



(51) МПК
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014115847, 01.10.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 01.10.2012

Дата регистрации:
 26.09.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 03.10.2011 US 61/542,392;
 14.10.2011 US 61/547,183

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2015 Бюл. № 31

(45) Опубликовано: 26.09.2017 Бюл. № 27

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 05.05.2014

(86) Заявка РСТ:
 US 2012/058298 (01.10.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2013/052417 (11.04.2013)

Адрес для переписки:
 119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11, этаж
 3, "Гоулингз Интернэшнл Инк.", Кондакова
 Елена Владимировна

(72) Автор(ы):

ВАНГ Ксяодонг (US),
 ЛЮ Джинг (US),
 ЗХАНГ Вейхе (US),
 ФРИЕ Стивен (US),
 КИРЕЕВ Дмитрий (US)

(73) Патентообладатель(и):

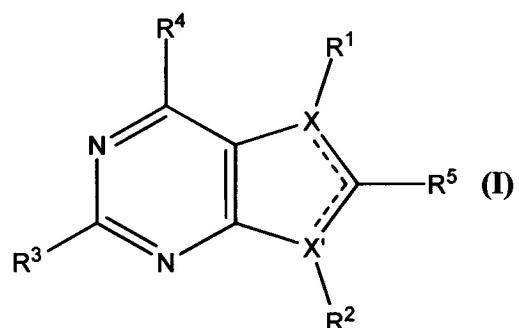
ЗЭ ЮНИВЕРСИТИ ОФ НОРД
 КАРОЛИНА ЭТ ЧАПЕЛЬ ХИЛЛ (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: Aso, Kazuyoshi; et al., Discovery of
 pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ones as corticotropin-
 releasing factor 1 receptor antagonists with a
 carbonyl-based hydrogen bonding acceptor,
 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters
 (15.04.2011), 21(8), 2365-2371 (referat, найдено
 Online! ACS on STN, 154:588857 CA). WO
 2010117425 A1, 30.03.2010. WO 2007035963
 A2, (см. прод.)

(54) ПИРРОЛОПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ
 ОПУХОЛИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым соединениям
 формулы I или их фармацевтически приемлемой
 соли, пригодным для применения для лечения
 злокачественной опухоли, выбранной из группы,
 состоящей из миелоидного лейкоза,
 лимфобластного лейкоза, меланомы,
 злокачественной опухоли молочной железы,
 легкого, толстой кишки, печени, желудка, почки,
 яичника, матки и головного мозга. В формуле I

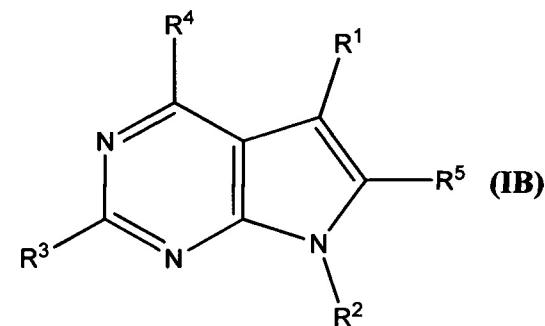
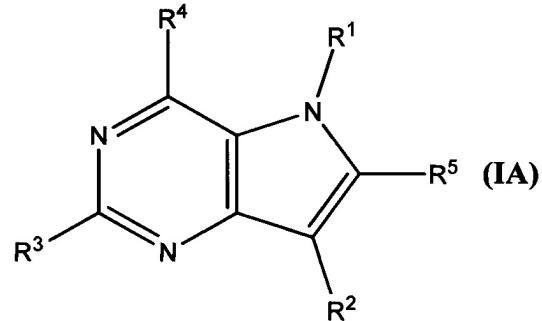


один из X и X' представляет собой N, а другой
 из X и X' представляет собой C; одна из
 пунктирных линий в формуле I представляет

R U 2 6 3 1 6 5 5 C 2

собой простую связь, а другая из пунктирных линий в формуле I представляет собой двойную связь; R¹ представляет собой фенил, который может быть замещен 1-2 заместителями, выбранными из атомов галогена, S(O)₂R, где R означает 5-6-членный циклоалкил, в котором одна CH₂ группа необязательно заменена на атом кислорода; NRaRb, -CH₂NRaRb, 1,1-циклогексапропил-NRaRb, S(O)₂NRaRb, где каждый Ra и Rb означают водород или оба Ra и Rb означают 4-6-членный гетероциклоалкил, который может дополнительно содержать NH, N-CH₃, O (кислород) в качестве гетероатома и может быть замещен атомами галогена; R² представляет собой -R⁵R⁶, где R⁵ представляет собой ковалентную связь или C₁-C₃алкил, и R⁶ представляет собой C₆циклоалкил, и где R⁶ необязательно замещен от одного до двух раз независимо выбранными полярными группами, выбранными из амино или гидрокси; R³ представляет собой -NR⁷R⁸, где один из R⁷ и R⁸ выбран из H, C₁-C₆алкила, а другой из R⁷ и R⁸ выбран из C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкил-C₁-C₆алкила, каждый из которых необязательно замещен один раз полярной группой, выбранной из гидрокси; или

R² и R³ вместе образуют связывающую группу, где связывающая группа представляет собой -NH-(CH₂)₄-C(=O)-NH-(CH₂)₃-, R⁴ представляет собой H и R⁵ представляет собой H или его фармацевтически приемлемая соль. Соединения выбраны из структуры IA или IB



где R¹-R⁵ имеют значения, указанные в пункте 1. 4 н. и 10 з.п. ф-лы, 3 табл., 5 пр.

(56) (продолжение):

29.03.2007 & US 2007105874 A1. WO 2010043865 A1, 22.04.2010. WO 2011029915 A1, 17.03.2011 & EA201200471. US 7906528 B2, 15.03.2011. RU 2305682 C2, 10.09.2007. US 2007225306 A1, 2007-09-27. WO 9749706 A1, 31.12.1997.



(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2014115847, 01.10.2012

(24) Effective date for property rights:
01.10.2012Registration date:
26.09.2017

Priority:

(30) Convention priority:
03.10.2011 US 61/542,392;
14.10.2011 US 61/547,183

(43) Application published: 10.11.2015 Bull. № 31

(45) Date of publication: 26.09.2017 Bull. № 27

(85) Commencement of national phase: 05.05.2014

(86) PCT application:
US 2012/058298 (01.10.2012)(87) PCT publication:
WO 2013/052417 (11.04.2013)

Mail address:

119019, Moskva, Gogolevskij bulvar, 11, etazh 3,
"Goulingz Interneshnln Ink.", Kondakova Elena
Vladimirovna

(72) Inventor(s):

WANG Xiaodong (US),
LIU Jing (US),
ZHANG Weihe (US),
FRYE Stephen (US),
KIREEV Dmitri (US)

(73) Proprietor(s):

THE UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA
AT CHAPEL HILL (US)

R U 2 6 3 1 6 5 5 C 2

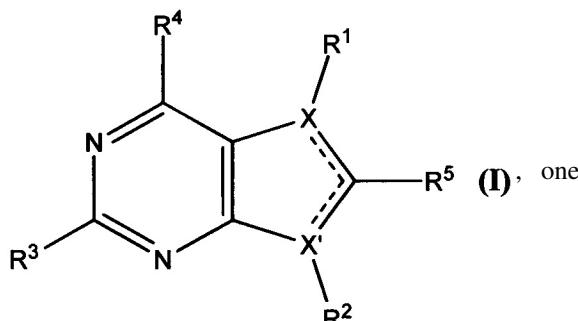
R U 2 6 3 1 6 5 5 C 2

(54) PYRROLOPYRIMIDINE COMPOUNDS FOR MALIGNANT TUMOUR TREATMENT

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology.

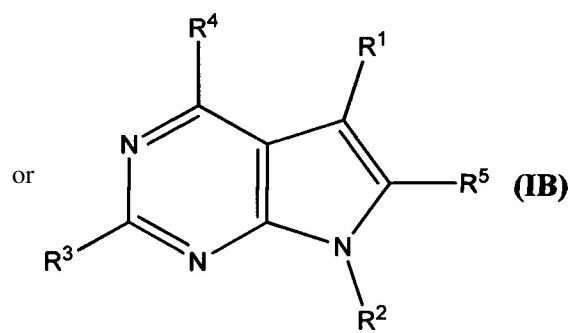
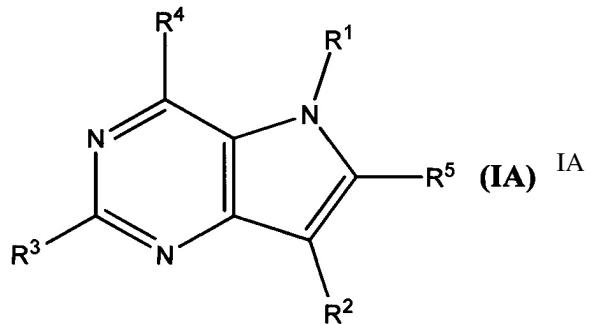
SUBSTANCE: in formula I



of X and X' is N, and the other X and X' is C; one of the dashed lines in formula I is a single bond, and the other dashed line in formula I is a double bond; R¹ is

phenyl which may be substituted with 1 to 2 substituents selected from halogen atoms, S(O)₂R, where R is a 5-6-member cycloalkyl in which one CH₂ group is optionally replaced by an oxygen atom; NR_aR_b, -CH₂NR_aR_b, 1,1-cyclopropyl-NR_aR_b, S(O)₂NR_aR_b, wherein each R_a and R_b are hydrogen or both R_a and R_b are 4-6-member heterocycloalkyl which may further contain NH, N-CH₃, O (oxygen) as a heteroatom and may be substituted by halogen atoms; R² is -R⁵R⁶, where R⁵ is a covalent bond or C₁-C₃alkyl, and R⁶ is C₆cycloalkyl, and wherein R⁶ is optionally substituted one to two times with independently selected polar groups selected from amino or hydroxy; R³ is -NR⁷R⁸,

where one of R⁷ and R⁸ is selected from H, C₁-C₆alkyl, and the other R⁷ and R⁸ is selected from C₁-C₆alkyl, C₃-C₆thcycloalkyl-C₁-C₆alkyl, each of which is optionally substituted once with a polar group selected from hydroxy; or R² and R³ together form a linking group, wherein the linking group is -NH-(CH₂)₄-C(=O)-NH-(CH₂)₃-; R⁴ is H and R⁵ is H or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compounds are selected from



IB structure, where R¹-R⁵ have the values indicated in paragraph 1.

EFFECT: possibility to use for treatment of a malignant tumour selected from the group consisting of myeloid leukemia, lymphoblastic leukemia, melanoma, malignant breast, lung, colon, liver, stomach, kidney, ovary, uterus and brain.

14 cl, 3 tbl, 5 ex

R U 2 6 3 1 6 5 5 C 2

Ссылка на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет на основании предварительных заявок на патент США №№61/542392, поданной 3 октября 2011, и 61/547183, поданной 14 октября 2011, полное содержание которых включено в настоящий документ

5 посредством ссылки.

Настоящая заявка связана с заявкой РСТ №РСТ/US 2011/036215, поданной 12 мая 2011 (№ патентного реестра 5470-549-WO).

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

10 Настоящее изобретение относится к соединениям, композициям и способам для лечения злокачественной опухоли.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Острый лимфобластный лейкоз (ALL) является самым распространенным злокачественным новообразованием у детей, и обычные разновидности в 75%-85% случаях лечили при помощи химиотерапии. В совокупности, малораспространенная Т

15 клетка и редкие подгруппы В клетки представляют менее чем 2000 случаев ежегодно и, таким образом, это может быть классифицировано как редкое заболевание; эти подгруппы обладают неблагоприятным прогнозом. К сожалению, с любой подгруппой, устойчивость к терапии и рецидив от терапии является основной причиной смерти детей от злокачественной опухоли. Кроме этого химиотерапии ALL могут вызывать

20 отсроченные осложнения, которые все в большей мере распознаются у детского населения, перенесшего злокачественную опухоль. Фактически, у детей-пациентов, перенесших злокачественную опухоль, число случаев острых остаточных явлений (нейрокогнитивные остаточные явления, слуховые осложнения, сердечно-сосудистая дисфункция, желудочно-кишечная/печеночная дисфункция, задержка роста, вторичные

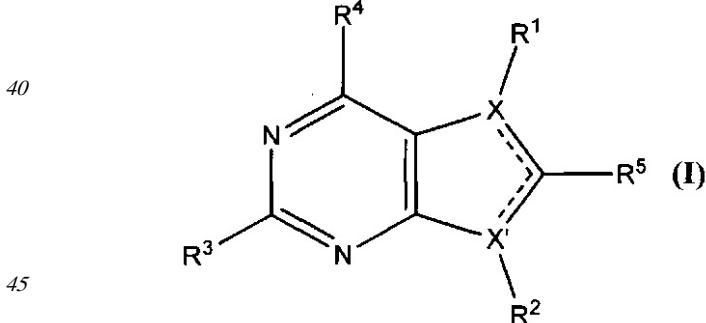
25 злокачественности и бесплодие), непосредственно связанных с терапией, приблизительно равно 25%. Лучшее понимание терапевтической стойкости и ее изменение может помочь не только тем, кто переносит рецидив, но может помочь с понижением дозы химиотерапии, необходимой для пациентов с ALL, тем самым понижая длительную токсичность для тех, кто в будущем будет переносить заболевание.

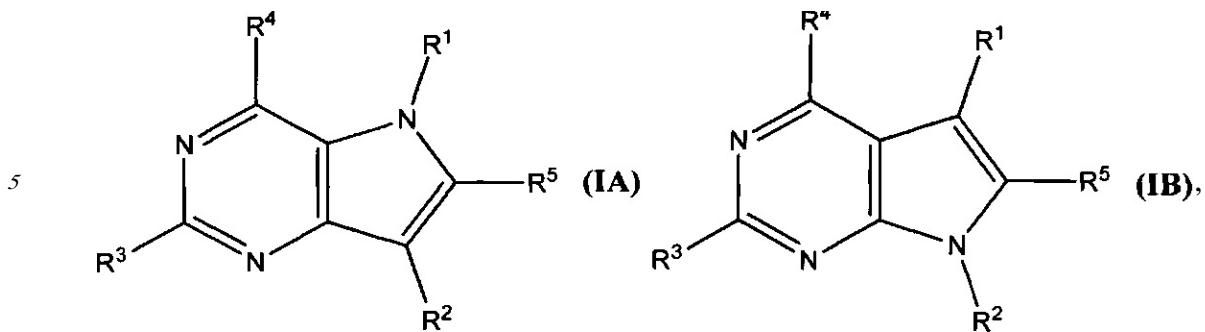
30 Краткое раскрытие настоящего изобретения

Эктопическая экспрессия Mer-рецептора тирозинкиназы (Mer) была определена как продукт гена, определяющего выживаемость опухолевых клеток в клетках острого лимфобластного лейкоза (ALL), и возможная причина резистентности ALL к химическому воздействию. Следовательно, было исследовано, является ли возможной

35 разработка небольшой молекулы ингибиторов Mer.

Первый аспект настоящего изобретения относится к соединению (иногда в настоящем описании упоминается как «активное соединение») формулы I, IA или IB:





10 где

один из X и X' представляет собой N , а другой из X и X' представляет собой C ;

одна из пунктирных линий в формуле I представляет собой простую связь, а другие пунктирные линии представляют собой двойную связь {например, как показано в формулах IA и IB};

15 R^1 представляет собой арил;

R^2 представляет собой $-R^5R^6$, где R^5 представляет собой ковалентную связь или C_1-C_3 алкил, и R^6 представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или алкил, и где R^6 необязательно замещен от одного до двух раз независимо выбранными полярными группами;

R^3 представляет собой $-NR^7R^8$, где каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из Н, алкила, арилалкила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкилалкила, гетероарилалкила и аллоксиалкила, каждый из которых необязательно замещен один, два или три раза независимо выбранными полярными группами;

или R^2 и R^3 вместе образуют связывающую группу;

R^4 представляет собой Н, низший алкил, галоген или низший алcoxи:

R^5 представляет собой Н, низший алкил, галоген или низший алcoxи:

или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к активному соединению, как описано в настоящем изобретении, в фармацевтически приемлемом носителе.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к способу лечения злокачественной опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение 35 указанному субъекту активного соединения, как описано в настоящем изобретении, в количестве, эффективном для лечения злокачественной опухоли.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к активному соединению, как описано в настоящем изобретении, для применения при лечении злокачественной опухоли и/или для получения лекарственного препарата для лечения злокачественной опухоли.

Подробное раскрытие предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения

Используемый в настоящем описании «дейтерий», используемый отдельно или как часть другой группы, относится к безопасному, нерадиоактивному изотопу водорода. 45 Любой атом водорода может быть заменен дейтерием для модификации/улучшения метаболической стабильности, что приводит к лучшей безопасности, переносимости и/или эффективности.

Используемый в настоящем описании «алкил», используемый отдельно или как часть

другой группы, относится к углеводороду с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 10 атомов углерода. Типичные примеры алкила включают в себя без ограничения метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, н-пентил, изо-пентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 5 2,3-диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления предпочтительно, когда используемый в настоящем описании «низший алкил» представляет собой подгруппу алкила, и относится к углеводородной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 4 атомов углерода. Типичные примеры низшего алкила включают в себя без ограничения метил, 10 этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, трет-бутил и т.п. Подразумевается, что термин «алкил» или «низший алкил» включает в себя и замещенный, и незамещенный алкил или низший алкил, если не отмечено иное, и эти группы могут быть замещены группами, выбранными из галогена (например, галогеналкила), алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, арилалкила, гетероцикло, 15 гетероциклоалкила, гидроксила, алкокси (при этом образуя полиалкокси, например, полиэтиленгликоль), алкенилокси, алкинилокси, галогеналкокси, циклоалкокси, циклоалкилалкилокси, арилокси, арилалкилокси, гетероциклоокси, гетероциклоалкилокси, меркапто, алкил-S(O)_m, галогеналкил-S(O)_m, алкенил-S(O)_m, 20 алкинил-S(O)_m, циклоалкил-S(O)_m, циклоалкилалкил-S(O)_m, арил-S(O)_m, арилалкил-S(O)_m, гетероцикло-S(O)_m, гетероциклоалкил-S(O)_m, амино, карбокси, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, галогеналкиламино, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, ариламино, арилалкиламино, гетероциклоамино, гетероциклоалкиламино, дизамещенного-амино, ациламино, ацилокси, сложного эфира, 25 амида, сульфонамида, мочевины, алкоксиациламино, аминоацилокси, нитро или циано, где m=0, 1, 2 или 3.

