



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 495/04 (2020.05); A61K 31/519 (2020.05); A61P 35/00 (2020.05)

(21)(22) Заявка: 2018143284, 05.05.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.05.2017

Дата регистрации:
17.12.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
07.05.2016 US 62/333,165

(43) Дата публикации заявки: 08.06.2020 Бюл. № 16

(45) Опубликовано: 17.12.2020 Бюл. № 35

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 07.12.2018

(86) Заявка РСТ:
CN 2017/083162 (05.05.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/193872 (16.11.2017)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ЧЖАО, Синдун (CN),
ЛИ, Туншуан (CA),
ЧЭНЬ, Чжифан (CN),
ТАНЬ, Жуй (CN),
ЧЭНЬ, Лин (CN),
ВАН, Сяньлун (CN),
ЯН, Лицзюнь (CN),
ЧЖОУ, Цзுவэнь (CN),
ЛЮ, Яньсинь (CN),
ЛИНЬ, Минь (CN),
СУНЬ, Цзин (CN),
ВАН, Вэйбо (US)

(73) Патентообладатель(и):

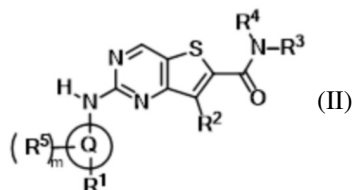
ШАНХАЙ ФОКОН ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КО., ЛТД. (CN),
ФОКОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ЛТД. (CN)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2015180642 A1, 03.12.2015. WO
2011101409 A1, 25.08.2011. WO 2009062258 A1,
22.05.2009. EA 25558 B1, 30.01.2017.

(54) НЕКОТОРЫЕ ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНКИНАЗЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению
формулы (II)



или его фармацевтически приемлемой соли, в
которой Q обозначает пиридинил, R¹ выбран из
пиперазинила и пиперидинила, который замещен
по меньшей мере одним заместителем, таким как

один, два, три или четыре заместителя,
независимо выбранных из R^X, R² обозначает C₃₋₁₀
циклоалкил, R³ выбран из водорода и C₁₋₆
алкила, R⁴ выбран из водорода и C₁₋₆ алкила, R⁵
независимо выбран из водорода и галогена,
каждый R^X независимо выбран из пиперазинила,
пиперидинила и морфолинила, который не
замещен или замещен по меньшей мере одним
заместителем, таким как один, два, три или четыре
заместителя, независимо выбранных из R^Y,

каждый R^Y независимо выбран из галогена, CN и C₁₋₆ алкила, m выбран из 0, 1, 2 и 3, которые являются ингибиторами активности киназы

CDK4/6 и могут быть использованы для лечения гиперпролиферативных заболеваний, таких как рак и воспаление. 5 н. и 10 з.п. ф-лы, 4 табл., 8 пр.

R U 2 7 3 8 8 3 7 C 2

R U 2 7 3 8 8 3 7 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 495/04 (2020.05); A61K 31/519 (2020.05); A61P 35/00 (2020.05)

(21)(22) Application: 2018143284, 05.05.2017

(24) Effective date for property rights:
05.05.2017Registration date:
17.12.2020

Priority:

(30) Convention priority:
07.05.2016 US 62/333,165

(43) Application published: 08.06.2020 Bull. № 16

(45) Date of publication: 17.12.2020 Bull. № 35

(85) Commencement of national phase: 07.12.2018

(86) PCT application:
CN 2017/083162 (05.05.2017)(87) PCT publication:
WO 2017/193872 (16.11.2017)Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

ZHAO, Xingdong (CN),
LI, Tongshuang (CA),
CHEN, Zhifang (CN),
TAN, Rui (CN),
CHEN, Ling (CN),
WANG, Xianlong (CN),
YANG, Lijun (CN),
ZHOU, Zuwen (CN),
LIU, Yanxin (CN),
LIN, Min (CN),
SUN, Jing (CN),
WANG, Weibo (US)

