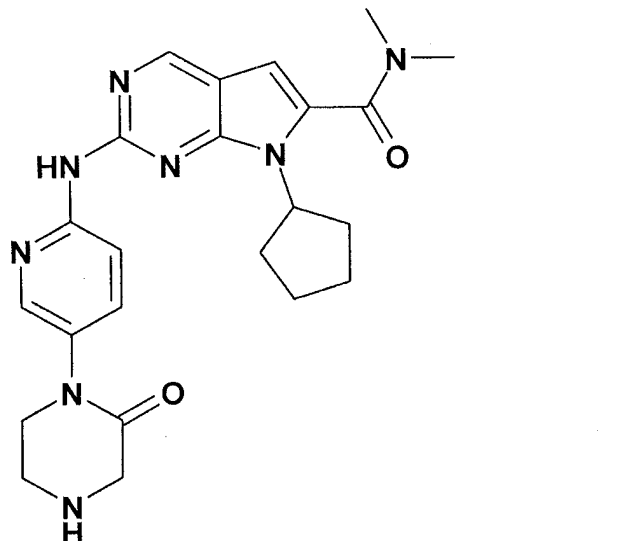
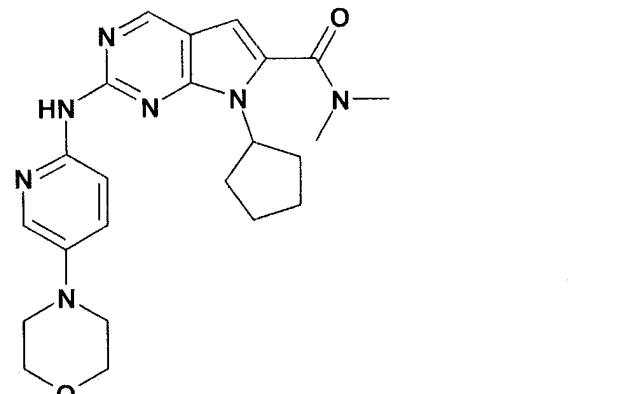
Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 96: A fused bicyclic system consisting of a benzimidazole ring fused to a pyrrole ring. The benzimidazole ring has an NH group at position 2 and a methylamino group (-N(CH₃)₂) at position 4. The pyrrole ring has a methylamino group (-N(CH₃)₂) at position 2 and a cyclopentyl ring at position 3. The benzimidazole ring is substituted at position 5 with a 4-pyridyl group (-C₅H₄N) and a piperazine ring at position 6. The piperazine ring is substituted at position 4 with a 2-hydroxyethyl group (-CH₂CH₂OH).</p>	96
 <p>Chemical structure of compound 97: A fused bicyclic system consisting of a benzimidazole ring fused to a pyrrole ring. The benzimidazole ring has an NH group at position 2 and a methylamino group (-N(CH₃)₂) at position 4. The pyrrole ring has a methylamino group (-N(CH₃)₂) at position 2 and a cyclopentyl ring at position 3. The benzimidazole ring is substituted at position 5 with a 4-pyridyl group (-C₅H₄N) and a piperazine ring at position 6. The piperazine ring is substituted at position 4 with an ethyl ester group (-CH₂COOCH₂CH₃).</p>	97

Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 98: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a 4-(4-(tert-butylcarbamoyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-ylamino group at the 2-position and a 2-(2-hydroxyethyl)isoindolin-1(1H)-one group at the 3-position. The isoindolinone ring is further substituted with a cyclopentyl group at the 2-position.</p>	98
 <p>Chemical structure of compound 99: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a 4-(4-(2-methylbutyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-ylamino group at the 2-position and a 1-methylisoindolin-1(1H)-one group at the 3-position. The isoindolinone ring is further substituted with a cyclopentyl group at the 2-position.</p>	99

Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 100: A fused bicyclic system consisting of a benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a 4-(2-(2-hydroxyethyl)pyridin-5-yl)phenylamino group at the 2-position and a 1-methyl-2-(cyclopentyl)imidazole-5-carbonyl group at the 3-position.</p>	100
 <p>Chemical structure of compound 101: A fused bicyclic system consisting of a benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a 4-(2-(2-(2-methoxypropanoyl)ethyl)pyridin-5-yl)phenylamino group at the 2-position and a 1-(cyclopentyl)imidazole-5-carbonyl group at the 3-position.</p>	101

Соединение	Номер примера
 <p>Chemical structure of compound 102: A fused bicyclic system consisting of a benzimidazole ring fused to a pyrrolidine ring. The benzimidazole ring has an NH group at position 2 and a methylamino group at position 4. The pyrrolidine ring is substituted with a cyclopentane ring at position 2 and a methylamino group at position 3. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-(piperidin-1-yl)pyridin-2-ylamino group at position 6. The piperidine ring is substituted with a 2-hydroxyethyl group at position 4.</p>	102
 <p>Chemical structure of compound 103: A fused bicyclic system consisting of a benzimidazole ring fused to a pyrrolidine ring. The benzimidazole ring has an NH group at position 2 and a methylamino group at position 4. The pyrrolidine ring is substituted with a cyclopentane ring at position 2 and a methylamino group at position 3. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-(piperidin-1-yl)pyridin-2-ylamino group at position 6. The piperidine ring is substituted with an isobutyric acid group at position 4.</p>	103

Соединение	Номер примера
	104
	105
	106
	107

Соединение	Номер примера
	108
	109
	110

Биологическая активность

Исследование ферментативной активности CDK4/циклин D1

Для определения активности киназы CDK4/циклин D1 использовали методику Lance TR-FRET (резонансный перенос энергии флуоресценции с разрешением по времени) после воздействия в 384-луночных микропланшетах для титрования. Эту же методику использовали для определения значений IC_{50} для небольших молекул ингибиторов. Обычно реакции киназы проводили в

растворе реакционной смеси объемом 30 мкл, содержащем 2 мкл соединения (в 20% ДМСО), 18 мкл CDK4/циклин D1 в буфере для анализа (50 мМ HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота), pH 7,5, 5 мМ MgCl₂, 2 мМ MnCl₂, 1 мМ ДТТ (дителиотреитол), 0,05% БСА (бычий сывороточный альбумин), 0,02% Tween-20), 10 мкл смеси pRb152 и АТФ. Конечная реакционная смесь содержала соединение (ингибитор) при концентрации, равной от 0,005 до 10 мкМ, 2% ДМСО, 0,3 нМ CDK4/циклин D1, 175 нМ pRb152 и 3 мкМ АТФ (Amersham Pharmacia, Cat. No. 27-2056-01). Все реакции проводили в белых плоскодонных 384-луночных планшетах OptiPlates (Perkin Elmer, Cat. No. 6007290) при комнатной температуре в течение 60 мин, затем реакции останавливали путем добавления 10 мкл 120 мМ ЭДТК (этилендиаминтетрауксусная кислота). Чтобы появился сигнал, добавляли 40 мкл раствора для детектирования, содержащего следующие компоненты: буфер для детектирования (50 мМ HEPES, pH 7,5, 30 мМ ЭДТК, 0,1% Triton x-100, 0,05% БСА), 70 нг/мл антитела к фосфо-pRb(S780) (Cell Signaling Technology, Cat. No. 9307S), 1 нМ кроличьи антитела Lance Eu-W1024 к IgG (Perkin Elmer, Cat. No. AD0082) и 20 нМ системы SureLight™ аллофикоцианин-стрептавидин (Perkin Elmer, Cat. No. CR130-100). Полученные растворы инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем считывали с помощью считывающего устройства Evision Multilabel (Perkin Elmer, Envision 2102-0010). Примечание: IC₅₀ < 0,005 нМ или IC₅₀ > 10 мкМ указывает на то, что истинное значение IC₅₀ находится за пределами диапазона обнаружения.