«Алкенил», используемый отдельно или как часть другой группы, относится к углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 10 атомов углерода (или низший алкенил с 1-4 атомами углерода), который включает в себя 1-4 30 двойных связей в нормальной цепи. Типичные примеры алкенила включают в себя без ограничения винил, 2-пропенил, 3-бутенил, 2-бутенил, 4-пентенил, 3-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 2,4-гептадиен и т.п. Подразумевается, что термин «алкенил» или «низший алкенил» включает в себя и замещенный, и незамещенный алкенил или низший алкенил, если не отмечено иное, и эти группы быть замещены группами, как описано в связи с 35 алкилом и низшим алкилом выше.

«Алкинил», используемый отдельно или как часть другой группы, относится к углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 10 атомов углерода (или низший алкинил с 1 - 4 атомов углерода), который включает в себя 1 40 тройную связь в нормальной цепи. Типичные примеры алкинила включают в себя без ограничения 2-пропинил, 3-бутинил, 2-бутинил, 4-пентинил, 3-пентинил и т.п.

Подразумевается, что термин «алкинил» или «низший алкинил» включает в себя и замещенный, и незамещенный алкинил или низший алкинил, если не отмечено иное, и эти группы быть замещены такими же группами, как изложено выше, в связи с алкилом и низшим алкилом.

«Циклоалкил», используемый отдельно или как часть другой группы, относится к насыщенной или частично насыщенной циклической углеводородной группе, содержащей от 3, 4 или 5 до 6, 7 или 8 атомов углерода (эти атомы углерода могут быть заменены в гетероциклической группе, как обсуждается ниже). Типичные примеры 45

циклоалкила включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Эти кольца могут быть необязательно замещены дополнительными заместителями, как описано в настоящем изобретении, такими как галоген или низший алкил. Термин «циклоалкил» является основным, и подразумевается, что он включает в себя гетероциклические группы, как обсуждалось ниже, если не отмечено иное.

«Гетероциклическая группа» или «гетероцикло», используемые отдельно или как часть другой группы, относится к алифатической (например, полностью или частично насыщенному гетероцикло) или ароматической (например, гетероарил)

10 моноциклической или бициклической кольцевой системе. Любое 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, представлено в качестве примера моноциклических кольцевых систем. 5-членное кольцо содержит 0-2 двойные связи, и 6-членное кольцо содержит 0-3 двойные связи. Типичные примеры моноциклических кольцевых систем включают в себя без

20 пирролин, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, тетразин, тетразол, тиадиазол, тиадиазолин, тиадиазолидин, тиазол, тиазолин, тиазолидин, тиофен, тиоморфолин, тиоморфолин сульфон, тиопиран, триазин, триазол, тритиан и т.п. В качестве примера бициклических кольцевых систем представлено любое из вышеуказанных моноциклических кольцевых систем, конденсированных с арильной

25 группой, как определено в настоящем описании, циклоалкильная группа, как определено в настоящем описании, или другая моноциклическая кольцевая система, как определено в настоящем описании. Типичные примеры бициклических кольцевых систем включают в себя без ограничения, например, бензимидазол, бензотиазол, бензотиадиазол, бензотиофен, бензоксалидазол, бензоксазол, бензофуран, бензопиран, бензотиопиран.

30 бензотиофен, бензоксадиазол, бензоксазол, бензофуран, бензопиран, бензотиопиран, бензодиоксин, 1,3-бензодиоксол, ниннолин, индазол, индол, индолин, индолизин, нафтиридин, изобензофуран, изобензотиофен, изоиндол, изоиндолин, изохинолин, фталазин, пурин, пиранопиридин, хинолин, хинолизин, хиноксалин, хиназолин, тетрагидроизохинолин, тетрагидрохинолин, тиопиранопиридин и т.п. Эти кольца включают в себя свои кватернизованные производные и могут быть необязательно

35 замещены группами, выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, арилалкила, гетероцикло, гетероциклоалкила, гидроксила, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, галогеналкокси, циклоалкокси, циклоалкилалкилокси, арилокси, арилалкилокси, гетероциклоокси, гетероциклоалкилокси, меркапто, алкил- $S(O)_m$, галогеналкил- $S(O)_m$, алкенил- $S(O)_m$,

⁴⁰ алкинил- $S(O)_m$, циклоалкил- $S(O)_m$, циклоалкилалкил- $S(O)_m$, арил- $S(O)_m$, арилалкил- $S(O)_m$, гетероцикло- $S(O)_m$, гетероциклоалкил- $S(O)_m$, амино, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, галогеналкиламино, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, ариламино, арилалкиламино, гетероциклоамино, гетероциклоалкиламино,

45 дизайненного-амино, ациламино, ацилокси, сложного эфира, амида, сульфонамида, мочевины, алcoxиациламино, аминоацилокси, нитро или циано, где $m=0, 1, 2$ или 3 .

«Арил», используемый отдельно или как часть другой группы, относится к моноциклической карбоциклической кольцевой системе или бициклической

карбоциклической конденсированной кольцевой системе, содержащей одно или несколько ароматических колец. Типичные примеры арила включают в себя азуленил, инданил, инденил, нафтил, фенил, тетрагидронафтил и т.п. Подразумевается, что термин «арил» включает в себя и замещенный, и незамещенный арил, если не отмечено иное, 5 и эти группы могут быть замещены теми же группами, как изложено в связи с алкилом и низшим алкилом выше.

«Арилалкил», используемый отдельно или как часть другой группы, относится к арильной группе, как определено в настоящем описании, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через алкильную группу, как определено в настоящем 10 описании. Типичные примеры арилалкила включают в себя без ограничения бензил, 2-фенилэтил, 3-фенилпропил, 2-нафт-2-илэтил и т.п.

Используемый в настоящем описании «гетероарил» описан в связи с гетероциклом выше.

«Алкокси», используемый отдельно или как часть другой группы, относится к 15 алкильной группе или группе низшего алкила, как определено в настоящем описании (и, тем самым, включая замещенные версии, такие как полиалкокси), присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через оксигруппу, -O-. Типичные примеры алкокси включают в себя без ограничения метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси и т.п.

Используемый в настоящем описании «галоген» относится к любому подходящему галогену, включая -F, -Cl, -Br и -I.

Используемый в настоящем описании «меркапто» относится к -SH группе.

Используемый в настоящем описании «азидо» относится к -N₃ группе.

Используемый в настоящем описании «циано» относится к -CN группе.

Используемый в настоящем описании «формил» относится к -C(O)H группе.

Используемая в настоящем описании «карбоновая кислота» относится к -C(O)OH группе.

Используемый в настоящем описании «гидроксил» относится к -OH группе.

Используемый в настоящем описании «нитро» относится к -NO₂ группе.

«Ацил», используемый отдельно или как часть другой группы, относится к -C(O)R радикалу, где R представляет собой любой подходящий заместитель, такой как арил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, или другой подходящий заместитель, как описано в настоящем изобретении.

«Алкилтио», используемый отдельно или как часть другой группы, относится к 35 алкильной группе, как определено в настоящем описании, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через тиофрагмент, как определено в настоящем описании. Типичные примеры алкилтио включают в себя без ограничения метилтио, этилтио, трет-бутилтио, гексилтио и т.п.

Используемый в настоящем описании «амино» означает радикал -NH₂.

«Алкиламино», используемый отдельно или как часть другой группы, означает 40 радикал -NHR, где R представляет собой алкильную группу.

«Арилалкиламино», используемый отдельно или как часть другой группы, означает радикал -NHR, где R представляет собой арилалкильную группу.

«Дизамещенный амино», используемый отдельно или как часть другой группы, 45 означает радикал -NR_aR_b, где R_a и R_b независимо выбраны из групп алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, арилалкила, гетероцикло, гетероциклоалкила.

«Ациламино», используемый отдельно или как часть другой группы, означает радикал $-NR_aR_b$, где R_a представляет собой ацильную группу, как определено в настоящем описании, и R_b выбран из групп водорода, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, арилалкила, гетероцикло, гетероциклоалкила.

5 «Ацилокси», используемый отдельно или как часть другой группы, означает радикал $-OR$, где R представляет собой ацильную группу, как определено в настоящем описании.

«Сложный эфир», используемый отдельно или как часть другой группы, относится к $-C(O)OR$ радикалу, где R представляет собой любой подходящий заместитель, такой как алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил или арил.

10 «Амид», используемый отдельно или как часть другой группы, относится к $-C(O)NR_aR_b$ радикалу, где R_a и R_b представляют собой любой подходящий заместитель, такой как алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил или арил.

15 Используемый в настоящем описании «сульфоксил» относится к соединению формулы $-S(O)R$, где R представляет собой любой подходящий заместитель, такой как алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил или арил.

Используемый в настоящем описании «сульфонил» относится к соединению формулы $-S(O)(O)R$, где R представляет собой любой подходящий заместитель, такой как амино, алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил или арил.

20 Используемый в настоящем описании «сульфонат» относится к соединению формулы $-S(O)(O)OR$, где R представляет собой любой подходящий заместитель, такой как алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил или арил.

Используемая в настоящем описании «сульфоновая кислота» относится к соединению формулы $-S(O)(O)OH$.

25 «Сульфонамид», используемый отдельно или как часть другой группы, относится к $-S(O)_2NR_aR_b$ радикалу, где R_a и R_b представляют собой любой подходящий заместитель, такой как H , алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил или арил.

«Мочевина», используемая отдельно или как часть другой группы, относится к $-N(R_c)C(O)NR_aR_b$ радикалу, где R_a , R_b и R_c представляют собой любой подходящий заместитель, такой как H , алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил или арил.

30 «Алкоксиациламино», используемый отдельно или как часть другой группы, относится к $-N(R_a)C(O)OR_b$ радикалу, где R_a , R_b представляют собой любой подходящий заместитель, такой как H , алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил или арил.

35 «Аминоацилокси», используемый отдельно или как часть другой группы, относится к $-OC(O)NR_aR_b$ радикалу, где R_a и R_b представляют собой любой подходящий заместитель, такой как H , алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил или арил.

Используемая в настоящем описании «полярная группа» относится к группе, где ядра атомов ковалентно связаны друг с другом с образованием группы, которая не делит электроны ковалентной(ых) связи(ей), соединяющей(их) их в равной степени; т.е. электронное облако является более плотным приблизительно на один атом, чем другое. Это приводит к тому, что один конец ковалентной(ых) связи(ей) является относительно отрицательными, а второй конец - относительно положительным, т.е. существует отрицательный полюс и положительный полюс. Примеры полярных групп включают в себя без ограничения галогеновые, гидрокси, алкокси, карбокси, нитро, циано, амино (первичный, вторичный и третичный), амидо, уреидо, сульфонамидо, сульфинильные, сульфидрильные, силильные, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, C-карбокси, O-карбокси, C-амидо, N-амидо, сульфонильные, N-трет-бутоксикарбонильные (или «трет-BOC») группы, фосфоно, морфолино, пиперазинил, тетразоло и т.п., см., например,

патент США №6878733, а также спирт, тиол, полиэтиленгликоль, полиол (включая сахар, аминосахар, уроновую кислоту), сульфонамид, карбоксамид, гидразид, N-гидроксикарбоксамид, мочевину, хелаты металлов (включая макроциклический лиганд и хелаты металлов и краун-эфира). Полярная группа может быть ионной группой.

Используемая в настоящем описании «ионная группа» включает в себя анионные и катионные группы, и включает в себя группы (иногда называемые «ионогенные» группы), которые незаряжены в одной форме, но могут быть легко превращены в ионные группы (например, протонированием или депротонированием в водном растворе). Примеры включают в себя без ограничения карбоксилатные, сульфонатные, фосфатные, аминовые, N-оксидные и аммонийные (включая кватернизованные гетероциклические амины, такие как имидазолий и пиридиний) группы. См., например, патенты США №№6478863, 6800276 и 6896246. Дополнительные примеры включают в себя уроновые кислоты, карбоновые кислоты, сульфоновые кислоты, амины и фрагменты, такие как гуанидиний, фосфорная кислота, фосфоновая кислота, фосфатидилхолин, фосфоний, борат, сульфат и т.д.

Используемая в настоящем описании «связывающая группа», как правило, относится к бивалентным ароматическим, алифатическим или смешанным ароматическим и алифатическим группам. Таким образом, связывающие группы включают в себя неразветвленные или разветвленные, замещенные или незамещенные арильные, алкильные, алкиларильные или алкиларилалкильные связывающие группы, где алкильные группы являются насыщенными или ненасыщенными, и где алкильные и арильные группы необязательно содержат независимо выбранные гетероатомы, например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из N, O и S. Согласно некоторым вариантам осуществления предпочтительными являются связывающие группы, содержащие от 2 до 20 атомов углерода. Известны многочисленные примеры подходящих связывающих групп, включая без ограничения описанные в патентах США №№8247572, 8097609, 6624317, 6613345, 6596935 и 6420377, полное раскрытие которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Используемое в настоящем описании «лечение» относится к любому типу лечения, которое благотворно влияет на пациента, страдающего от заболевания, включая улучшение состояния пациента (например, одного или нескольких симптомов), задержку развития заболевания, задержку проявления заболевания и т.д.

Используемый в настоящем описании «фармацевтически приемлемый» означает, что соединение или композиция являются подходящими для введения субъекту для осуществления описанных в настоящем документе лечений без излишних вредных побочных эффектов с учетом тяжести заболевания и необходимости лечения.

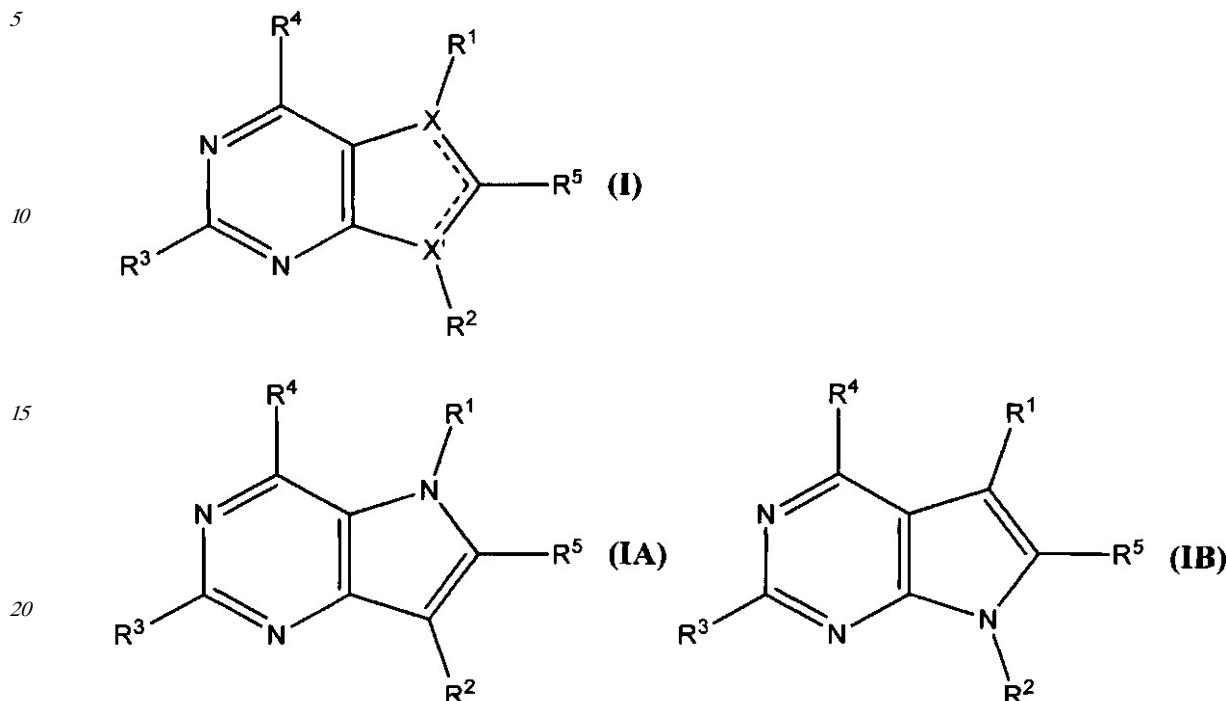
Активные соединения по настоящему изобретению необязательно могут быть введены совместно с другими соединениями, применимыми при лечении злокачественной опухоли. Другие соединения необязательно могут быть введены одновременно. Используемое в настоящем описании слово «одновременно» означает достаточно близкое по времени с получением совместного эффекта (т.е. одновременно может быть совместно, или могут быть два или несколько событий, происходящих за короткий период времени до или после друг друга).

Настоящее изобретение, прежде всего, касается лечения человеческих субъектов, но настояще изобретение также может быть осуществлено на животных субъектах, в частности, млекопитающих субъектах, таких как мыши, крысы, собаки, кошки, скот и лошади в ветеринарных целях, и в целях лекарственного скрининга и разработки лекарств. Субъекты могут быть любого возраста, включая младенческих, юношеских,

пубертатных, взрослых и старческих субъектов.