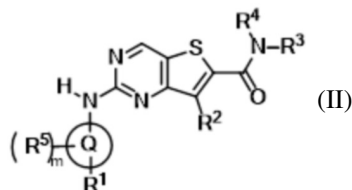
(73) Proprietor(s):

SHANGHAI FOCHON PHARMACEUTICAL
CO., LTD. (CN),
FOCHON PHARMACEUTICALS, LTD. (CN)

(54) CERTAIN PROTEIN KINASE INHIBITORS

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to a compound of
formula (II)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in
which Q denotes pyridinyl, R¹ is selected from
piperazinyl and piperidinyl, which is substituted with
at least one substitute, such as one, two, three or four

substituents independently selected from R^X, R² denotes
C₃₋₁₀ cycloalkyl, R³ is selected from hydrogen and C₁₋₆
alkyl, R⁴ is selected from hydrogen and C₁₋₆ alkyl, R⁵
is independently selected from hydrogen and halogen,
each R^X is independently selected from piperazinyl,
piperidinyl and morpholinyl, which is unsubstituted or
substituted with at least one substitute, such as one, two,
three or four substituents, independently selected from
R^Y, each R^Y is independently selected from halogen,
CN and C₁₋₆ alkyl, m is selected from 0, 1, 2 and 3,
which are inhibitors of CDK4/6 kinase activity and can
be used for treating hyperproliferative diseases, such

as cancer and inflammation.

EFFECT: some inhibitors of protein kinase are

proposed.

15 cl, 4 tbl, 8 ex

R U 2 7 3 8 8 3 7 C 2

R U 2 7 3 8 8 3 7 C 2

НЕКОТОРЫЕ ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНКИНАЗЫ

[1] По этой заявке испрашивается приоритет временной заявки на патент США № 62/333,165, которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[2] Изобретение относится к некоторым соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, которые могут ингибировать активность киназы CDK4/6 и могут быть использованы для лечения гиперпролиферативных заболеваний, таких как рак и воспаление.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Гиперпролиферативные заболевания, такие как рак и воспаление, привлекают научное сообщество с целью обеспечения терапевтических эффектов. В этом отношении были предприняты усилия по определению и выявлению специфических механизмов, которые играют роль в распространении этих заболеваний.

[4] Развитие опухоли тесно связано с генетическим изменением и дерегуляцией циклин-зависимых киназ (CDK) и их регуляторов, что дает основание предполагать, что ингибиторы CDK могут быть использованы в качестве противораковых терапевтических средств.

[5] CDK представляют собой серин/треонин протеинкиназы, которые являются движущей силой клеточного цикла и пролиферации клеток. CDK регулируют инициацию, прогрессию и завершение клеточного цикла млекопитающих, и они важны для роста клеток. Большая часть известных CDK, включая CDK1 - CDK9, участвуют, прямо или косвенно, в прогрессии клеточного цикла. Непосредственно связанные с прогрессией клеточного цикла протеинкиназы, такие как CDK1-4 и 6, могут быть классифицированы как ферменты фазы G1, S или G2M. Бесконтрольная пролиферация является признаком раковых клеток, и изменение функции CDK происходит с высокой частотой при многих солидных опухолях.

[6] Центральные роли CDK и их ассоциированных белков в координации и осуществлении клеточного цикла в пролиферирующих клетках были описаны в общих чертах. Разработка монотерапий для лечения пролиферативных нарушений, таких как раковые заболевания, с использованием терапевтических средств, нацеленных на CDK в целом или на определенные CDK поэтому потенциально очень желательна. Ингибиторы CDK могут очевидно также использоваться для лечения других состояний, таких как, среди прочего, вирусные инфекции, аутоиммунные заболевания и нейродегенеративные заболевания. Терапия, которая нацелена на CDK, может также предоставить клинические преимущества в лечении ранее описанных заболеваний, когда она используется в комбинированной терапии либо с существующими, либо с новыми терапевтическими агентами.