Систему CDK4/рекомбинантный белок циклин D1, использованную для исследования ферментативной активности, получали путем совместной экспрессии вирусов pDEST10-CDK4 (N-концевой His₆) и pFastBacDual-GST-hCyclinD1 в клетках Sf21. Сверхэкспрессированный белок очищали с помощью аффинной хроматографии с использованием Ni-NTA до чистоты >80% по данным анализа с помощью эксклюзионной ВЭЖХ.

Исследование ферментативной активности CDK1/циклин В

Для определения активности киназы CDK1/циклин В использовали методику IМАР-FP™ (Molecular Devices Trade Mark Technology) после воздействия в 384-луночных микропланшетах для титрования. Эту же методику использовали для определения значений IC₅₀ для небольших молекул

ингибиторов. Обычно реакции киназы проводили в растворе реакционной смеси объемом 20 мкл, содержащем 2 мкл соединения (20% раствор в ДМСО), 8 мкл CDK1/циклин В в 1×буфере для проведения реакций (Molecular Devices, Cat. No. R8139), 10 мкл смеси субстратов пептид Tamra Histone-H1 (Molecular Devices, Cat. No. R7384) и АТФ (Amersham Pharmacia, Cat. No. 27-2056-01) в 1× буфере для проведения реакций с добавлением 1 мМ ДТТ. Конечная реакционная смесь содержала соединение (ингибитор) при концентрации, равной от 0,005 до 10 мкМ, 2% ДМСО, 0,25 нМ CDK1/циклин В, 100 нМ пептида Tamra Histone-H1 и 20 мкМ АТФ.

10 Все реакции проводили при комнатной температуре в черных плоскодонных 384-луночных планшетах Costar (Corning, Cat. No. 3710) в течение 120 мин, затем реакции останавливали путем добавления 60 мкл разбавленного в 400 раз 1× прогрессивно связывающего буфера (Molecular Devices, Cat. No. R8139). Сигналы поляризации флуоресценции считывали с помощью считывающего устройства Evision Multilabel (Perkin Elmer, Envision 2102-0010) после инкубирования при комнатной температуре в течение 2 ч. Примечание: $IC_{50} < 0,005$ нМ или $IC_{50} > 10$ мкМ указывает на то, что истинное значение IC_{50} находится за пределами диапазона обнаружения.

Исследование ферментативной активности CDK2/циклин А

20 Исследование проводили при таких же условиях, как и для системы CDK1/циклин В, за исключением того, что 0,25 нМ CDK1/циклин В заменяют на 0,3 нМ CDK2/циклин А. Результаты исследований приведены в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2

Пример №	CDK4 (мкМ)	CDK1 (мкМ)	CDK2 (мкМ)	МС (МН+)
1	*	>15	>15	351,1
74	***	>15	>15	435,3
78	***	>15	>15	463,3
86	**	>15	>15	481,3
26	**	>15	>15	479,3
14	**	>15	>15	493,3
95	**	>15	>15	521,3
33	**	>15	>15	523,4
57	**	>15	>15	493,3
56	**	>15	>15	493,3
71	**	>15	>15	507,3
21	***	>15	>15	493,3
44	**	>15	>15	509,3