1. Активные соединения

Как отмечено выше, настоящее изобретение относится к активным соединениям формул I, IA или IB:



где

один из X и X' представляет собой N, а другой из X и X' представляет собой C;

25 одна из пунктирных линий представляет собой простую связь (между кольцевым атомом углерода и кольцевым атомом азота), а другие пунктирные линии представляют собой двойную связь (между двумя кольцевыми атомами углерода);

R¹ представляет собой арил;

30 R² представляет собой -R⁵R⁶, где R⁵ представляет собой ковалентную связь или C₁-C₃алкил, и R⁶ представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или алкил, и где R⁶ необязательно замещен от одного до двух раз независимо выбранными полярными группами;

35 R³ представляет собой -NR⁷R⁸, где каждый из R⁷ и R⁸ независимо выбран из H, алкила, арилалкила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкилалкила, гетероариалкила и алcoxиалкила, каждый из которых необязательно замещен один, два или три раза независимо выбранными полярными группами; и

40 R⁴ представляет собой H, низший алкил, галоген или низший алcoxи; или их фармацевтически приемлемым солям или пролекарствам.

Согласно некоторым вариантам осуществления вышеуказанного R¹ представляет собой фенил или пиридин, причем фенил или пиридин незамещен или замещен от 1 до 3 раз галогеном, амино, нитро, алкилом, алcoxилом, галогеналкилом, циклоалкилом, 45 гетероциклоалкилом, арилом или гетероарилом.

Согласно некоторым вариантам осуществления вышеуказанного R⁵ представляет собой -CH₂-.

Согласно некоторым вариантам осуществления вышеуказанного R⁸ представляет собой C₁-C₈алкил, C₃-C₈циклоалкил или C₁-C₈алкиларил.

Согласно некоторым вариантам осуществления вышеуказанного R⁶ представляет собой циклогексил.

Согласно некоторым вариантам осуществления вышеуказанного R⁶ замещен один раз амино.

Согласно некоторым вариантам осуществления вышеуказанного R⁷ представляет собой Н.

Согласно некоторым вариантам осуществления вышеуказанного R⁸ представляет собой низший алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления вышеуказанного R⁴ представляет собой Н.

Конкретные примеры соединений по настоящему изобретению включают в себя без ограничения изложенные в таблице 1 и примере 2 ниже.

Активные соединения могут быть представлены в виде фармацевтически приемлемых пролекарств, которые являются такими пролекарствами активных соединений по настоящему изобретению, которые в пределах объема медицинской точки зрения подходят для применения при контакте с тканями людей и низших животных без неспецифической токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п. в соответствии с соотношением приемлемый риск/преимущество, и эффективны для их предполагаемого использования, а также в виде цвтерионных форм соединений по настоящему изобретению при их наличии. Термин «пролекарство» относится к соединениям, которые быстро превращены *in vivo* с получением исходного соединения вышеуказанных формул, например, путем гидролиза в крови. Полное обсуждение предоставлено в T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series и в Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, оба включены в настоящий документ посредством ссылки.

См. также патент США №6680299, Примеры включают в себя пролекарство, которое метаболизировано *in vivo* субъектом до активного лекарственного вещества с активностью активных соединений, как описано в настоящем изобретении, где пролекарство представляет собой сложный эфир спирта или группы карбоновой кислоты, если такая группа присутствует в соединении; ацеталь или кеталь спиртовой группы, если такая группа присутствует в соединении; основание N-Манниха или имин аминовой группы, если такая группа присутствует в соединении; или основание Шиффа, оксим, ацеталь, енольный сложный эфир, оксазолидин или тиазолидин карбонильной группы, если такая группа присутствует в соединении, такие, которые описаны в патенте США №6680324 и патенте США №6680322.

Как отмечено выше, раскрытие в настоящем изобретении активные соединения могут быть обеспечены в форме их фармацевтически приемлемых солей.

Фармацевтически приемлемые соли представляют собой соли, которые сохраняют желаемую биологическую активность исходного соединения и не передают нежелательных токсикологических эффектов. Примерами таких солей являются (а) кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, например, хлороводородной кислотой, бромводородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, азотной кислотой и т.п.; и соли, образованные с органическими кислотами, такими как, например, уксусная кислота, щавелевая кислота, виннокаменная кислота,

янтарная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, пальмитиновая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, пара-

5 толуолсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота, полигалактуроновая кислота, и т.п.; (b) соли, образованные из элементных анионов, таких как хлор, бром и йод, и (c) соли, полученные из оснований, такие как аммонийные соли, соли щелочных металлов, таких как натрия и калия, соли щелочноземельных металлов, таких как кальция и магния, и соли с органическими основаниями, такие как дициклогексиламин

10 и N-метил-D-глюкамин.

Описанные в настоящем изобретении активные соединения могут быть получены в соответствии с известными процедурами или их вариациями, которые будут очевидны специалистам настоящей области техники.

2. Фармацевтические составы

15 Описанные выше активные соединения могут быть составлены для введения в фармацевтический носитель согласно известным техникам. См., например, Remington, The Science And Practice of Pharmacy (9th Ed. 1995). При изготовлении фармацевтического состава согласно настоящему изобретению активное соединение (включая его физиологически приемлемые соли) типично смешивают с, *inter alia*, приемлемым 20 носителем. Разумеется, носитель должен быть приемлемым в смысле соответствия с любыми другими ингредиентами в составе и не должен быть вредным для пациента. Носитель может быть твердым или жидким, или тем и другим, и он предпочтительно составлен с соединением как состав с однократной дозой, например, таблетка, который может содержать от 0,01 или 0,5% до 95% или 99% по массе активного соединения.

25 Одно или несколько активных соединений могут быть включены в составы по настоящему изобретению, которые могут быть получены любой из хорошо известных методик фармации, предусматривающей смешивание компонентов, необязательно содержащих один или несколько вспомогательных ингредиентов.

30 Составы по настоящему изобретению включают в себя составы, подходящие для перорального, ректального, местного, трансбукиального (например, сублингвального), вагинального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутриожного или внутривенного), местного (т.е. на поверхность кожи и слизистой, включая поверхности дыхательных путей), трансдермального введения и интравентрикулярной инъекции (инъекции в желудочек головного мозга, например, 35 имплантированным катетером или резервуаром Оммайя, например, в случае патологического ожирения), хотя самый подходящий путь в любом представленном случае будет зависеть от природы и тяжести состояния, которое лечат, и от природы используемого конкретного активного соединения.

40 Составы, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в отдельных единицах, таких как капсулы, крахмальные капсулы, пастилки или таблетки, причем каждая содержит заранее установленное количество активного соединения; таких как порошки и гранулы; таких как раствор или супензия в водной или неводной жидкости; или таких как эмульсия масло-в-воде или вода-в-масле. Такие составы могут быть получены любым подходящим способом фармации, который предусматривает 45 стадию связывания активного соединения и подходящего носителя (который может содержать один или несколько вспомогательных ингредиентов, как отмечено выше). В общем случае, составы по настоящему изобретению получали однородным и тщательным смешиванием активного соединения с жидкостью или высокодисперсным

твёрдым носителем, или с тем и другим, и затем, при необходимости, придавали форму полученной смеси. Например, таблетка может быть получена сжиманием или формированием порошка или гранул, содержащих активное соединение, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Сжатые таблетки могут 5 быть получены сжатием в подходящей установке соединения в свободно выпучей форме, например, порошок или гранулы необязательно смешивали со связующим, смазывающим веществом, инертным разбавителем и/или поверхностно активным(и)/ диспергирующим(и) агентом(ами). Формованные таблетки могут быть получены путем 10 формования в подходящей установке порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким связующим веществом.

Составы, подходящие для трансбукиального (сублингвального) введения, включают в себя пастилки, содержащие активное соединение в ароматизированном основании, обычно это сахароза и гуммиарабик или трагакантовая камедь; и лепешки, содержащие соединение в инертном основании, таком как желатин и глицерин или сахароза и 15 гуммиарабик.

Составы по настоящему изобретению, подходящие для парентерального введения, включают в себя стерильные водные и неводные инъекционные растворы активного соединения, причем эти препараты предпочтительно являются изотоническими с кровью предполагаемого реципиента. Эти препараты могут содержать антиоксиданты, буферы, 20 бактериостаты и растворы, которые делают состав изотоническими с кровью предполагаемого реципиента. Водные и неводные стерильные суспензии могут включать в себя супендирующие агенты и загустители. Составы могут быть представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, закупоренных ампулах и сосудах, и могут храниться при условиях сушки сублимацией (лиофилизации), требуемых 25 только добавления стерильного жидкого носителя, например, солевого раствора или воды-для-инъекции непосредственно перед применением. Непредусмотренные инъекционные растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного вида. Например, согласно одному аспекту настоящего изобретения предусмотрена инъецируемая, стабильная, стерильная 30 композиция, содержащая соединение формулы (I) или его соль в стандартной лекарственной форме в герметизированном контейнере. Соединение или соль предусмотрены в форме лиофилизата, который способен к перераспределению с подходящим фармацевтически приемлемым носителем с образованием жидкой композиции, подходящей для ее инъекции субъекту. Стандартная лекарственная форма 35 типично содержит от приблизительно 10 мг до приблизительно 10 грамм соединения или соли. Если соединение или соль являются в основном нерастворимыми в воде, достаточное количество эмульгатора, который является физиологически приемлемым, может быть использовано в достаточном размере для эмульгирования соединения или соли в водном носителе. Одним таким применимым эмульгатором является 40 фосфатидилхолин.

Составы, подходящие для ректального введения, предпочтительно представлены в виде однодозовых суппозиториев. Они могут быть получены путем смешивания активного соединения с одним или несколькими традиционными твердыми носителями, например, какао-масло, и затем придавали форму полученной смеси.

Составы, подходящие для местного нанесения на кожу, предпочтительно 45 приобретают форму мази, крема, лосьона, пасты, геля, спрея, аэрозоля или масла. Носители, которые могут быть использованы, включают в себя вазелиновое масло, ланолин, полиэтиленгликоли, спирты, трансдермальные усилители и комбинации двух

или нескольких из этого.

Составы, подходящие для трансдермального введения, могут быть представлены как отдельные пластиры, адаптированные для пребывания в непосредственном контакте с эпидермисом реципиента пролонгированный период времени. Составы, подходящие для трансдермального введения, также могут быть доставлены ионтофорезом (см., например, Pharmaceutical Research 3 (6):318 (1986)), и типично принимают форму необязательно буферизованного водного раствора активного соединения. Подходящие составы содержат цитрат или бис/трис-буфер (рН 6) или этанол/воду и содержат от 0,1 до 0,2 М активного ингредиента.

Кроме того, настоящее изобретение предусматривает липосомальные составы раскрытых в настоящем описании соединений и их солей. Технология образования липосомальных суспензий хорошо известна из области техники. Если соединение или его соль представляет собой водно-растворимую соль, то с применением традиционной липосомальной технологии она же может быть включена в липосомы. В таком случае вследствие водорастворимости соединения или соли, это соединение или соль будут в основном захвачены гидрофильным центром или ядром липосом. Используемый липидный слой может быть любой традиционной композиции и может или содержать, или не содержать холестерин. Если предоставляющее интерес соединение или соль являются нерастворимыми в воде, то снова с применением традиционной липосомальной технологии образования соль может быть в основном захвачена в пределах гидрофобного липидного бислоя, который образует структуру липосом. В любом случае получаемые липосомы могут быть уменьшены в размере при помощи стандартной обработки ультразвуком и технологиями гомогенизации.

Разумеется, липосомальные составы, содержащие раскрытые в настоящем описании соединения или их соли, могут быть лиофилизованными с получением лиофилизата, который может быть перераспределен фармацевтически приемлемым носителем, таким как вода, для восстановления липосомальной суспензии.

Другие фармацевтические составы могут быть получены из раскрытых в настоящем описании нерастворимых в воде соединений или их солей, таких как эмульсии на водной основе. В таком случае композиция будет содержать достаточное количество фармацевтически приемлемого эмульгатора для эмульгирования желаемого количества соединения или его соли. Особым образом применимые эмульгаторы включают в себя фосфатидилхолины и лецитин.

В дополнение к соединениям формулы (I) или их солям, фармацевтические композиции могут содержать другие добавки, такие как рН-регулирующие добавки. В частности, применимые рН-регулирующие агенты включают в себя кислоты, такие как хлороводородная кислота, основания или буферы, такие как лактат натрия, ацетат натрия, фосфат натрия, цитрат натрия, борат натрия или глюконат натрия. Кроме того, композиции могут содержать микробные консерванты. Применимые микробные консерванты включают в себя метилпарабен, пропилпарабен и бензиловый спирт. Микробный консервант, как правило, использовали в том случае, если состав помещали в сосуд, предназначенный для многодозового применения. Разумеется, как было отмечено, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть лиофилизированы с применением хорошо известных из области техники технологий.

45 3. Дозировка и пути введения

Как отмечено выше, настоящее изобретение предусматривает фармацевтические составы, содержащие активные соединения (включая их фармацевтически приемлемые соли) в фармацевтически приемлемых носителях для перорального, ректального,

местного, трансбукиального, парентерального, внутримышечного, интранадермального или внутривенного, и трансдермального введения.

Терапевтически эффективная дозировка любого конкретного соединения, применение которого находится в объеме настоящего изобретения, будет в некоторой степени

варьировать от соединения до соединения и от пациента до пациента, и будет зависеть от состояния пациента и пути доставки. В качестве общей нормы, дозировка от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг/кг будет обладать терапевтической эффективностью со всеми массами, которые были рассчитаны на основе массы активного соединения, включая случаи, при которых использовали соль. Проблемы

токсичности при более высоком уровне могут ограничивать внутривенные дозировки до более низкого уровня, например, вплоть до приблизительно 10 мг/кг со всеми массами, которые были рассчитаны на основе массы активного основания, включая случаи, при которых использовали соль. Для перорального введения могут быть использованы дозировки от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг.

Согласно некоторым вариантам осуществления для внутримышечного введения может быть использована дозировка от приблизительно 0,5 мг/кг до 5 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления для внутривенного или перорального введения использовали дозировки от 1 мкмоль/кг до 50 мкмоль/кг, и более предпочтительно от 22 мкмоль/кг до 33 мкмоль/кг соединения. Продолжительность лечения может быть

один раз в день в течение периода от двух до трех недель, или до тех пор, пока состояние не будет в общем контролируемым.

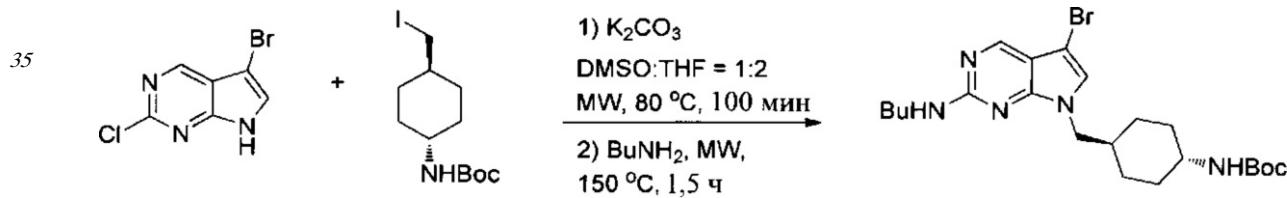
Как отмечено выше, описанные в настоящем документе активные соединения применимы для лечения злокачественной опухоли. Примеры злокачественных опухолей, которые можно лечить соединениями и способами по настоящему изобретению, включают в себя без ограничения миелоидный лейкоз, лимфобластный лейкоз, меланому, злокачественные опухоли молочной железы, легкого, толстой кишки, печени, желудка, почки, яичника, матки и головного мозга.

Настоящее изобретение более подробно объясняли в следующих неограничивающих примерах.

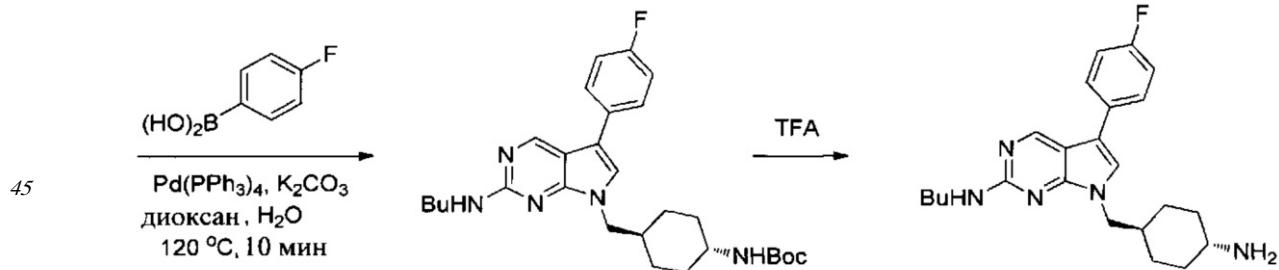
Пример 1

7-((7ранс-4-аминоциклогексил)метил)-N-бутил-5-(4-фторфенил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиридин-2-амин

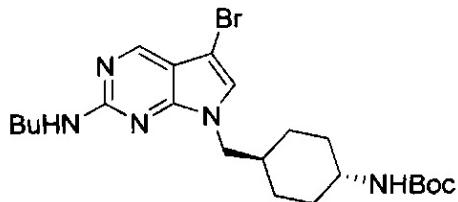
Общая процедура A:



40



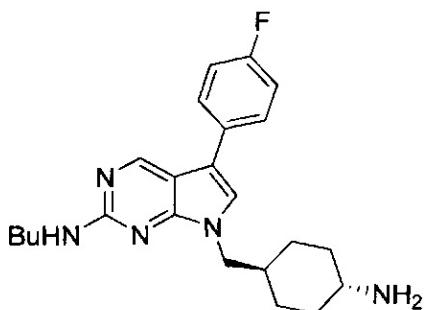
трет-Бутил-транс-4-((5-бром-2-(бутиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил)циклогексилкарбамат



10 мл СВЧ-прибор заполняли 5-бром-2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидином (0,23 г, 1,0 ммоль), трет-бутил-транс-4-(йодметил)циклогексилкарбаматом (0,51 г, 1,5 ммоль), K_2CO_3 (0,28 г, 2,0 ммоль), DMSO (1,5 мл) и THF (3 мл). Смесь нагревали при 150°C в течение 100 мин в микроволновой печи. После охлаждения реакционной смеси до температуры окружающей среды добавляли н-бутиламин (0,18 г, 2,5 ммоль). Смесь нагревали при 150°C в течение 90 мин в микроволновой печи. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (3X). Объединенный органический слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенную смесь очищали Isco с получением трет-бутил-транс-4-((5-бром-2-(бутиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил)циклогексилкарбамата (0,35 г, 73%) в виде белого твердого вещества. MS m/z 480,2 [M+H]⁺.