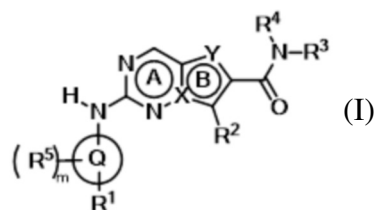
[7] Поэтому соединение, имеющее ингибирующую активность в отношении CDK, может быть использовано для профилактики или лечения рака. Хотя ингибиторы CDK4/6 были раскрыты в уровне техники, например, WO2010020675 и WO2012064805, многие из них имеют недостатки в виде короткого периода полужизни или токсичности. Поэтому существует потребность в новых ингибиторах CDK4/6, которые имеют по меньшей мере одно выгодное свойство, выбранное из эффективности, стабильности, селективности, токсичности, фармакодинамических и фармакокинетических свойств, в качестве альтернативы для лечения гиперпролиферативных заболеваний. В этом отношении здесь описан новый класс ингибиторов CDK4/6.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[8] В изобретении раскрыты некоторые новые производные 6-5-членного

конденсированного кольца и их фармацевтические композиции, и их применение в качестве фармацевтических средств.

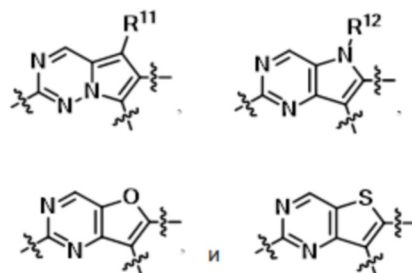
[9] В одном аспекте здесь раскрыто соединение формулы (I):



10 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой X обозначает C или N;

Y обозначает CR¹¹, O, S или NR¹²;

6-5-членная конденсированная кольцевая система A-B выбрана из



Q выбран из арила и гетероарила;

R¹ выбран из водорода, C₁₋₁₀ алкила, C₂₋₁₀ алкенила, C₂₋₁₀ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, гетероцикла, гетероцикл-C₁₋₄ алкила, арила, арил-C₁₋₄ алкила, гетероарила и гетероарил-C₁₋₄ алкила, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероцикл является незамещенным или замещенным по меньшей мере одним заместителем, таким как один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из R^{6a}, и причем каждый арил и гетероарил является незамещенным или замещенным по меньшей мере одним заместителем, таким как один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из R^{6b};

R² выбран из водорода, галогена, гидроксильной группы, CN, C₁₋₁₀ алкила, C₂₋₁₀ алкенила, C₂₋₁₀ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, гетероцикла, гетероцикл-C₁₋₄ алкила, арила, арил-C₁₋₄ алкила, гетероарила и гетероарил-C₁₋₄ алкила, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероцикл является незамещенным или замещенным по меньшей мере одним заместителем, таким как один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из R^{6a}, и каждый арил и гетероарил не замещен или замещен по меньшей мере одним заместителем, таким как один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из R^{6b};

R³ и R⁴ независимо выбраны из водорода, C₁₋₁₀ алкила, C₂₋₁₀ алкенила, C₂₋₁₀ алкинила и C₃₋₁₀ циклоалкила; причем каждый алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил является незамещенным или замещенным по меньшей мере одним заместителем, таким как один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из R^{6a}; или R³ и R⁴ вместе с атомами азота, к которым они присоединены, образуют 4-12-членное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота,

и необязательно замещенный 1 или 2 группами R^{6a} ;

при условии, что, когда R^3 и R^4 оба обозначают водород, R^2 не обозначает арил или гетероарил;

5 каждый R^5 независимо выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, $-OR^8$, $-NR^7S(O)_tR^8$, $-NO_2$, галогена, $-S(O)_tR^7$, $-SR^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-OS(O)_2R^8$, $-S(O)_tNR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-O(CR^9R^{10})_tNR^7R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^8$, $-CO_2$
 10 $(CR^9R^{10})_tCONR^7R^8$, $-OC(O)R^7$, $-CN$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, $-OC(O)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)OR^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-CR^7(N-OR^8)$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$ и $-OCF_3$; причем каждый C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил и C_{3-10} циклоалкил является незамещенным или замещенным по меньшей мере одним заместителем, таким как один, два, три или четыре
 15 заместителя, независимо выбранные из R^{6a} ;