Пример №	CDK4 (мкМ)	CDK1 (мкМ)	CDK2 (мкМ)	MC (MH+)
46	**	>15	>15	509,3
29	**	15	>15	509,3
79	**	>15	>15	503,3
63	***	>15	>15	477,3
36	**	>15	>15	493,4
101	*	>15	>15	521,4
103	**	>15	>15	507,3
69	**	>15	>15	531,4
92	***	>15	>15	491,3
99	**	>15	>15	505,3
90	**	>15	>15	519,4
68	***	>15	>15	519,4
25	**	>15	>15	517,3
10	**	>15	>15	492,4
84	**	>15	>15	474,3
9	**	>15	>15	488,3
7	**	>15	>15	477,3
27	**	>15	>15	503,3
23	**	>15	>15	545,3
90	**	>15	>15	559,4
91	**	>15	>15	559,4
12	**	>15	>15	492,3
88	***	>15	>15	520,5
22	**	>15	>15	532,3
94	**	>15	>15	546,3
38	**	>15	>15	548,3
30	*	>15	>15	549,3
31	*	>15	>15	549,3
19	***	>15	>15	448,3
16	***	>15	>15	449,3
81	**	>15	>15	493,3
17	**	>15	>15	449,3
82	**	>15	>15	493,3
72	**	>15	>15	463,3
24	**	>15	>15	463,3
4	**	>15	>15	449,2
8	**	14	8	449,3
13	**	>15	>15	435,3
39	**	>15	>15	436,3
32	**	>15	>15	422,5
59	**	>15	>15	423,4
83	*	>15	>15	424,2
10A	**	12	14	436,3
34	*	>15	>15	527,4
42	**	>15	>15	449,3
43	**	>15	>15	463,6
54	**	>15	>15	463,3

Пример №	CDK4 (мкМ)	CDK1 (мкМ)	CDK2 (мкМ)	MC (МН+)
55	**	>15	>15	463,4
60	*	>15	>15	477,4
61	*	>15	>15	491,5
62	**	>15	>15	491,4
65	**	>15	>15	506,4
73	**	>15	>15	475,6
75	**	>15	>15	477,2
76	**	>15	>15	464,4
77	**	>15	>15	507,5
85	**	>15	>15	493,4
66	**	>15	>15	438,3
3	**	>15	>15	477,3
53	**	>15	>15	491,3
49	**	>15	>15	463,3
96	**	>15	>15	507,3
50	**	>15	>15	505,5
87	**	13	>15	478,3
41	***	14,8	4,7	451,3
6	***	>15	>15	477,3
20	**	>15	>15	450,3
35	**	4,7	2,9	478,3
52	**	>15	>15	434,3
80	**	>15	>15	476,3
100	**	>15	>15	478,3
45	*	>15	20	536,3
67	**	>15	>15	436,3
70	**	>15	>15	478,3
37	**	>15	>15	480,3
48	*	>15	>15	436,3
15	*	>15	>15	480,6
40	*	>15	>15	395,3
47	***	2,6	8,3	431,3
58	**	>15	>15	421,2
51	**	>15	>15	463,4
11	***	1,3	3,5	431,2
18	***	1,1	2,8	445,2
109	*	>15	>15	448,5
110	*	>15	>15	436,1

Обозначения

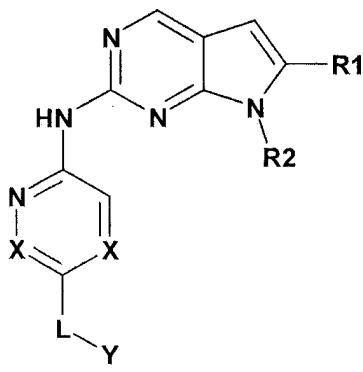
$0,1 < IC_{50} \leq 1,0 = *$

$0,01 < IC_{50} \leq 0,1 = **$

5 $0,001 < IC_{50} \leq 0,01 = ***$

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



5 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой

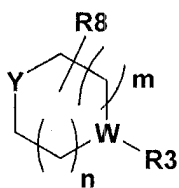
X обозначает CR^9 или N;

R^1 обозначает C_1 - C_8 -алкил, CN, $C(O)OR^4$ или $CONR^5R^6$, 5-14-членную гетероарильную группу или 3-14-членную циклогетероалкильную группу;

10 R^2 обозначает C_1 - C_8 -алкил, C_3 - C_{14} -циклоалкил или 5-14-членную гетероарильную группу, где R^2 может быть замещен одним или более C_1 - C_8 -алкилом или OH;

L обозначает связь, C_1 - C_8 -алкилен, $C(O)$ или $C(O)NR^{10}$ и в которой L может быть замещенным или незамещенным;