15

20 7-((Транс-4-аминоциклогексил)метил)-N-бутил-5-(4-фторфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-2-амин



30 10 мл СВЧ-прибор заполняли трет-бутил-транс-4-((5-бром-2-(бутиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил)циклогексилкарбаматом (0,096 г, 0,20 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислотой (0,042 г, 0,30 ммоль), карбонатом калия (0,055 г, 0,40 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладием (0,024 г, 0,020 ммоль), диоксаном (2 мл) и водой (0,50 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 10 мин в микроволновой печи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Водный слой экстрагировали EtOAc (3X). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали при помощи ISCO с получением трет-бутил-транс-4-((2-(бутиламино)-5-(4-фторфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил)циклогексилкарбамата. Это промежуточное соединение растворяли в CH_2Cl_2 (2 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (0,6 мл) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 2 ч растворитель выпаривали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 7-((транс-4-аминоциклогексил)метил)-N-бутил-5-(4-фторфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-2-амина (UNC1537A) в виде желтого твердого вещества (TFA соль) (UNC1537A) (0,032 г, 41%). 1Н ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,76 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,21 (t, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,10 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,54 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,16-3,01 (m, 1H), 2,07 (d, $J=10,3$ Гц, 2H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,85 (d, $J=12,2$ Гц, 2H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 2H),

35

40

45

1,01 (t, J=7,4 Гц, 3H); MS m/z 396,3 [M+H]⁺.

В таблице 1 описаны соединения, полученные следующими процедурами, представленными в примере 1 (общая процедура А), с применением подходящих реагентов. (Примечание: Mer IC50: ++++ означает <10 нМ; +++ означает от 10 до 100 нМ, ++ означает от 100 нМ до 1 мкМ; + означает от 1 до 30 мкМ; - означает неактивный.)

Структура	Идентификатор соединения	Mer IC ₅₀	Физические данные MS m/z (M+1) или/и ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)
-----------	--------------------------	----------------------	---

10

15

20

25

30

35

40

45

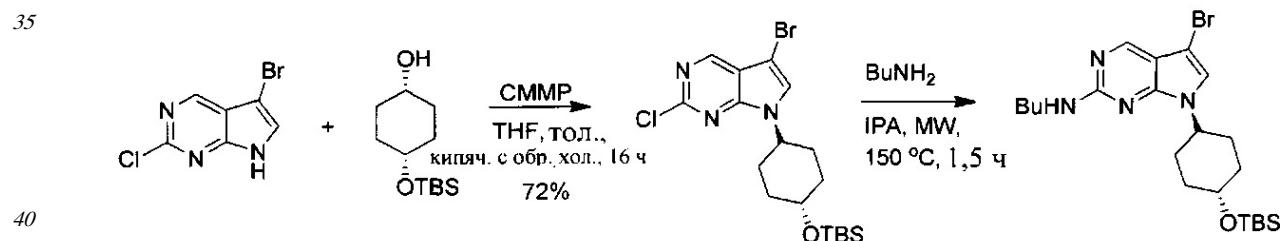
1		UNC1532A	++++	¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,73 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,16–7,07 (m, 2H), 4,09 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 3,92 – 3,83 (m, 4H), 3,54 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 3,28–3,21 (m, 4H), 3,14–3,02 (m, 1H), 2,07 (d, <i>J</i> = 10,0 Гц, 2H), 2,03 – 1,92 (m, 1H), 1,84 (d, <i>J</i> = 11,9 Гц, 2H), 1,75 – 1,65 (m, 2H), 1,55–1,44 (m, 2H), 1,44 – 1,34 (m, 2H), 1,34–1,21 (m, 2H), 1,01 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H); MS m/z 463,3 [M+1] ⁺ .
10				
15		UNC1533A	++++	¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,74 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 4,09 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 3,54 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 3,51–3,44 (m, 4H), 3,43–3,37 (m, 4H), 3,13–3,02 (m, 1H), 2,07 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 2H), 2,03–1,94 (m, 1H), 1,84 (d, <i>J</i> = 12,3 Гц, 2H), 1,76–1,65 (m, 2H), 1,54–1,44 (m, 2H), 1,44–1,34 (m, 2H), 1,34–1,20 (m, 2H), 1,01 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H); MS m/z 462,3 [M+1] ⁺ .
20				
25				
30		UNC1534A	++++	¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,98–7,85 (m, 5H), 4,14 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 4,08–3,72 (bs, 2H), 3,69–3,42 (bs, 2H), 3,56 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 3,31–3,15 (bs, 2H), 3,15–3,01 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,89–2,59 (bs, 2H), 2,08 (d, <i>J</i> = 10,0 Гц, 2H), 2,04–1,94 (m, 1H), 1,85 (d, <i>J</i> = 12,0 Гц, 2H), 1,77–1,66 (m, 2H), 1,55–1,45 (m, 2H), 1,45–1,35 (m, 2H), 1,35–1,21 (m, 2H), 1,02 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H); MS m/z 540,3
35				
40				
45				

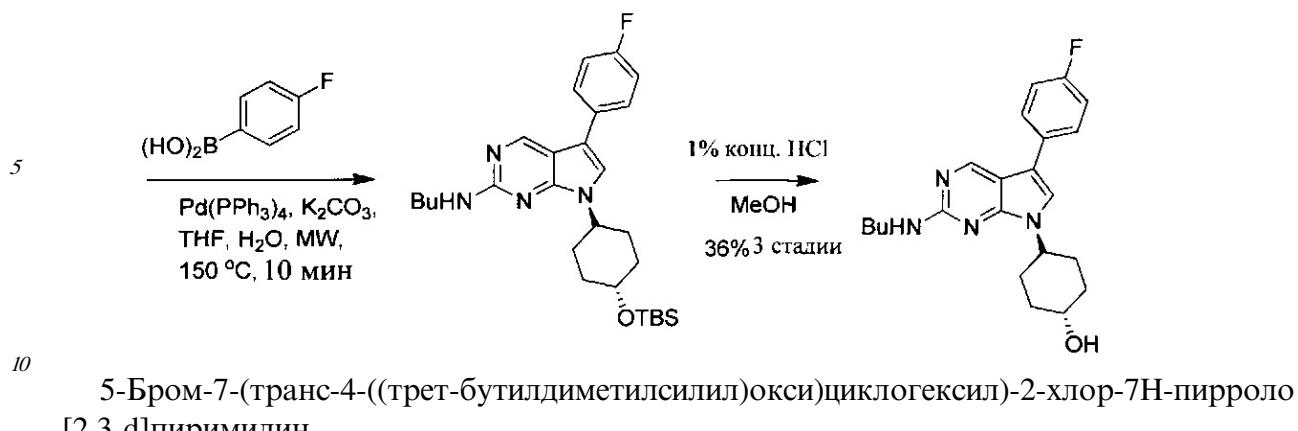
4		UNC1535A	++++	$[\text{M}+1]^+$. ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,86 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 4,12 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 3,54 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 3,16–3,01 (m, 1H), 2,08 (d, <i>J</i> = 10,3 Гц, 2H), 2,04–1,93 (m, 1H), 1,85 (d, <i>J</i> = 12,0 Гц, 2H), 1,77–1,65 (m, 2H), 1,55–1,44 (m, 2H), 1,43–1,34 (m, 2H), 1,34–1,20 (m, 2H), 1,01 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H); MS m/z 457,3 [M+1] ⁺ .
5		UNC1536A	++++	¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,92 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,68–7,65 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,12 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 3,76–3,65 (m, 4H), 3,55 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 3,20–3,11 (m, 4H), 3,11–3,02 (m, 1H), 2,07 (d, <i>J</i> = 10,5 Гц, 2H), 2,04–1,94 (m, 1H), 1,86 (d, <i>J</i> = 11,9 Гц, 2H), 1,76 – 1,65 (m, 2H), 1,55–1,44 (m, 2H), 1,44–1,35 (m, 2H), 1,34–1,21 (m, 2H), 1,01 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H); MS m/z 545,3 [M+1] ⁺ .
10				
15				
20				
25				
30				

Пример 2

Транс-4-(2-(Бутиламино)-5-(4-фторфенил)7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексанол

Общая процедура B:





15

20 К суспензии 5-бром-2-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидина (0,13 г, 0,50 ммоль) и цис-4-(трет-бутилдиметилсилоксициклогексанола (0,23 г, 1,0 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляли (цианометилен)trimетилфосфоран (СММР; полученный согласно Chem. Pharm. Bull. 2003, 51(4), 474-476.) (6,3 мл, 0,16 М в THF, 1,0 ммоль). Полученный прозрачный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали солевым раствором и экстрагировали EtOAc (3X). Объединенный органический слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали на ISCO с получением желаемого продукта (0,16 г, 72%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,70 (tt, $J=12,2, 3,9$ Гц, 1H), 3,69 (tt, $J=10,5, 4,2$ Гц, 1H), 2,09-1,99 (m, 3H), 1,86-1,71 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). MS m/z 444,2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

25 Транс-4-(бутиламино)-5-(4-фторфенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил циклогексанол



45 К раствору 5-бром-7-(транс-4-трет-бутилдиметилсилоксициклогексил)-2-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидина (0,082 г, 0,18 ммоль) в изопропиловом спирте (2,0 мл) добавляли н-бутиламин (0,033 г, 0,45 ммоль) в приборе СВЧ. Полученную смесь нагревали под микроволновым облучением при 150°C в течение 1,5 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры растворитель и избыток амина выпаривали под вакуумом. Остаток растворяли в THF и концентрировали под вакуумом

(3Х). Затем его растворяли в THF (2,0 мл) в приборе СВЧ. К этому раствору добавляли K_2CO_3 (0,050 г, 0,36 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (0,021 г, 0,018 ммоль), (4-фторфенил)бороновую кислоту (0,038 г, 0,27 ммоль) и H_2O (0,5 мл). Полученную смесь нагревали под микроволновым облучением при 150°C в течение 10 мин. После охлаждения до 5 комнатной температуры ее промывали солевым раствором и экстрагировали $EtOAc$ (5Х). Объединенный органический слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток фильтровали через короткую колонку с силикагелем с получением N-бутил-7-(транс-10 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-5-(4-фторфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина-2-амина, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К раствору неочищенного N-бутил-7-(транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-5-(4-фторфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-2-амина в $MeOH$ (2,0 мл) добавляли концентрированный раствор HCl (3 капли, 37% в воде). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем концентрировали. Остаток очищали преп.-ВЭЖХ с получением желаемого продукта (UNCI671A) (0,025 г, 36% за 15 3 стадии). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,73 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 2H), 4,64-4,52 (m, 1H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,55 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,18-2,11 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 4H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,59-1,44 (m, 4H), 1,03 (t, $J=7,4$ Гц, 3H); MS m/z 383,2 20 $[M+H]^+$.

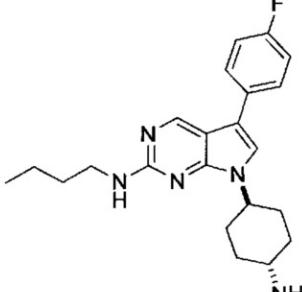
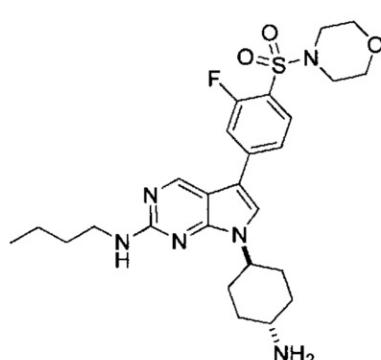
В таблице 2 описаны соединения, полученные следующими процедурами, представленными в примере 2 (общая процедура В), с применением подходящих реагентов. (Примечание: Mer IC50: ++++ означает <10 нМ; +++ означает от 10 до 100 нМ, ++ означает от 100 нМ до 1 мкМ; + означает от 1 до 30 мкМ; - означает неактивный.) 25

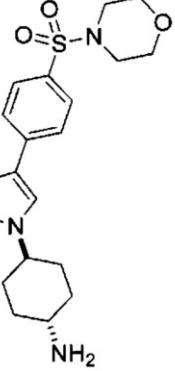
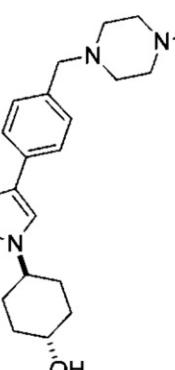
30

35

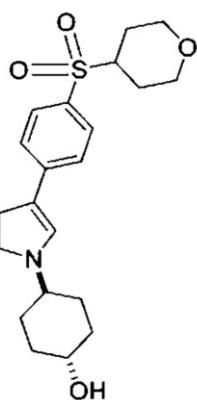
40

45

Структура	Идентификатор соединения	Mer IC ₅₀	Физические данные
<p>5</p> <p>1</p> 	UNC1970A	++++	<p>MS <i>m/z</i> (M+1) или/и ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD)</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,75 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71–7,62 (m, 2H), 7,25–7,16 (m, 2H), 4,72–4,60 (m, 1H), 3,55 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 2,30–2,22 (m, 2H), 2,23–2,03 (m, 4H), 1,79–1,63 (m, 4H), 1,55–1,44 (m, 2H), 1,02 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H); MS <i>m/z</i> 382,25 [M+H]⁺.</p>
<p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>2</p> 	UNC1971A	++++	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,94–7,84 (m, 1H), 7,78–7,64 (m, 2H), 4,66 (dq, <i>J</i> = 9,8, 4,6 Гц, 1H), 3,75–3,68 (m, 4H), 3,56 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 3,35–3,26 (m, 1H), 3,19–3,12 (m, 4H), 2,31–2,10 (m, 6H), 1,84–1,60 (m, 4H), 1,57–1,40 (m, 2H), 1,02 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H); MS <i>m/z</i> 531,30 [M+H]⁺.</p>

3		UNC1972A	++++ ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97–7,89 (m, 2H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 4,73–4,64 (m, 1H), 3,74–3,70 (m, 4H), 3,56 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 3,35–3,26 (m, 1H), 3,03–2,97 (m, 4H), 2,36–2,08 (m, 6H), 1,81–1,64 (m, 4H), 1,57–1,41 (m, 2H), 1,03 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H); MS <i>m/z</i> 513,30 [M+H] ⁺ .
15		UNC2025A	++++ ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,83 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 4,66–4,56 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,91–3,58 (m, 9H), 3,55 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,19–2,11 (m, 2H), 2,11–1,99 (m, 4H), 1,78–1,66 (m, 2H), 1,58–1,41 (m, 4H), 1,02 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H); ¹³ C ЯМР (101 МГц, CD ₃ OD) δ 154,6, 151,1, 138,7, 134,0, 132,1, 127,2, 127,0, 116,7, 110,0, 109,9, 68,5, 53,9, 50,0, 40,9, 33,7, 30,6, 29,5, 19,6, 12,7; MS <i>m/z</i> 477,35 [M+H] ⁺ .
20			
25			
30			
35			
40			
45			

5



UNC2026A

++++

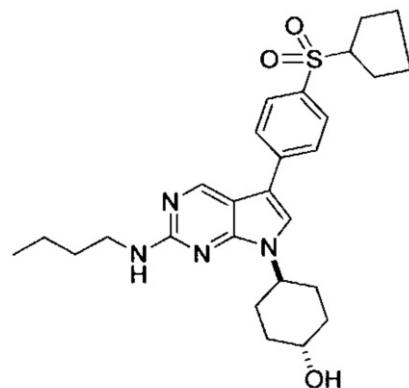
¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94–7,84 (m, 4H), 4,65–4,55 (m, 1H), 3,98 (dd, *J* = 11,5, 3,9 Гц, 2H), 3,78–3,67 (m, 1H), 3,54 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,43–3,26 (m, 5H), 2,20–2,00 (m, 6H), 1,84 (d, *J* = 10,7 Гц, 2H), 1,77–1,64 (m, 4H), 1,59–1,42 (m, 4H), 1,02 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H); MS *m/z* 513,30 [M+H]⁺.

5

10

15

6



UNC2087A

++++

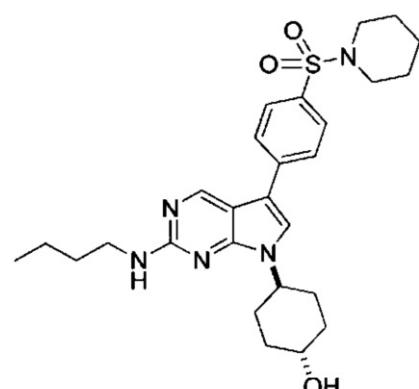
¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,86 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01–7,95 (m, 2H), 7,95–7,88 (m, 2H), 4,68–4,57 (m, 1H), 3,77–3,67 (m, 2H), 3,56 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,20–1,97 (m, 8H), 1,95–1,85 (m, 2H), 1,79–1,62 (m, 6H), 1,58–1,43 (m, 4H), 1,07–0,98 (m, 3H); MS *m/z* 497,30 [M+H]⁺.

20

25

30

7



UNC2078A

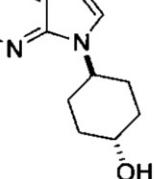
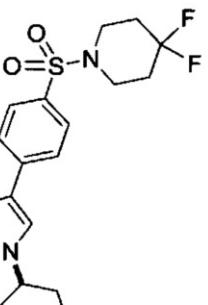
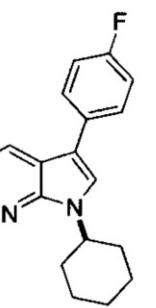
++++

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92–7,86 (m, 2H), 7,86–7,80 (m, 2H), 4,66–4,57 (m, 1H), 3,77–3,68 (m, 1H), 3,56 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,06–2,94 (m, 4H), 2,19–1,98 (m, 6H), 1,78–1,68 (m, 2H), 1,68–1,60 (m, 4H), 1,59–1,38 (m, 6H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H); MS *m/z* 512,30 [M+H]⁺.