каждый R^{6a} независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, гетероциклила, гетероциклил- C_{1-4} алкила, $-OR^8$, $-NR^7S(O)_tR^8$, $-NO_2$,
 20 $-halogen$, $-S(O)_tR^7$, $-SR^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-OS(O)_2R^8$, $-S(O)_tNR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-(CR^9R^{10})_tOR^8$, $-(CR^9R^{10})_tNR^7R^8$, $-(CR^9R^{10})_tSR^8$, $-(CR^9R^{10})_tS(O)_tR^8$, $-(CR^9R^{10})_tCO_2R^8$, $-(CR^9R^{10})_tCONR^7R^8$, $-(CR^9R^{10})_tNR^7CO_2R^8$, $-(CR^9R^{10})_tOCONR^7R^8$, $-(CR^9R^{10})_tNR^7CONR^7R^8$, $-(CR^9R^{10})_tNR^7SO_2NR^7R^8$, $-O(CR^9R^{10})_tNR^7R^8$, $-C(O)R^7$, $-C(O)(CR^9R^{10})_tOR^8$, $-C(O)$
 25 $(CR^9R^{10})_tNR^7R^8$, $-C(O)(CR^9R^{10})_tSR^8$, $-C(O)(CR^9R^{10})_tS(O)_tR^8$, $-CO_2R^8$, $-CO_2$ $(CR^9R^{10})_tCONR^7R^8$, $-OC(O)R^7$, $-CN$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, $-OC(O)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)OR^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-CR^7(N-OR^8)$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$ и $-OCF_3$;

30 каждый R^{6b} независимо выбран из R^{6a} , арила, арил- C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^7 и каждый R^8 независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, циклоалкила, циклоалкил- C_{1-4} алкила, гетероциклила,
 35 гетероциклил- C_{1-4} алкила, арила, арил- C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил- C_{1-4} алкила; причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклил является незамещенным или замещенным по меньшей мере одним заместителем, таким как один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из R^{6a} , и каждый арил и
 40 гетероарил является незамещенным или замещенным по меньшей мере одним заместителем, таким как один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из R^{6b} ; или R^7 и R^8 вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 4-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных
 45 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1 или 2 группами R^{6b} ;

каждый R^9 и каждый R^{10} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, циклоалкила, циклоалкил- C_{1-4} алкила, гетероциклила,

гетероцикл- C_{1-4} алкила, арила, арил- C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил- C_{1-4} алкила; или R^9 и R^{10} вместе с атомом(ами) углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные

из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1 или 2 группами R^{6a} ;

R^{11} выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, арил- C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил- C_{1-4} алкила, $-OR^7$, $-NR^7S(O)_tR^8$, $-S(O)_tR^7$, $-SR^7$, $-S(O)_2OR^7$, $-OS(O)_2R^7$, $-S(O)_tNR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-O(CR^9R^{10})_tNR^7R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^8$, $-CO_2(CR^9R^{10})_tCONR^7R^8$, $-OC(O)R^7$, $-CN$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, $-OC(O)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)OR^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$ и $-OCF_3$;

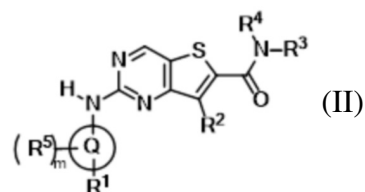
R^{12} выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероцикл- C_{1-4} алкила, арила, арил- C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил- C_{1-4} алкила, $-S(O)_tR^7$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-CO_2(CR^9R^{10})_tCONR^7R^8$ и $-C(O)NR^7R^8$;

m независимо выбран из 0, 1, 2 и 3;

каждый g независимо выбран из 1 и 2;

каждый t независимо выбран из 1, 2, и 3.