15 Y обозначает H, R^{11} , $NR^{12}R^{13}$, OH или Y является частью следующей группы



в которой Y обозначает CR^9 или N;

где может содержаться 0-3 R^8 и R^8 обозначает C_1 - C_8 -алкил, оксогруппу, галоген, или два или более R^8 могут образовать мостиковую алкильную группу;

20 W обозначает CR^9 или N;

R^3 обозначает H, C_1 - C_8 -алкил, C_1 - C_8 -алкил- R^{14} , C_3 - C_{14} -циклоалкил, $C(O)C_1$ - C_8 -алкил, C_1 - C_8 -галогеналкил, C_1 - C_8 -алкил-OH, $C(O)NR^{14}R^{15}$, C_1 - C_8 -цианоалкил, $C(O)R^{14}$, C_0 - C_8 -алкил- $C(O)C_0$ - C_8 -алкил- $NR^{14}R^{15}$, C_0 - C_8 -алкил- $C(O)OR^{14}$, $NR^{14}R^{15}$, SO_2C_1 - C_8 -алкил, C_1 - C_8 -алкил- C_3 - C_{14} -циклоалкил, $C(O)C_1$ - C_8 -алкил- C_3 - C_{14} -

циклоалкил, C₁-C₈-алкоксигруппу или OH, которые могут быть замещенными или незамещенными, если R³ не обозначает H.

R⁹ обозначает H или галоген;

5 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ и R¹⁵ каждый независимо выбран из группы, включающей H, C₁-C₈-алкил, C₃-C₁₄-циклоалкил, 3-14-членную циклогетероалкильную группу, C₆-C₁₄-арильную группу, 5-14-членную гетероарильную группу, алкоксигруппу, C(O)H, C(N)OH, C(N)OCH₃, C(O)C₁-C₃-алкил, C₁-C₈-алкил-NH₂, C₁-C₆-алкил-OH, и в которой R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹² и R¹³, R¹⁴ и R¹⁵, если они не обозначают H, могут быть замещенными или
10 незамещенными;

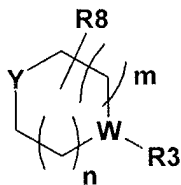
m и n независимо равны 0-2; и

в которой L, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹² и R¹³, R¹⁴ и R¹⁵ могут быть замещены одной или более группами, включающими C₁-C₈-алкил, C₂-C₈-алкенил, C₂-C₈-алкинил, C₃-C₁₄-циклоалкил, 5-14-членную гетероарильную
15 группу, C₆-C₁₄-арильную группу, 3-14-членную циклогетероалкильную группу, OH, (O), CN, алкоксигруппу, галоген или NH₂.

2. Соединение формулы I по п. 1, в которой R³ обозначает H, C₁-C₈-алкил, C₃-C₁₄-циклоалкил, C(O)C₁-C₈-алкил, C₁-C₈-алкил-OH, C₁-C₈-цианоалкил, C₀-C₈-
20 алкил-C(O)C₀-C₈-алкил-NR¹⁴R¹⁵, C₀-C₈-алкил-C(O)OR¹⁴, NR¹⁴R¹⁵, C₁-C₈-алкил-C₃-C₁₄-циклоалкил, C(O)C₁-C₈-алкил-C₃-C₁₄-циклоалкил, C₀-C₈-алкоксигруппу, C₁-C₈-алкил-R¹⁴, C₁-C₈-галогеналкил или C(O)R¹⁴, который может быть замещен одной или более группой, включающей OH, CN, F или NH₂; и в которой R¹⁴ и R¹⁵ каждый независимо выбран из группы, включающей H, C₁-C₈-алкил, C₃-C₁₄-
25 циклоалкил, алкоксигруппу, C(O)C₁-C₃-алкил, C₁-C₈-алкил-NH₂ или C₁-C₆-алкил-OH.