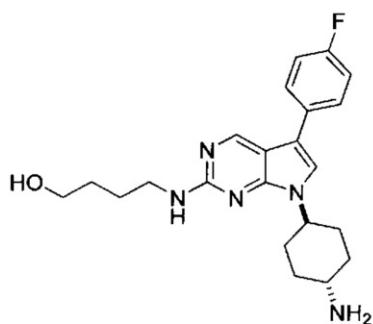
35

40

45

8		UNC2094A	++++	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,76 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63–7,55 (m, 1H), 7,48–7,42 (m, 1H), 7,40–7,32 (m, 1H), 4,65–4,52 (m, 1H), 3,76–3,66 (m, 1H), 3,55 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 2,19–1,98 (m, 6H), 1,75–1,66 (m, 2H), 1,59–1,44 (m, 4H), 1,02 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H); MS <i>m/z</i> 401,20 [M+H] ⁺ .
9		UNC2095A	++++	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93–7,85 (m, 4H), 4,67–4,52 (m, 1H), 3,78–3,64 (m, 1H), 3,55 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 3,26–3,19 (m, 4H), 2,21–1,95 (m, 10H), 1,75–1,68 (m, 2H), 1,57–1,44 (m, 4H), 1,03 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H); MS <i>m/z</i> 548,25 [M+H] ⁺ .
10		UNC2123A	++++	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,62 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57–7,48 (m, 2H), 7,13–7,03 (m, 2H), 4,59–4,44 (m, 1H), 3,54–3,45 (m, 2H), 3,20–3,11 (m, 1H), 2,20–1,92 (m, 6H), 1,64–1,40 (m, 4H), 0,75–0,61 (m, 1H), 0,44–0,32 (m, 2H), 0,07–0,08 (m, 2H); MS <i>m/z</i> 394,25 [M+H] ⁺ .

11



UNC2124A

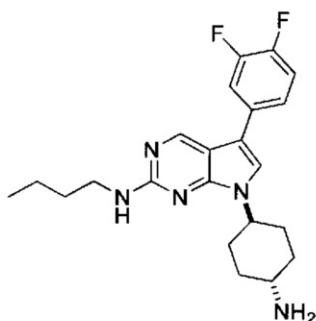
++++

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,75 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,70–7,59 (m, 2H), 7,26–7,14 (m, 2H), 4,70–4,61 (m, 1H), 4,48 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 3,69–3,54 (m, 4H), 2,29–2,10 (m, 6H), 1,94–1,63 (m, 6H); MS m/z 398,30 [M+H]⁺.

5

10

12



UNC2125A

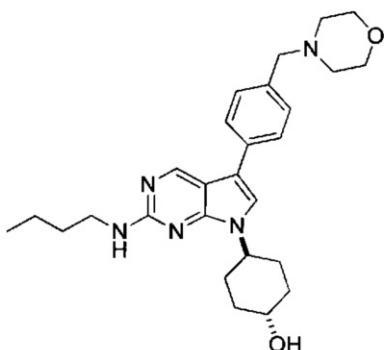
++++

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,71 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (ddd, J = 11,7, 7,6, 2,2 Гц, 1H), 7,41–7,35 (m, 1H), 7,32–7,24 (m, 1H), 4,61–4,52 (m, 1H), 3,46 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 3,26–3,18 (m, 1H), 2,22–2,14 (m, 2H), 2,13–1,98 (m, 4H), 1,68–1,54 (m, 4H), 1,46–1,34 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Гц, 3H); MS m/z 400,30 [M+H]⁺.

15

20

13



UNC2142A

++++

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,81 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83–7,77 (m, 2H), 7,69–7,63 (m, 2H), 4,66–4,57 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,05 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 3,84–3,69 (m, 3H), 3,55 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 3,44–3,36 (m, 2H), 3,28–3,18 (m, 2H), 2,18–2,11 (m, 2H), 2,11–2,01 (m, 4H), 1,77–1,68 (m, 2H), 1,57–1,44 (m, 4H), 1,03 (t, J = 7,4 Гц, 3H); MS m/z 464,30 [M+H]⁺.

25

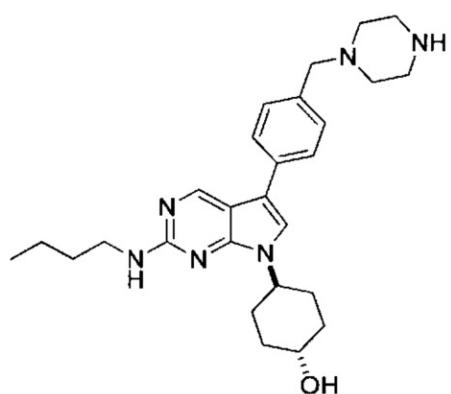
30

35

40

45

14



UNC2143A

++++

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,81 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82–7,76 (m, 2H), 7,75–7,69 (m, 2H), 4,65–4,57 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,77–3,69 (m, 1H), 3,66–3,50 (m, 10H), 2,20–2,03 (m, 6H), 1,77–1,67 (m, 2H), 1,58–1,45 (m, 4H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H); MS *m/z* 463,30 [M+H]⁺.

5

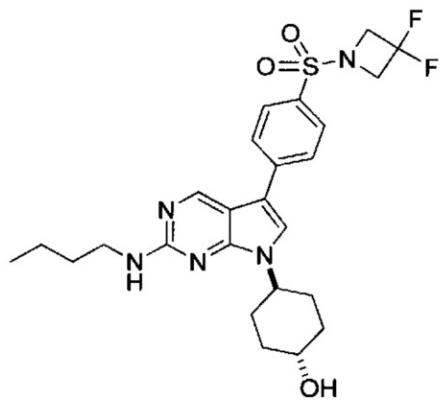
10

15

20

25

15

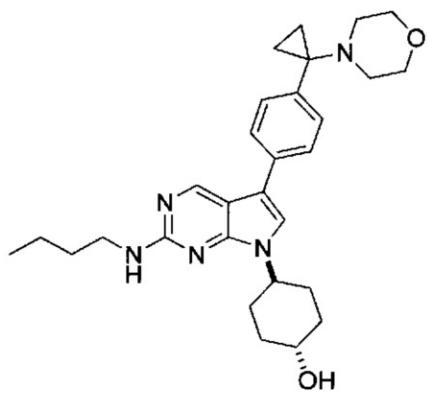


UNC2146A

++++

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00–7,92 (m, 4H), 4,66–4,58 (m, 1H), 4,22 (t, *J* = 12,3 Гц, 4H), 3,76–3,69 (m, 1H), 3,56 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,21–2,00 (m, 6H), 1,76–1,68 (m, 2H), 1,60–1,45 (m, 4H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H); MS *m/z* 520,20 [M+H]⁺.

16



UNC2253A

++++

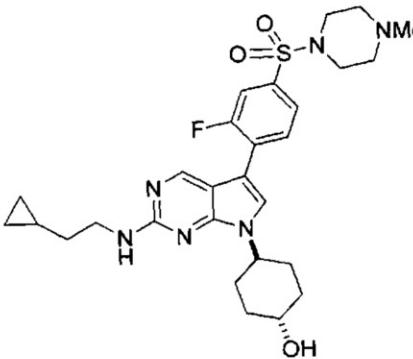
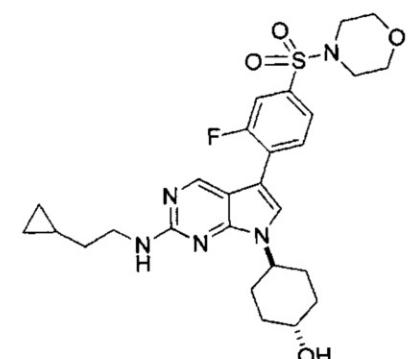
¹H ЯМР (400 МГц, cd3od) δ 8,83 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,66–4,55 (m, 1H), 3,92 (s, 4H), 3,80–3,62 (m, 2H), 3,56 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,24–2,97 (m, 2H), 2,26–1,94 (m, 7H), 1,78–1,65 (m, 4H), 1,59–1,44 (m, 4H), 1,32 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H); MS *m/z* 490,30 [M+H]⁺.

30

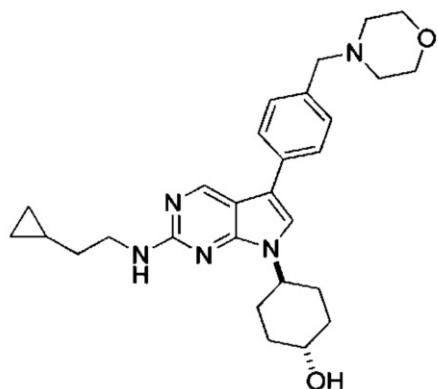
35

40

45

17		UNC2367A	++++	¹ Н ЯМР (400 МГц, cd3od) δ 8,59 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57–7,52 (m, 2H), 4,54–4,42 (m, 1H), 3,94–3,68 (m, 2H), 3,69–3,53 (m, 2H), 3,54–3,48 (m, 2H), 3,46–3,29 (m, 2H), 3,14–3,00 (m, 1H), 2,77 (s, 5H), 2,08–1,86 (m, 6H), 1,49 (dd, J = 14,3, 7,1 Гц, 2H), 1,46–1,33 (m, 2H), 0,73–0,63 (m, 1H), 0,41–0,34 (m, 2H), 0,02 (dd, J = 4,8, 1,2 Гц, 2H); MS m/z 557,30 [M+H] ⁺ .
15				
18		UNC2368A	++++	¹ Н ЯМР (400 МГц, cd3od) δ 8,60 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 7,81–7,75 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,52–7,49 (m, 1H), 4,55–4,41 (m, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,63–3,54 (m, 5H), 3,54–3,46 (m, 2H), 3,20 (s, 1H), 2,91–2,84 (m, 4H), 2,06–1,85 (m, 6H), 1,53–1,34 (m, 4H), 0,73–0,64 (m, 1H), 0,42–0,34 (m, 2H), 0,02 (d, J = 4,9 Гц, 2H); MS m/z 544,30 [M+H] ⁺ .
20				
25				
30				
35				
40				
45				

19



UNC2370A

++++

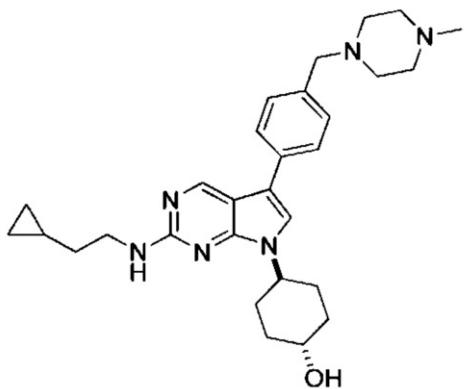
¹H ЯМР (400 МГц, cd3od) δ 8,67 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67–7,60 (m, 2H), 7,52–7,46 (m, 2H), 4,52–4,42 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,97–3,85 (m, 2H), 3,71–3,55 (m, 3H), 3,54–3,45 (m, 2H), 3,33–3,20 (m, 2H), 3,14–3,01 (m, 2H), 2,06–1,98 (m, 2H), 1,97–1,84 (m, 4H), 1,53–1,45 (m, 2H), 1,45–1,33 (m, 2H), 0,74–0,62 (m, 1H), 0,42–0,33 (m, 2H), 0,06–0,03 (m, 2H); MS *m/z* 476,30 [M+H]⁺.

5

10

15

20



UNC2371A

++++

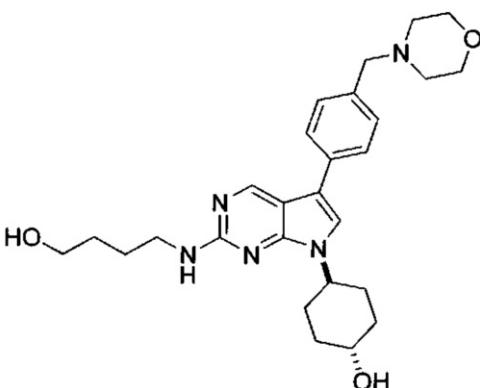
¹H ЯМР (400 МГц, cd3od) δ 8,58 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,28–7,21 (m, 3H), 4,48–4,36 (m, 1H), 3,66–3,53 (m, 1H), 3,47–3,37 (m, 4H), 2,53–2,29 (m, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,06–1,97 (m, 2H), 1,96–1,81 (m, 4H), 1,50–1,34 (m, 4H), 1,23–1,09 (m, 1H), 0,90–0,63 (m, 2H), 0,42–0,34 (m, 2H), 0,06–0,03 (m, 2H); MS *m/z* 489,40 [M+H]⁺.

25

30

35

21



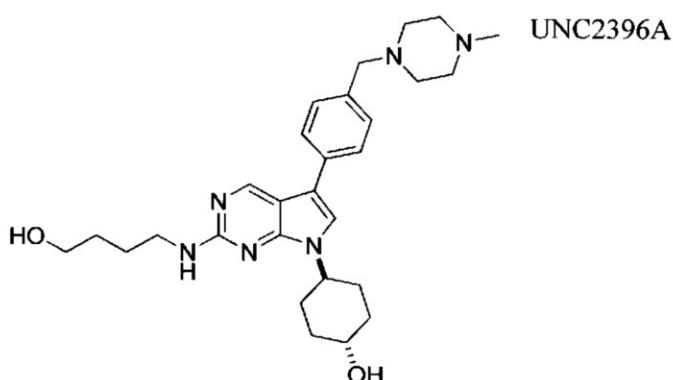
UNC2395A

40

45

5

22



10

15

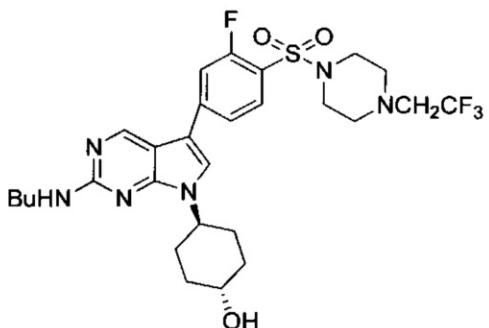
20

UNC2396A

2,20–1,99 (m, 7H),
 1,88–1,76 (m, 2H),
 1,74–1,63 (m, 2H),
 1,60–1,45 (m, 2H);
 MS m/z 480,30
 $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц,
 CD_3OD) δ 8,77 (s,
 1H), 7,88 (d, $J = 4,2$
 Гц, 1H), 7,71 (d, $J =$
 8,3 Гц, 2H), 7,56 (d,
 $J = 8,3$ Гц, 2H),
 4,65–4,56 (m, 1H),
 4,16 (s, 2H), 3,79–
 3,67 (m, 1H), 3,67–
 3,62 (m, 2H), 3,62–
 3,55 (m, 2H), 3,50
 $(s, 4H), 3,29–3,24$
 $(m, 1H), 2,93 (s,$
 $3H), 2,26–1,91 (m,$
 $7H), 1,86–1,73 (m,$
 $2H), 1,73–1,63 (m,$
 $2H), 1,60–1,46 (m,$
 $2H); MS m/z 493,40$
 $[M+H]^+$.

23



25

30

35

UNC1651A

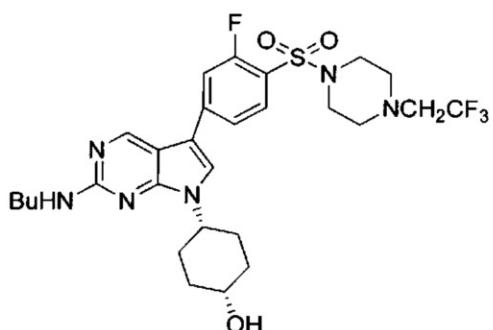
++++

^1H ЯМР (400 МГц,
 CD_3OD) δ 8,92 (s,
 1H), 8,14 (s, 1H),
 7,88 (t, $J = 6,6$ Гц,
 1H), 7,76–7,63 (m, J
 $= 10,8$ Гц, 2H),
 4,68–4,55 (d, $J =$
 10,7 Гц, 1H), 3,80–
 3,68 (m, 1H), 3,61–
 3,49 (m, 4H), 3,36
 $(bs, 4H), 3,09 (bs,$
 $4H), 2,21–1,99 (m,$
 $6H), 1,79–1,67 (m,$
 $2H), 1,59–1,45 (m,$
 $4H), 1,03 (t, $J = 7,3$$
 Гц, 3H); MS m/z
 613,3 $[M+H]^+$.

40

45

24



UNC1652A

++++

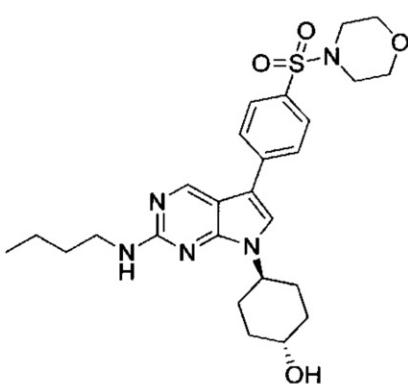
¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,90 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,77–7,68 (m, 2H), 4,66 (tt, *J* = 12,0, 3,7 Гц, 1H), 4,09 (bs, 1H), 3,57 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,40 (q, *J* = 9,6 Гц, 2H), 3,34–3,31 (m, 4H), 3,03–2,92 (m, 4H), 2,42–2,26 (m, 2H), 2,01 (d, *J* = 14,9 Гц, 2H), 1,91–1,67 (m, 6H), 1,49 (dq, *J* = 14,5, 7,3 Гц, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H); MS *m/z* 613,2 [M+H]⁺.