[10] В некоторых вариантах осуществления здесь раскрыто соединение формулы (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

Q обозначает гетероарил;

R^1 гетероцикл, который не замещен или замещен по меньшей мере одним заместителем, таким как один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из R^X ;

R^2 обозначает C_{3-10} циклоалкил;

R^3 выбран из водорода, C_{1-6} алкила и C_{3-10} циклоалкила;

R^4 выбран из водорода, C_{1-6} алкила и C_{3-10} циклоалкила;

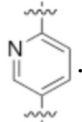
R^5 независимо выбран из водорода и галогена;

каждый R^X независимо выбран из гетероциклила, который не замещен или замещен по меньшей мере одним заместителем, таким как один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из R^Y ;

каждый R^Y независимо выбран из галогена, OH , CN , amino, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкоксиалкила, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, C_{1-6} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино;

m выбран из 0, 1, 2 и 3.

[11] В некоторых вариантах осуществления Q обозначает пиридирил.

[12] В некоторых вариантах осуществления Q обозначает .

[13] В некоторых вариантах осуществления, R¹ выбран из пиперазинила и пиперидинила.

[14] В некоторых вариантах осуществления, R¹ обозначает пиперазинил.

[15] В некоторых вариантах осуществления, R² выбран из цикlopентила и циклогексила.

[16] В некоторых вариантах осуществления, R² обозначает цикlopентил.

[17] В некоторых вариантах осуществления, R³ обозначает C₁₋₆ алкил.

[18] В некоторых вариантах осуществления, R³ обозначает метил.

[19] В некоторых вариантах осуществления, R⁴ обозначает C₁₋₆ алкил.

[20] В некоторых вариантах осуществления, R⁴ обозначает метил.

[21] В некоторых вариантах осуществления, R⁵ обозначает водород.

[22] В некоторых вариантах осуществления, R^X выбран из пиперазинила и пиперидинила.

[23] В некоторых вариантах осуществления, R^Y обозначает C₁₋₆ алкил.

[24] В некоторых вариантах осуществления, R^Y выбран из метила и этила.

[25] В некоторых вариантах осуществления m выбран из 0 и 1.

[26] В некоторых вариантах осуществления m=0.

[27] Изобретение также относится к соединению, выбранному из следующих соединений:

7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид,

7-циклопентил-2-((5-(4-(1-этилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-N,N-диметилтиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид,

7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид,

7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид,

7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид,

7-циклопентил-2-((5-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-N,N-диметилтиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид,

7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-морфолинопиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид,

и их фармацевтически приемлемых солей.

[28] В еще одном аспекте настоящее раскрытие относится к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[29] В еще одном аспекте раскрытие относится к способу модуляции CDK4/6,

включающему введение в систему или пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, или их фармацевтических композиций, с модуляцией, таким образом, указанного CDK4/6.

5 [30] В еще одном аспекте, раскрыт способ лечения, облегчения или профилактики состояния, которое отвечает на ингибирование CDK4/6, включающий введение в систему или пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, или их фармацевтических композиций, и необязательно в комбинации со вторым терапевтическим агентом, с
10 лечением, таким образом, указанного состояния.

[31] Альтернативно, настоящее раскрытие относится к применению соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения состояния, опосредуемого CDK4/6. В частных вариантах осуществления соединения согласно раскрытию могут использоваться индивидуально
15 или в комбинации со вторым терапевтическим агентом для лечения состояния, опосредуемого CDK4/6.

[32] Альтернативно, раскрытый соединение формулы (II) для лечения состояния, опосредуемого CDK4/6.

[33] В частности, состояние включает, но не ограничено ими, аутоиммунное
20 заболевание, гомологичную болезнь, инфекционное заболевание или клеточно-пролиферативное нарушение.