3. Соединение формулы I по любому из п.п. 1-2, в которой R³ обозначает H, C₁-C₈-алкил или C₁-C₈-алкил-OH.
30

4. Соединение формулы I по любому из п.п. 1-3, в которой Y обозначает H, OH или Y является частью следующей группы



где Y обозначает N и W обозначает CR⁹ или N;

где может содержаться 0-2 R⁸ и R⁸ обозначает C₁-C₈-алкил, оксогруппу, или два или более R⁸ могут образовать мостиковую алкильную группу.

5

5. Соединение формулы I по любому из п.п. 1-4, в которой L обозначает связь, C₁-C₈-алкилен или C(O)NH или C(O).

10 6. Соединение формулы I по любому из п.п. 1-5, в которой R² обозначает C₃-C₁₄-циклоалкил.

7. Соединение формулы I по любому из п.п. 1-6, в которой R² обозначает циклопентан.

15 8. Соединение формулы I по любому из п.п. 1-7, в которой R¹ обозначает CN, C(O)OR⁴, CONR⁵R⁶ или 5-14-членную гетероарильную группу.

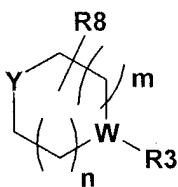
9. Соединение формулы I по любому из п.п. 1-8, в которой R¹ обозначает CONR⁵R⁶ и R⁵ и R⁶ обозначают C₁-C₈-алкил.

20

10. Соединение формулы I по любому из п.п. 1-9, в которой X обозначает CR⁹.

25 11. Соединение формулы I по любому из п.п. 1-10, в которой один X обозначает N и другой X обозначает CR⁹.

12. Соединение формулы I по любому из п.п. 1-11, в которой X обозначает CR⁹ и Y обозначает



где m и n равны 1 и Y и W обозначают N.

13. Способ лечения заболевания, нарушения или синдрома, связанного с ингибированием CDK 4, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту соединения по любому из п.п. 1-12 или его пролекарства или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его пролекарство и фармацевтически приемлемые инертные наполнители.

14. Способ лечения по п. 13, в котором у субъекта заболевание, нарушение или синдром является гиперпролиферативным, где заболевание выбрано из группы, включающей рак и воспаление, и где субъектом является животное, включая людей.

15. Способ ингибирования циклинзависимой киназы (например, cdk-4), который включает взаимодействие киназы с ингибирующим киназу соединением по любому из п.п. 1-12.

16. Способ модулирования клеточного процесса (например, деления клетки) путем ингибирования активности циклинзависимой киназы с использованием соединения по любому из п.п. 1-12.

17. Соединение по любому из п.п. 1-12, предназначенное для профилактики или лечения патологического состояния, описанного в настоящем изобретении.

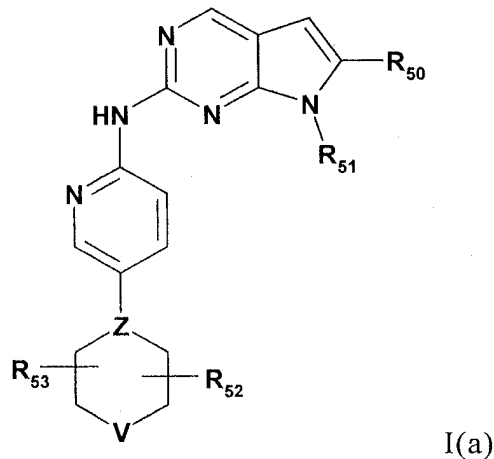
18. Применение соединения по любому из п.п. 1-12 для приготовления лекарственного средства, которое предназначено для любого одного или более применений, определенных в настоящем изобретении.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-12 и фармацевтически приемлемый носитель.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-12 и фармацевтически приемлемый носитель, в форме, пригодной для перорального введения.