5

10

15

25



UNC1666A

++++

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,23 (s, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,7, 5,3 Гц, 2H), 7,30 (t, *J* = 8,7 Гц, 2H), 4,27 (d, *J* = 6,5 Гц, 2H), 3,86–3,51 (m, 9H), 3,46–3,35 (m, 1H), 2,27 (d, *J* = 11,0 Гц, 2H), 2,14 (bs, 1H), 1,98 (d, *J* = 12,8 Гц, 2H), 1,76–1,68 (m, 2H), 1,41–1,60 (m, 1H), 1,54–1,42 (m, 2H), 1,41–1,30 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H); MS *m/z* 514,3 [M+H]⁺.

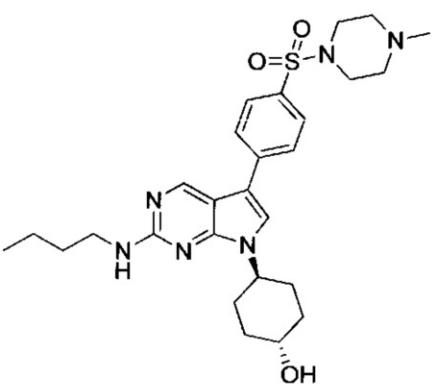
20

25

30

35

26



UNC1667A

++++

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 4,68–4,56 (m, 1H), 3,95 (bs, 2H), 3,79–3,68 (m, 1H), 3,66–3,50 (m, 4H), 3,30–3,14 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,83 (bs, 2H), 2,21–

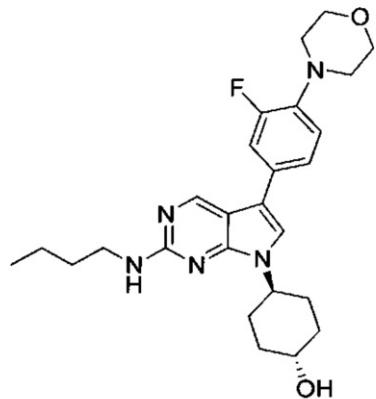
40

45

5

2,03 (м, 6H), 1,78–
1,67 (м, 2H), 1,61–
1,43 (м, 4H), 1,03
(т, $J = 7,4$ Гц, 3H);
MS m/z 527,3
[M+H]⁺.

27



UNC1668A

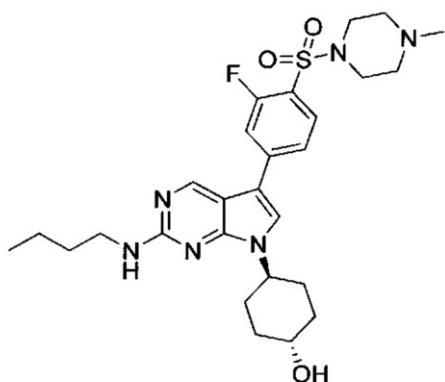
++++ 1 Н ЯМР (400 МГц,
CD₃OD) δ 8,78 (s,
1H), 7,85 (s, 1H),
7,48 (т, $J = 2,1$ Гц,
1H), 7,45 (s, 1H),
7,28 (т, $J = 8,5$ Гц,
1H), 4,64–4,53 (м,
1H), 3,94–3,87 (м,
4H), 3,78–3,68 (м,
1H), 3,55 (т, $J = 7,1$
Гц, 2H), 3,27–3,21
(м, 4H), 2,19–2,10
(м, 2H), 2,10–2,02
(м, 4H), 1,77–1,67
(м, 2H), 1,58–1,44
(м, 4H), 1,03 (т, $J =$
7,4 Гц, 3H); MS m/z
468,3 [M+H]⁺.

10

15

20

28



UNC1669A

++++ 1 Н ЯМР (400 МГц,
CD₃OD) δ 8,94 (s,
1H), 8,16 (s, 1H),
7,95–7,86 (м, 1H),
7,77–7,68 (м, 2H),
4,67–4,55 (м, 1H),
4,13–3,92 (bs, 2H),
3,78–3,68 (м, 1H),
3,68–3,49 (м, 4H),
3,30–3,19 (bs, 2H),
3,18–3,02 (bs, 2H),
2,93 (s, 3H), 2,21–
2,01 (м, 6H), 1,78–
1,66 (м, 2H), 1,60–
1,43 (м, 4H), 1,03
(т, $J = 7,4$ Гц, 3H);
MS m/z 545,3
[M+H]⁺.

25

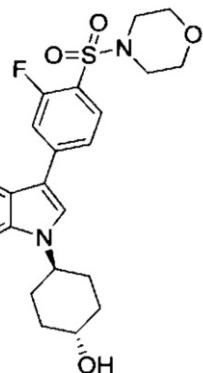
30

35

40

45

29



UNC1670A

++++

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,91–7,83 (m, 1H), 7,73–7,64 (m, 2H), 4,66–4,57 (m, 1H), 3,79–3,67 (m, 5H), 3,56 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,19–3,11 (m, 4H), 2,20–2,01 (m, 6H), 1,78–1,68 (m, 2H), 1,60–1,44 (m, 4H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H); MS *m/z* 532,2 [M+H]⁺.

5

10

15

30

20

25

UNC2369A

++

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,63 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8 Гц, 2H), 7,63 (d, *J* = 8 Гц, 2H), 4,53–4,38 (m, 1 H), 4,38 (s, 2H), 3,72–3,56 (m, 8H), 3,50 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,06–1,97 (m, 6H), 1,67–1,63 (m, 3H), 1,42–1,34 (m, 5H), 0,93 (t, *J* = 8 Гц, 3H). MS *m/z* 491,0 [M+H]⁺.

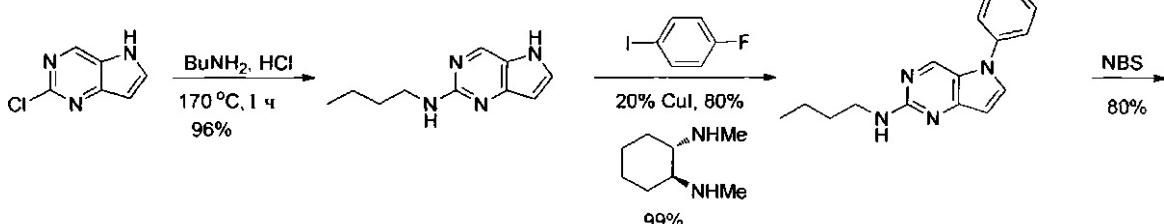
Пример 3

Цис- и транс-(1r,4r)-4-(2-(бутиламино)5-(4-фторфенил)5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)циклогексанол

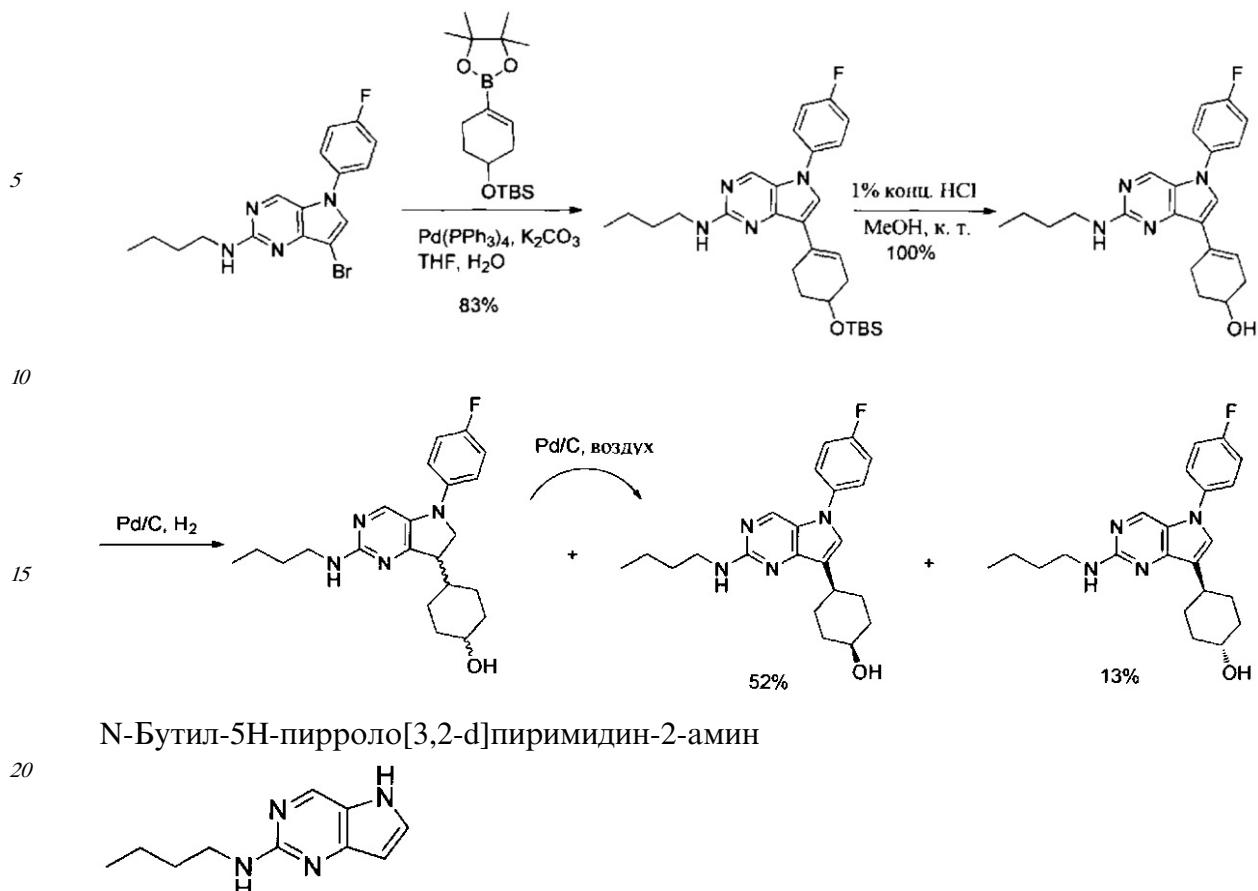
Общая процедура С:

35

40



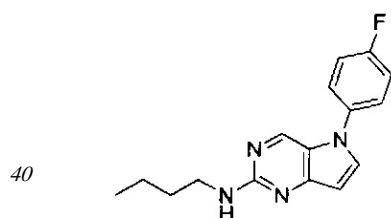
45



25 К суспензии 2-хлор-5Н-пирроло[3,2-д]пиридинина (0,62 г, 4 ммоль) в 5 мл изо-PrOH добавляли n-BuNH₂ (2,5 мл, 25,3 ммоль), а затем HCl (2,0 мл, 4,0 М в диоксанах, 8 ммоль).

30 Полученный раствор нагревали при 170°C в течение 1 ч при микроволновом облучении. Реакцию наблюдали при помощи LC-MS. Время реакции при необходимости следует продлевать. После выпаривания растворителей неочищенный продукт промывали минимальным количеством MeOH. Твердое вещество собирали, и MeOH фильтрат очищали ISCO с получением желаемого продукта (0,73 г, 96%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,42 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J=3,1 Гц, 1H), 6,27 (dd, J=3,0, 0,8 Гц, 1H), 3,37 (t, J=7,1 Гц, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,52-1,36 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,4 Гц, 3H); MS m/z 191,2 [M+ H]⁺.

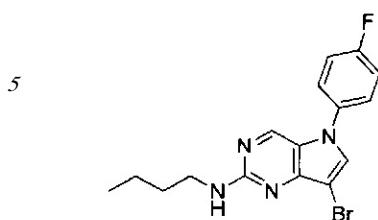
35 N-Бутил-5-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[3,2-д]пиридин-2-амин



45 К смеси N-бутил-5Н-пирроло[3,2-д]пиридин-2-амина (0,73 г, 3,85 ммоль), CuI (0,074 г, 0,39 ммоль) и K₃PO₄ (1,63 г, 7,7 ммоль) добавляли DMF (10 мл), 4-фторйодбензол (0,54 мл, 4,62 ммоль) и N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,24 мл, 1,54 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч, затем фильтровали через прокладку целита при комнатной температуре и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали и очищали при помощи ISCO с получением желаемого продукта

(1,079 г, 99%). MS m/z 285,2 [M+H]⁺.

7-Бром-N-бутил-5-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2-амин

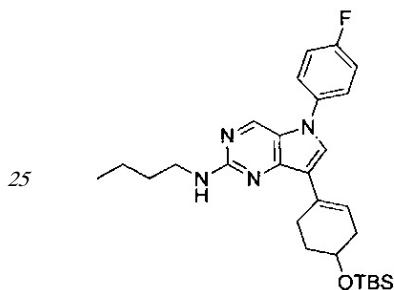


10 К раствору N-бутил-5-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2-амина (1,03 г, 3,61 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NBS (0,71 г, 3,97 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч и разбавляли EtOAc. Полученный раствор промывали нас. вод. раствором NaHCO₃, H₂O и солевым

раствором. Слой EtOAc сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали при помощи

15 ISCO с получением желаемого продукта (1,05 г, 80%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,46 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,32-7,21 (m, 2H), 3,44 (t, J=7,1 Гц, 2H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 2H), 0,95 (t, J=7,3 Гц, 3H); MS m/z 363,1 [M+H]⁺.

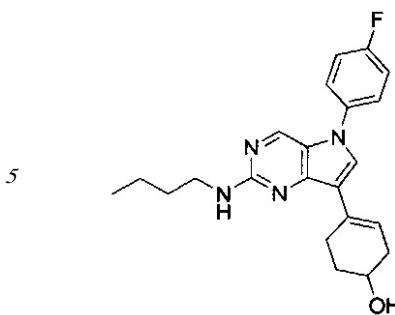
20 N-Бутил-7-(4-(трет-бутилдиметилсилокси)циклогекс-1-енил)-5-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2-амин



Смесь 7-бром-N-бутил-5-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2-амина (0,11 г, 0,3 ммоль), трет-бутилдиметил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-енилокси)силана (0,15 г, 0,45 ммоль), фосфоната калия (0,083 г, 0,60 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0,035 г, 0,03 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 мин, затем нагревали при 150°C в течение 1 ч при микроволновом облучении. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Водный слой экстрагировали EtOAc (3X). Объединенный органический слой сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали при помощи ISCO с получением желаемого продукта (0,12 г, 83%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (t, J=8,5 Гц, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 4,97 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,09-3,95 (m, 1H), 3,49 (dd, J=13,3, 6,5 Гц, 2H), 2,68-2,44 (m, 3H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,52-1,39 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,3 Гц, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H); MS m/z 495,3 [M+H]⁺.

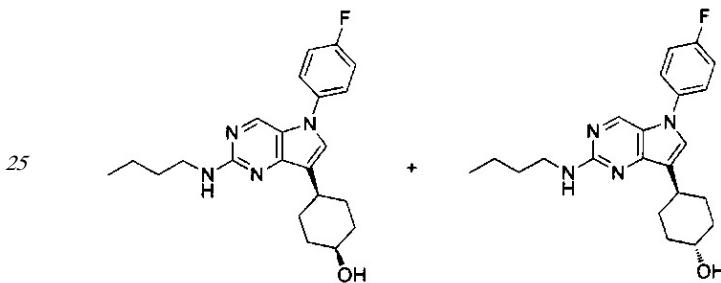
40 4-(2-(Бутиламино)-5-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-7-ил)циклогекс-3-енол

45



К раствору N-бутил-7-(4-(трет-бутилдиметилсилокси)циклогекс-1-енил)-5-(4-фторфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиrimидин-2-амина (0,12 г, 0,25 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 2 капли концентрированного раствора HCl. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и концентрировали с получением желаемого продукта, используемого сам по себе. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,54 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,63-2,51 (m, 2H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,54-1,40 (m, 2H), 1,01 (t, $J=7,4$ Гц, 3H); MS m/z 381,2 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Цис- и транс-4-(2-(бутиламино)-5-(4-фторфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиrimидин-7-ил)циклогексанол



Смесь 4-(2-(бутиламино)-5-(4-фторфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиrimидин-7-ил)циклогекс-3-енола (0,095 г, 0,25 ммоль) и Pd/C (0,01 г, 10 масс.%) в 5 мл MeOH перемешивали в атмосфере H_2 в течение 3 ч. После фильтрации через прокладку целита фильтрат концентрировали и очищали при помощи Prep-ВЭЖХ. Цис-4-(2-(бутиламино)-5-(4-фторфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиrimидин-7-ил)циклогексанол получали как основной продукт (0,040 г). Транс-4-(2-(бутиламино)-5-(4-фторфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиrimидин-7-ил)циклогексанол совместно элюировали с 4-(2-(бутиламино)-5-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,2-d]пиrimидин-7-ил)циклогексанолом (0,035 г).

К раствору смеси транс-4-(2-(бутиламино)-5-(4-фторфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиrimидин-7-ил)циклогексанола и 4-(2-(бутиламино)-5-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,2-d]пиrimидин-7-ил)циклогексанола (0,035 г, ~0,091 ммоль) в 5 мл MeOH добавляли Pd/C (0,004 г, 10 масс.%). Смесь перемешивали на воздухе всю ночь. После фильтрации через прокладку целита фильтрат концентрировали и очищали при помощи ISCO с получением цис-4-(2-(бутиламино)-5-(4-фторфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиrimидин-7-ил)циклогексанола (0,010 г, 13% за 3 стадии) и транс-4-(2-(бутиламино)-5-(4-фторфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиrimидин-7-ил)циклогексанола (0,012 г + 0,040 г, 52% за 3 стадии).
45 Цис-изомер (UNC1861A): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 2H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,43 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,97 (tt, $J=10,6, 3,7$ Гц, 1H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 4H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 2H), 0,97

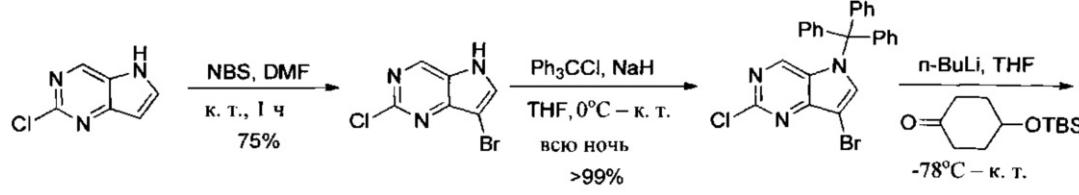
(t, $J=7,4$ Гц, 3H); MS m/z 383,3 [M+H]⁺. Транс-изомер (UNC1860A): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 7,53-7,47 (m, 3H), 7,28 (t, $J=8,7$ Гц, 2H), 3,69-3,57 (m, 1H), 3,42 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,83 (tt, $J=12,4, 3,2$ Гц 1H), 2,20-2,13 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,73-1,58 (m, 4H), 1,53-1,39 (m, 4H), 0,98 (t, $J=7,4$ Гц, 3H); MS m/z 383,3 [M+H]⁺.