[34] Кроме того, раскрытие относится к способу лечения клеточно-пролиферативного нарушения, включающему введение в систему или пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (II) или его фармацевтически
25 приемлемой соли, или их фармацевтической композиции, и необязательно в комбинации со вторым терапевтическим агентом, с лечением, таким образом, указанного состояния.

[35] Альтернативно, настоящее раскрытие относится к применению соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения клеточно-пролиферативного нарушения. В частных примерах
30 соединение согласно раскрытию может использоваться индивидуально или в комбинации с химиотерапевтическим агентом для лечения клеточно-пролиферативного нарушения.

[36] В частности, клеточно-пролиферативное нарушение, раскрытое здесь, включает, но не ограничивается ими, лимфому, остеосаркому, меланому или опухоль молочной железы, почки, предстательной железы, колоректальную, щитовидной железы, яичника,
35 поджелудочной железы, нейронов, легкого, матки или опухоль желудочно-кишечного тракта.

[37] В вышеупомянутом способе применения соединений согласно раскрытию соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль может быть введено в систему, включающую клетки или ткани, или пациенту, включая млекопитающее,
40 такое как человек или животное.

Определенная терминология

[38] Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные здесь, имеют то же самое значение, какое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится заявленный объект. Все патенты, заявки на патент,
45 опубликованные материалы, упомянутые в рамках всего раскрытия, если не указано иное, полностью включены посредством ссылок. Если есть множество определений для используемых здесь терминов, превалируют приведенные в этом разделе.

[39] Нужно понимать, что предшествующее общее описание и следующее подробное

описание предназначены только для примеров и объяснений и никоим образом не ограничивают ни один из заявленных объектов. В этой заявке использование единственного числа включает множественное число, если специфически не указано иное. Нужно отметить, что в рамках описания и приложенной формулы изобретения 5 формы единственного числа включают также формы множественного числа, если из контекста ясно не следует иное. Нужно также отметить, что использование «или» означает «и/или», если не указано иное. Кроме того, использование термина «включающий», а также других форм, таких как «включает», «включают» и «включенный» не является ограничительным. Аналогично, использование термина 10 «содержащий», а также других форм, таких как «содержит», «содержат» и «содержащийся» не является ограничительным.

[40] Определение стандартных химических терминов может быть найдено в справочных работах, включая Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, Нью-Йорк. Если не указано иное, 15 используются обычные способы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ, ИК и УФ/ВОС спектроскопии и фармакологии, известные из уровня техники. Если не представлены специфические определения, номенклатура, используемая в связи с ними, и лабораторные процедуры, и методы аналитической химии, синтетической органической химии и лекарственной и фармацевтической химии, описанные здесь, являются известными в 20 данной области техники. Стандартные методы могут использоваться для химических синтезов, химических анализов, фармацевтических препаратов, составов, и доставки и лечения пациентов. Реакции и методы очистки могут быть осуществлены, например, с использованием наборов согласно спецификациям изготовителя или как их обычно осуществляют в данной области техники, или как описано здесь. Вышеупомянутые 25 методы и процедуры могут обычно осуществляться обычными способами, известными в данной области техники и как описано в различных общих и более конкретных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем описании. По всему описанию группы и их заместители могут быть выбраны специалистом так, чтобы обеспечить стабильные группы и соединения.

[41] Если группы заместителей определены их обычными химическими формулами, 30 написанными слева направо, они равным образом охватывают химически идентичные заместители, которые следовали бы из написания структуры справа налево. В качестве неограничивающего примера, CH_2O эквивалентен OCH_2 .

[42] Термин «замещенный» означает, что атом водорода удален и заменен 35 заместителем. Следует понимать, что замещение на данном атоме ограничено валентностью. Во всех определениях термин « C_{i-j} » указывает на диапазон, который включает концевые значения, причем i и j являются целыми числами и обозначают число атомов углерода. Примеры включают C_{1-4} , C_{1-10} , C_{3-10} и т.п.