5

21. Соединение формулы I(a):



или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

R^{50} обозначает $CONR^{54}R^{55}$ или CN;

10 R^{51} обозначает C_3 - C_{14} -циклоалкил, который может быть незамещенным или замещенным C_1 - C_3 -алкилом или OH;

Z обозначает CH или N; и

V обозначает NR^{56} или CHR^{57} ;

R^{54} и R^{55} независимо обозначают H, C_1 - C_3 -алкил,

15 R^{52} , R^{53} , R^{56} и R^{57} независимо обозначают H, C_1 - C_8 -алкил, C_3 - C_{14} -циклоалкил, C_1 - C_8 -галогеналкил, $NR^{58}R^{59}$, $C(O)OR^{60}$, $C(O)C_1$ - C_8 -алкил, C_0 - C_8 -алкил- $C(O)C_0$ - C_8 -алкил- $NR^{61}R^{62}$, C_1 - C_8 -алкоксигруппу, C_1 - C_8 -алкил- OR^{63} , $C(O)$ -5-14-членную циклогетероалкильную группу, C_3 - C_{14} -циклоалкильную группу, каждая из которых, если она не обозначает H, может быть замещена одним или

20 более C_1 - C_8 -алкилом, OH или CN;

R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{61} , R^{62} и R^{63} обозначают H или C_1 - C_8 -алкил.

22. Соединение, выбранное из группы, включающей:

25 7-циклопентил-2-[5-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3d]пиримидин-6-карбонитрил;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-(4-диметиламино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 2-[5-(4-карбамоилметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 2-{5-[4-(2-аминоацетил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 2-[5-(3-аминопирролидин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[4-(2-гидроксиэтил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил-5'-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[5-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[5-((S)-3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(3-гидроксипропил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(пирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гидроксиэтил)-пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-((S)-2,3-дигидроксипропил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-(5-{4-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]пиперазин-1-ил}пиридин-2-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гидрокси-1-метилэтил)-пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{6-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]пиридазин-3-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

5 диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2,3-дигидроксипропил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-((R)-2,3-дигидроксипропил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

10 7-циклопентил-2-(4-диметиламино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил;

диметиламид 7-циклопентил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил-5'-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(пиперазин-1-карбонил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

15 диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-диметиламинопиперидин-1-карбонил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-(1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-6-иламино)-7Н-пирроло[2,3d]пиримидин-6-карбоновой

20 кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[5-((S)-3-метилпиперазин-1-илметил)-пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-((S)-2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

25 диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-((R)-2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

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

30 диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-изопропилпиперазин-1-карбонил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой

кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(4-метилпентил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

5 диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

10 диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

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

15 диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-циклопентилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

20 диметиламид 7-циклопентил-2-(1'-изопропил-1',2',3',4',5',6'-гексагидро[3,4']бипиридинил-6-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[(R)-4-(2-гидроксиэтил)-3-метилпиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

25 диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[(S)-4-(2-гидроксиэтил)-3-метилпиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

30 диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-илметил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-диметиламиноацетил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;

- диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-этилбутил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;
- диметиламид 2-{5-[4-(2-циклогексилацетил)пиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-7-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;
- 5 диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(3-циклопентилпропионил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;
- диметиламид 7-циклопентил-2-[5-(4-изобутилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-7Н-пирроло[2,3d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;
- метилловый эфир {4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-пиперазин-1-ил}-уксусной
- 10 кислоты;
- диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-изопропоксиэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;
- этиловый эфир {4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-пиперазин-1-ил}-уксусной кислоты;
- 15 трет-бутиловый эфир 4-(6-{7-циклопентил-6-[(2-гидроксиэтил)метилкарбамоил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино}пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты;
- диметиламид 7-циклопентил-2-{5-[4-(2-метилбутил)пиперазин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;
- 20 диметиламид 7-циклопентил-2-[1'-(2-гидроксиэтил)-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-6-иламино]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты;
- {4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-ил}уксусную кислоту; и
- 25 2-{4-[6-(7-циклопентил-6-диметилкарбамоил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-ил}пропионовую кислоту;
- или его фармацевтически приемлемые соли.