Пример 4

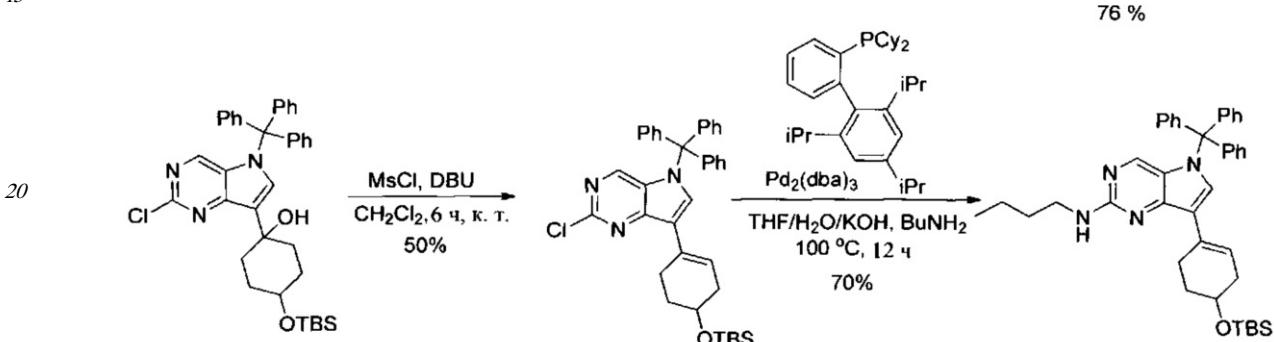
4-(2-Бутиламино)-5-(4-морфолинометил)фенил)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-7-ил циклогексанол

Общая процедура D:

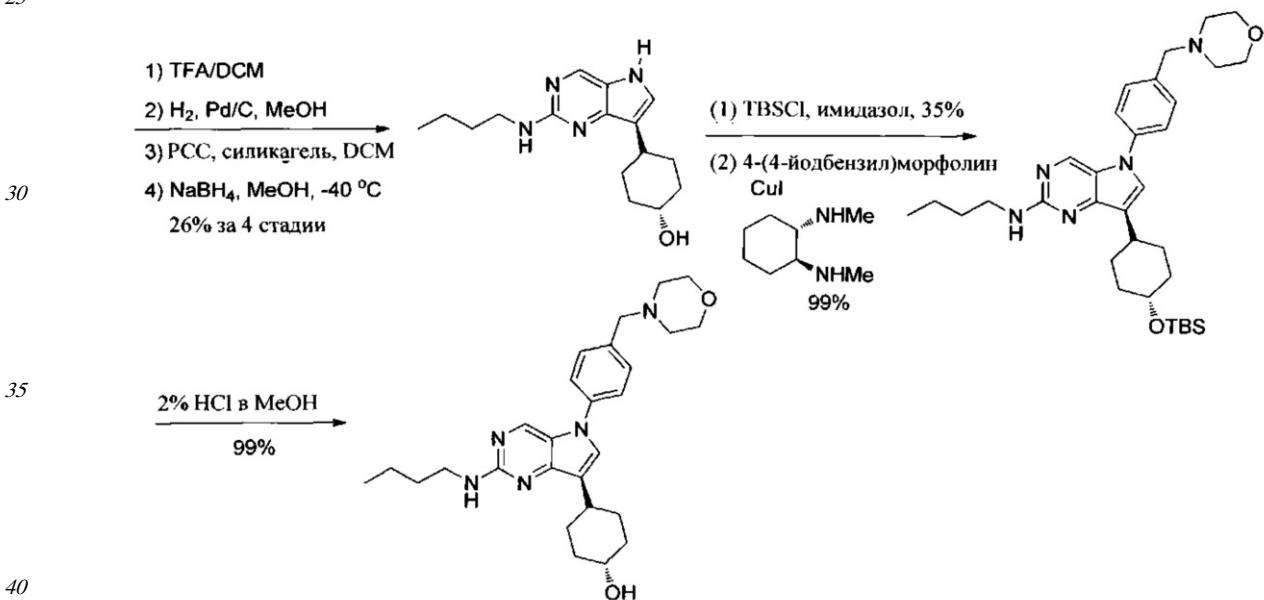
10



15



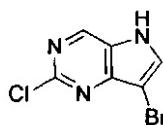
25



40

7-Бром-2-хлор-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин

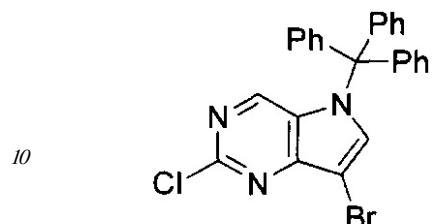
45



К раствору 2-хлор-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидина (1,54 г, 10 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NBS (2,00 г, 11 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч и разбавляли EtOAc. Полученный раствор промывали нас.

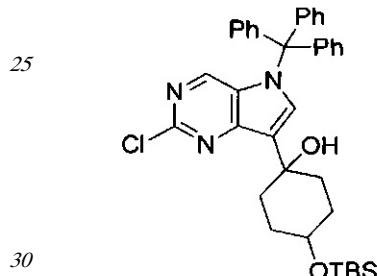
водн. раствором NaHCO_3 , H_2O и солевым раствором. Слой EtOAc сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали при помощи ISCO с получением желаемого продукта (1,75 г, 75%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 7,60 (s, 1H); MS m/z 234,0 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

5 7-Бром-2-хлор-5-тритил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин



К суспензии NaH (300 мг, 60% в минеральном масле, 7,5 ммоль) в THF (30 мл) по каплям добавляли раствор 7-бром-2-хлор-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидина (1,16 г, 5,0 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C. Через 20 мин по каплям добавляли раствор TrCl (1,674 г, 6 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов, гасили солевым раствором и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенный органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали ISCO с получением желаемого продукта (2,38 г, >99%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,63 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 9H), 7,14-7,11 (m, 6H).

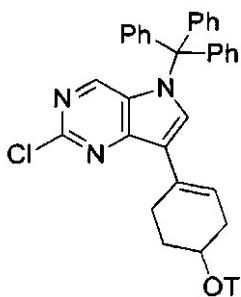
20 4-((трет-Бутилдиметилсилан)окси)-1-(2-хлор-5-тритил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-7-ил)циклогексанол



30 К раствору 7-бром-2-хлор-5-тритил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидина (2,00 г, 3,2 ммоль) в THF (20 мл) добавляли 2,5 н раствор BuLi в гексане (2,82 мл, 7,04 ммоль) при -78°C. Затем через 15 мин добавляли 4-((трет-бутилдиметилсилан)оксициклогексанон (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 часов, гасили солевым раствором и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенный органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали ISCO с получением желаемого продукта (1,52 г, 76%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , два изомера) δ 7,64-7,56 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 9H), 7,16-7,10 (m, 6H), 3,73-3,68 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

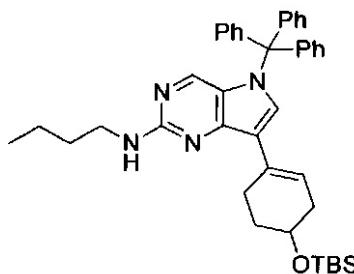
40 7-(4-((трет-Бутилдиметилсилан)оксициклогекс-1-ен-1-ил)-2-хлор-5-тритил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин

45



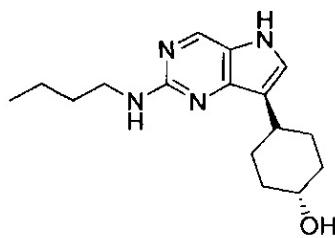
К раствору 4-((трет-бутилдиметилсил)окси)-1-(2-хлор-5-тритил-5Н-пирроло[3,2-d]пиридин-7-ил)циклогексанола (1,00 г, 1,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляли MsCl (275 мг, 2,4 ммоль), а затем NEt_3 (808 мг, 8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, гасили солевым раствором и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенный органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали ISCO с получением желаемого продукта (485 мг, 50%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,56 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25-7,21 (m, 9H), 7,08-7,05 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,85-1,82 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

20 N-Бутил-7-((трет-бутилдиметилсил)оксициклогекс-1-ен-1-ил)-5-тритил-5Н-пирроло[3,2-d]пиридин-2-амин



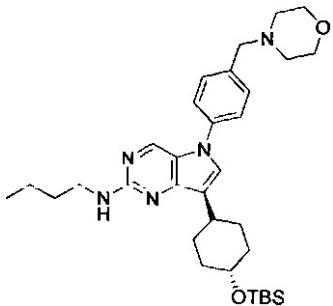
К раствору 7-((трет-бутилдиметилсил)оксициклогекс-1-ен-1-ил)-2-хлор-5-тритил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидина (485 мг, 0,8 ммоль) в диоксане (3,0 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (73 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали до тех пор, пока раствор не стал прозрачным. Затем добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (152 мг, 0,32 ммоль), а затем добавляли воду (4,0 мл) и гидроксид калия (135 мг, 2,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали в обратным холодильником в течение 12 часов в атмосфере аргона, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли EtOAc . Органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали ISCO с получением желаемого продукта (360 мг, 70%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,40 (s, 1H), 7,30-7,28 (m, 9H), 7,19-7,15 (m, 7H), 7,07 (s, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,42-3,37 (dd, $J_1=12$ Гц, $J_2=8$ Гц, 2H), 2,55-2,47 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 2H), 1,46-1,37 (m, 2H), 0,89 (t, $J=4$ Гц, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

40 4-(Бутиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиридин-7-илциклогексанол



К раствору N-бутил-7-((трет-бутилдиметилсил)оксициклогекс-1-ен-1-ил)-5-тритил-5Н-пирроло[3,2-д]пиrimидин-2-амина (992 мг, 1,54 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов и гасили насыщенным водн. раствором NaHCO_3 и разбавляли EtOAc . Органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (6,0 мл) и добавляли Pd/C (44 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 12 часов и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением коричневого остатка. К раствору остатка в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли смесь РСС (665 мг, 3,084 ммоль) и силикагеля (668 мг). Через 30 мин реакцию гасили водой и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенный органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали ISCO с получением желаемого продукта 4-(2-(бутиламино)-5Н-пирроло[3,2-д]пиrimидин-7-ил)циклогексанона ($\text{MS m/z 287,2} [\text{M}+\text{H}]^+$). К раствору 4-(2-(бутиламино)-5Н-пирроло[3,2-д]пиrimидин-7-ил)циклогексанона в MeOH (10 мл) медленно при -40°C добавляли NaBH_4 (67 мг, 1,71 ммоль). Реакцию гасили водой через 1 ч и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенный органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали ISCO с получением желаемого продукта, который использовали без дополнительной очистки. $\text{MS m/z 289,2} [\text{M}+\text{H}]^+$.

N-Бутил-7-((трет-бутилдиметилсил)оксициклогексил)-5-(4-(морфолинометил)фенил)-5Н-пирроло[3,2-д]пиrimидин-2-амин



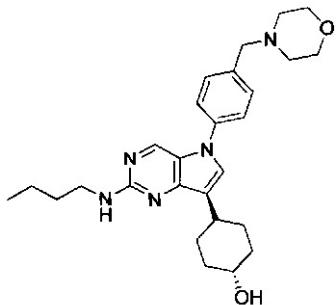
К раствору 4-(2-(бутиламино)-5Н-пирроло[3,2-д]пиrimидин-7-ил)циклогексанола (122 мг, 0,423 ммоль) и TBSCl (77 мг, 0,51 ммоль) в THF (3 мл) добавляли имидазол (44 мг, 0,636 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов, гасили водой и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенный органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали ISCO с получением желаемого продукта N-бутил-7-((трет-бутилдиметилсил)оксициклогексил)-5Р-пирроло[3,2-д]пиrimидин-2-амина (59 мг, 0,14653 ммоль). $\text{MS m/z 403,3} [\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору N-бутил-7-((трет-бутилдиметилсил)оксициклогексил)-5Н-пирроло[3,2-д]пиrimидин-2-амина (59 мг, 0,14653 ммоль) и 4-йодбензилморфолина (67 мг, 0,22 ммоль) в NMP (1 мл) добавляли CuI (3 мг, 0,022 ммоль) и N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (2 мг, 0,044 ммоль). Реакционную смесь перемешивали под микроволновым

облучением при 195°C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали ISCO с получением желаемого продукта (85 мг, 99%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,48 (s, 1H), 7,36 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,25 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,17 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,71-3,52 (m, 4H), 3,44-3,38 (m, 4H), 3,32-3,17 (m, 1H), 2,81-2,71 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 4H), 2,15-2,04 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,61-1,29 (m, 8H), 0,94-0,75 (m, 12 H), 0,00 (s, 6H). MS m/z 578,4 [M+H]⁺. 4-(2-(Бутиламино)-5-(морфолинометил)фенил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиридин-7-ил)циклогексанол

10

15



К раствору N-бутил-7-(4-((трет-бутилдиметилсил)оксициклогексил)-5-(морфолинометил)фенил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиридин-2-амина (84 мг, 0,14653 ммоль) в MeOH (3,0 мл) добавляли 0,15 мл концентрированной HCl. Реакционную смесь перемешивали всю ночь, и растворитель удаляли. Остаток очищали ISCO с получением желаемого продукта (UNC2221A) (68 мг, 99%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,69 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,25 (d, $J=8$ Гц, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,59-3,52 (m, 2H), 3,48 (t, $J=8$ Гц, 2H), 3,37-3,29 (m, 2H), 3,18-3,11 (m, 1H), 2,78 (tt, $J_1=12$ Гц, $J_2=4$ Гц, 1H), 2,02 (t, $J=16$ Гц, 4H), 1,68-1,57 (m, 4H), 1,43-1,13 (m, 4H), 0,91 (t, $J=8$ Гц, 3H). MS m/z 464,3 [M+H]⁺.

В таблице 3 описаны соединения, полученные следующими процедурами, представленными в примере 4 (общая процедура D), с применением подходящих реагентов. (Примечание: Mer IC50: ++++ означает от 10 нМ; +++ означает от 10 до 100 нМ, ++ означает от 100 нМ до 1 мкМ; + означает от 1 до 30 мкМ; - означает неактивный.)

35

40

45

Структура	Идентификатор соединения	Mer IC ₅₀	Физические данные
5 10 15 20	UNC2421A	++++	MS m/z (M+1) или/и ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8 Гц, 2H), 7,71 (d, J = 8 Гц, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,74–3,71 (m, 6H), 3,67–3,63 (m, 2H), 3,58–3,54 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,86 (t, J = 12 Гц, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,13–2,06 (m, 4H), 1,70–1,67 (m, 4H), 1,47–1,45 (m, 4H), 0,98 (t, J = 8 Гц, 3H); MS m/z 477,0 [M+1] ⁺ .
2 15 20	UNC2433A	++++	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8 Гц, 2H), 8,02 (d, J = 4 Гц, 2H), 7,86 (d, J = 4 Гц, 2H), 4,38 (s, 2 H), 3,78–3,72 (m, 1H), 3,71–3,68 (m, 2H), 3,63–3,59 (m, 2H), 3,08 (t, J = 8 Гц, 2H), 2,95–2,87 (m, 1H), 2,20–2,05 (m, 4H), 1,74–1,69 (m, 7H), 1,52–1,50 (m, 5H), 1,04 (t, J = 8 Гц, 3H); MS m/z 512,0 [M+1] ⁺ .

Пример 5

Макроциклическое производное 5-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-2-амина

Общая процедура Е:

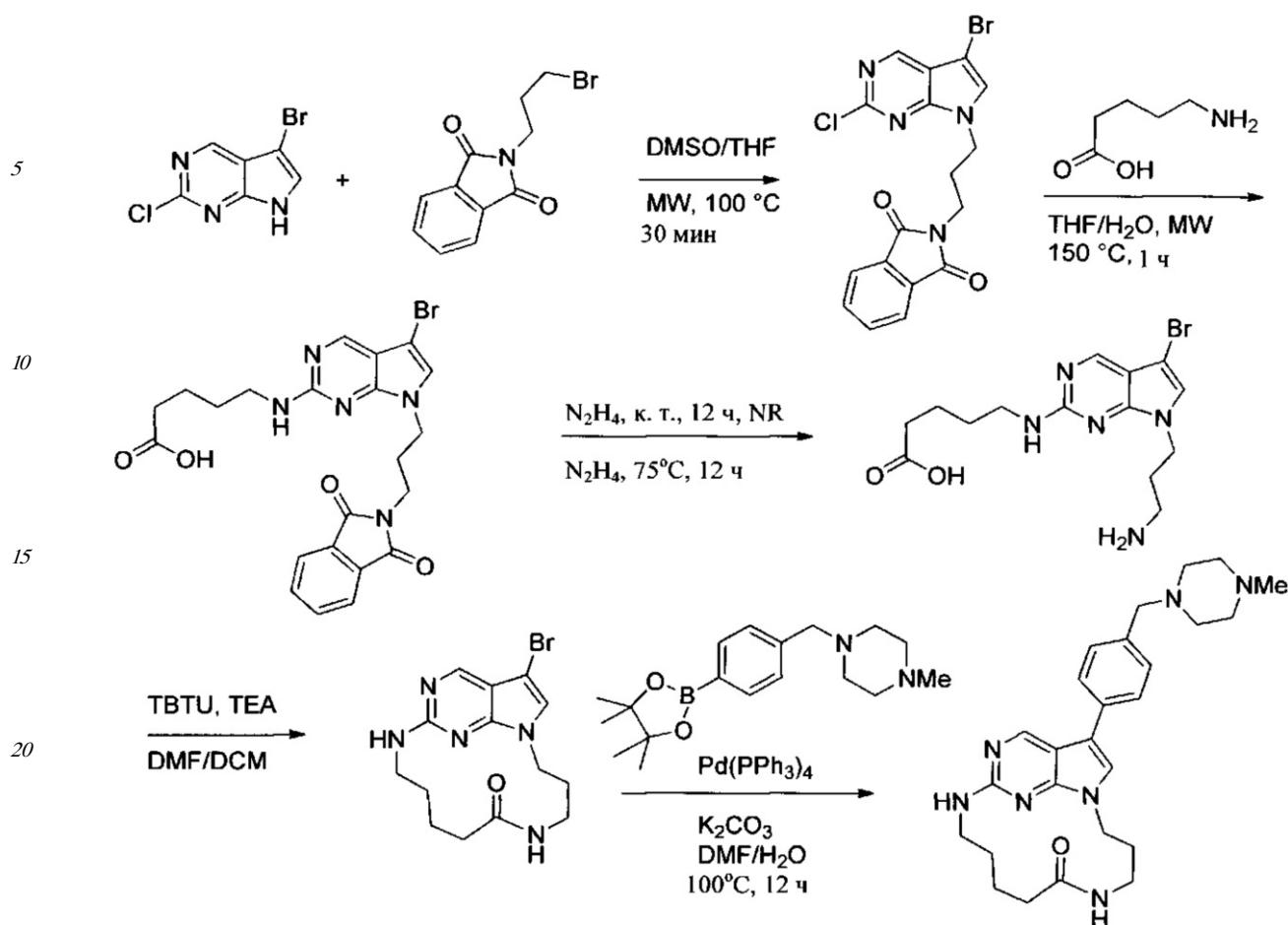
25

30

35

40

45



25 Макроциклическое производное 5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-d] пирамидин-2-амина

Суспензию 5-бром-2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (100 мг, 0,43 ммоль), 2-(3-бромопропил)изоиндолин-1,3-диона (173 мг, 0,65 ммоль) и K_2CO_3 (119 мг, 0,86 ммоль)

30 в смеси DMSO и THF (8,0 мл, 1:3, объем/объем) нагревали при 100°C при микроволновом облучении в течение 30 мин. Смесь разбавляли этилацетатом (35 мл), промывали водой (3х) и концентрировали с получением неочищенного 2-(3-(5-бром-2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)пропил)изоиндолин-1,3-диона (MS m/z 420,05 [M+H]⁺), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

35 К раствору неочищенного 2-(3-(5-бром-2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)пропил)изоиндолин-1,3-диона в смеси THF и воды (10 мл, 3:2, объем/объем) добавляли 5-аминопентановую кислоту (172,3 мг, 1,47 ммоль). Полученную смесь нагревали при 150°C при микроволновом облучении в течение 1 ч. После удаления растворителя остаток растворяли в смеси этанола и воды (20 мл, 3:2, объем/объем), а затем добавляли гидразин (1,5 мл). Затем реакционную смесь нагревали при 80°C в течение всей ночи. Растворитель удаляли, и остаток очищали на ВЭЖХ с получением 5-((7-(3-аминопропил)-5-бром-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-2-ил)амино)пентановой кислоты в виде

40 прозрачного масла (MS m/z 371,10 [M+H]⁺). К раствору этого прозрачного масла в DMF/DCM (120 мл, 2:3, объем/объем) добавляли TBTU (115 мг) и триэтиламин (2,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение всей ночи.

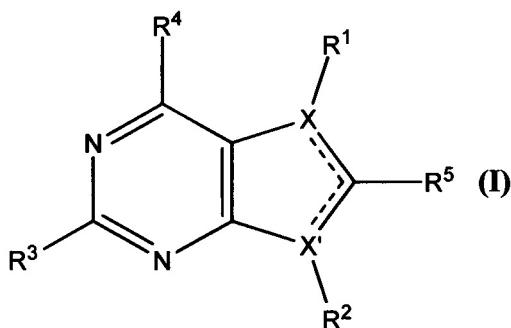
45 Растворитель удаляли и остаток (MS m/z 353,10 [M+H]⁺) растворяли в диоксане (6,0 мл), а затем добавляли пинаконовый сложный эфир 4-(4-метилпиперазино)

метилфенилбороновой кислоты (135 мг, 0,43 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 мг, 0,01 ммоль), K_2CO_3 (128 мг, 0,93 ммоль) и воду (2,0 мл). Полученную смесь нагревали при 150°C при микроволновом облучении в течение 15 мин, гасили водой (15 мл), экстрагировали этилацетатом (4x), сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали на ВЭЖХ с получением желаемого продукта в виде соли TFA. Эту соль нейтрализовали 7 н раствором NH_3 в метаноле и очищали на ISCO с получением желаемого продукта (UNC2434A) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,35 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,31 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,27 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,47-3,40 (m, 2H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,57-2,46 (m, 6H), 2,42-2,38 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 2H); MS m/z 462,30 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

Вышеизложенное является иллюстративным для настоящего изобретения, и это не следует рассматривать как его ограничение. Настоящее изобретение определено следующей формулой изобретения с эквивалентами формулы изобретения, которые в нее включены.

(57) Формула изобретения

1. Соединение Формулы I



где

один из X и X' представляет собой N, а другой из X и X' представляет собой C;

одна из пунктирных линий в формуле I представляет собой простую связь, а другая из пунктирных линий в формуле I представляет собой двойную связь;

R^1 представляет собой фенил, который может быть замещен 1-2 заместителями, выбранными из атомов галогена, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, где R означает 5-6-членный циклоалкил, в котором одна CH_2 группа необязательно заменена на атом кислорода;

NRaRb , $-\text{CH}_2\text{NRaRb}$,

1,1-циклопропил- NRaRb , $\text{S}(\text{O})_2\text{NRaRb}$, где каждый Ra и Rb означают водород или оба Ra и Rb означают 4-6-членный гетероциклоалкил, который может дополнительно содержать NH, N- CH_3 , O (кислород) в качестве гетероатома и может быть замещен атомами галогена;

R^2 представляет собой $-\text{R}^5\text{R}^6$, где R^5 представляет собой ковалентную связь или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, и R^6 представляет собой C_6 циклоалкил, и где R^6 необязательно замещен от одного до двух раз независимо выбранными полярными группами, выбранными из амино или гидрокси;

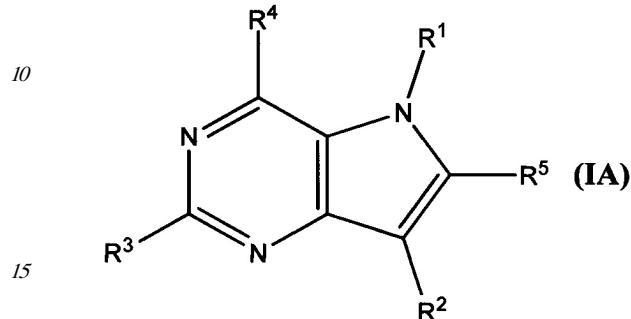
R^3 представляет собой $-\text{NR}^7\text{R}^8$, где один из R^7 и R^8 выбран из H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, а

другой из R⁷ и R⁸ выбран из C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкил-C₁-C₆алкила, каждый из которых необязательно замещен один раз полярной группой, выбранной из гидрокси;

или R² и R³ вместе образуют связывающую группу, где связывающая группа

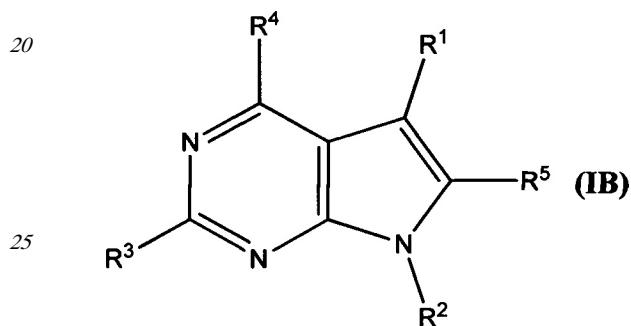
⁵ представляет собой -NH-(CH₂)₄-C(=O)-NH-(CH₂)₃-, R⁴ представляет собой H и R⁵ представляет собой H или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, характеризующееся структурой IA:



где R¹-R⁵ имеют значения, указанные в пункте 1.

3. Соединение по п. 1, характеризующееся структурой IB:



где R¹-R⁵ имеют значения, указанные в пункте 1.

4. Соединение по пп. 1-3, где R⁵ представляет собой ковалентную связь или -CH₂-.

5. Соединение по пп. 1-4, где R¹ представляет собой фенил, замещенный от 1 до 2 раз галогеном, амино.

6. Соединение по пп. 1-5, где R⁸ представляет собой C₁-C₆алкил.

35 7. Соединение по пп. 1-6, где R⁶ представляет собой циклогексил.

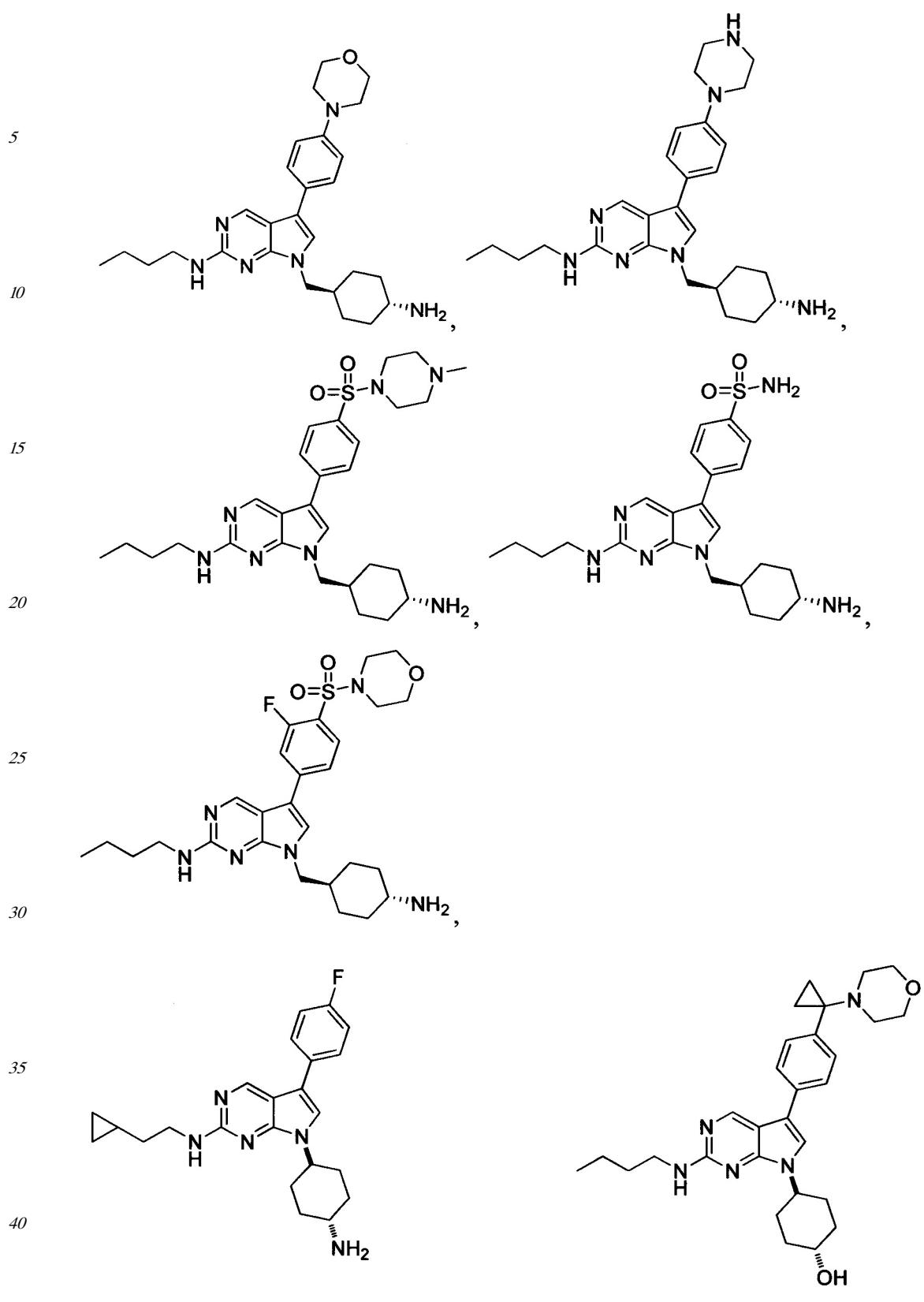
8. Соединение по пп. 1-7, где R⁷ представляет собой H.

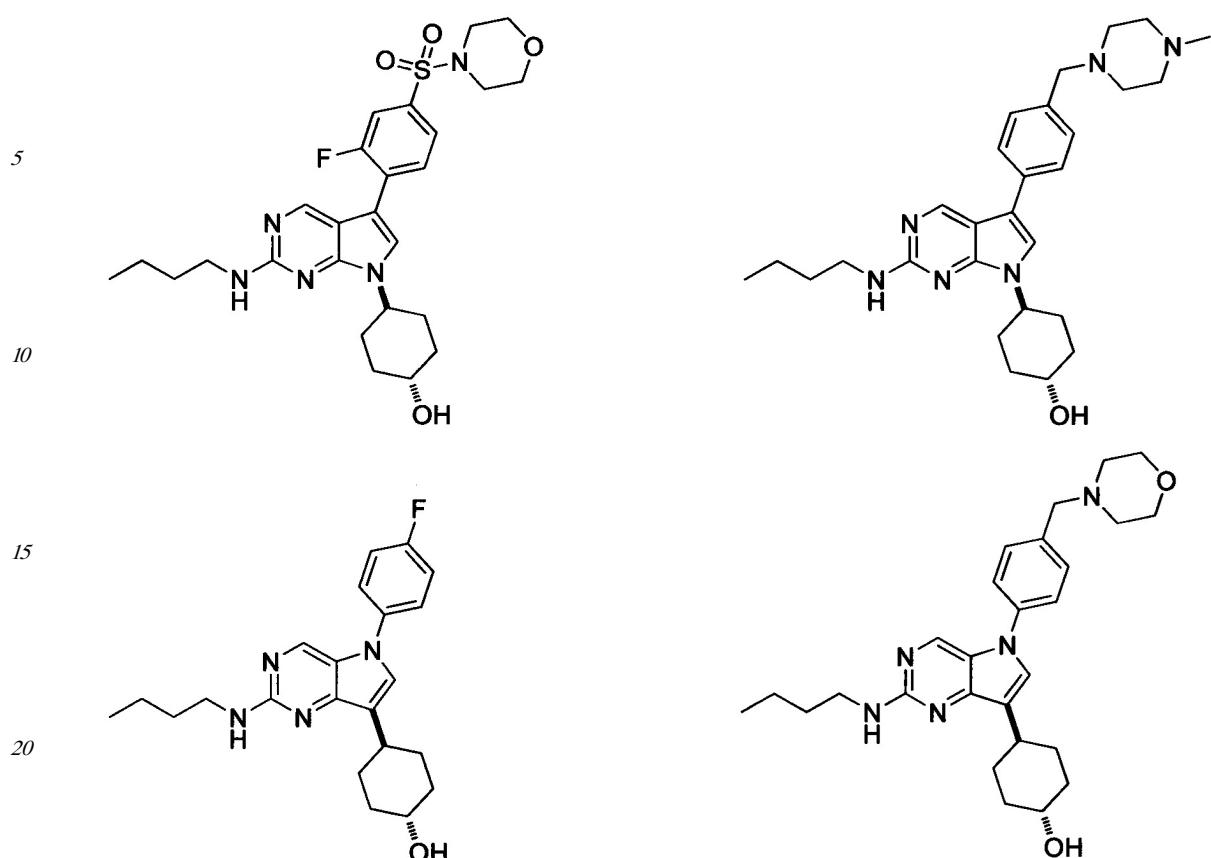
9. Соединение по пп. 1-8, где R⁸ представляет собой низший алкил.

10. Соединение по п. 1, характеризующееся структурой

40

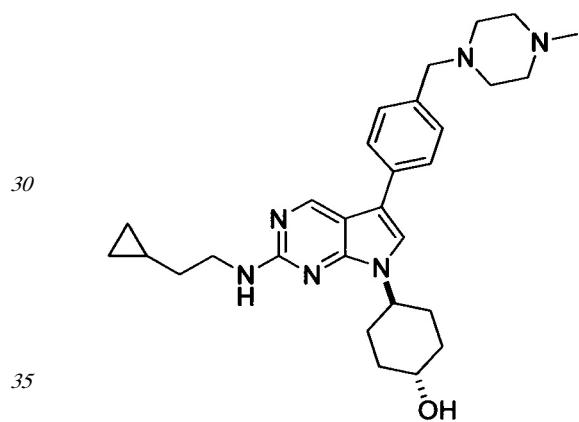
45





или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение, характеризующееся структурой



или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Фармацевтическая композиция для лечения злокачественной опухоли, включающая терапевтически эффективное количество соединения по пп. 1-11 и фармацевтически приемлемый носитель.

40 13. Применение соединения по пп. 1-11 для лечения злокачественной опухоли.

14. Применение по п. 13, где злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из миелоидного лейкоза, лимфобластного лейкоза, меланомы, злокачественной опухоли молочной железы, легкого, толстой кишки, печени, желудка, почки, яичника, матки и 45 головного мозга.