[43] Термин «водород» относится к ^1H , ^2H и ^3H . 40

[44] Термин «алкил», используемый индивидуально или в комбинации с другими терминами, относится к разветвленным и прямым насыщенным алифатическим углеводородным группам, имеющим конкретное число атомов углерода. Если не 45 указано иное, «алкил» относится к C_{1-10} алкилу. Например, C_{1-6} , как в « C_{1-6} алкиле» включает группы, имеющие 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода в линейном или разветвленном расположении. Например, « C_{1-8} алкил» включает, но не ограничен ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, гептил

и октил.

[45] Термин «циклоалкил», используемый индивидуально или в комбинации с другими терминами, относится к моноциклической или соединенной мостиковой связью углеводородной кольцевой системе. Моноциклический циклоалкил представляет собой карбоциклическую кольцевую систему, содержащую от трех до десяти атомов углерода, ноль гетероатомов и ноль двойных связей. Примеры моноциклических кольцевых систем включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, и циклооктил. Моноциклическое кольцо может содержать один или два алкиленовых мостика, каждый из которых состоит из одного, двух или трех атомов углерода, каждый из которых связывает два несоседних атома углерода кольцевой системы.

Репрезентативные примеры таких соединенных мостиковой связью циклоалкильных кольцевых систем включают, но не ограничены ими, бицикло[3.1.1]гептан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан, бицикло[3.3.1]нонан, бицикло[4.2.1]нонан, трицикло[3.3.1.03,7]нонан и трицикло[3.3.1.13,7]декан (адамantan).

Моноциклический и соединенный мостиковой связью циклоалкил может быть присоединен к родительской молекулярной группе через любой способный к замещению атом, содержащийся в пределах кольцевой системы.

[46] Термин «алкенил», используемый индивидуально или в комбинации с другими терминами, относится к неароматическому углеводородному радикалу, прямому, разветвленному или циклическому, содержащему от 2 до 10 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. В некоторых вариантах осуществления присутствует одна двойная связь углерод-углерод, и могут присутствовать до четырех неароматических двойных связей углерод-углерод. Таким образом, «C₂₋₆ алкенил» означает алкенильный радикал, имеющий от 2 до 6 атомов углерода. Алкенильные группы включают, но не ограничены ими, этенил, пропенил, бутенил, 2-метилбутенил и циклогексенил. Прямая, разветвленная или циклическая часть алкенильной группы может содержать двойные связи и может быть замещена, если указана замещенная алкенильная группа.

[47] Термин «алкинил», используемый индивидуально или в комбинации с другими терминами, относится к углеводородному радикалу, прямому, разветвленному или циклическому, содержащему от 2 до 10 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. В некоторых вариантах осуществления могут присутствовать до трех тройных связей углерод-углерод. Таким образом, «C₂₋₆ алкинил» означает алкинильный радикал, имеющий от 2 до 6 атомов углерода. Алкинильные группы включают, но не ограничены ими, этинил, пропинил, бутинил и 3-метилбутинил. Прямая, разветвленная или циклическая часть алкинильной группы может содержать тройные связи и может быть замещена, если указана замещенная алкинильная группа.

[48] Термин «галоген» относится к фтору, хлору, бром и йоду.

[49] Термин «алкокси», используемый индивидуально или в комбинации с другими терминами, относится к алкильному радикалу, присоединенному одинарной связью к атому кислорода. Присоединение алкоксирадикала к молекуле осуществляется через атом кислорода. Алкоксирадикал может быть изображен как -О-алкил. Термин «C₁₋₁₀ алкокси» относится к алкокси радикалу, содержащему от одного до десяти атомов углерода, имеющему прямую или разветвленную группу. Алкоксигруппа, включает, но не ограничена ими, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, пентилокси, гексилокси и т.п.

[50] Термин «циклоалкокси», используемый индивидуально или в комбинации с

другими терминами, относится к циклоалкильному радикалу, который присоединен к атому кислорода одинарной связью. Присоединение циклоалкоксирадикала к молекуле осуществляется через атом кислорода. Циклоалкоксирадикал может быть изображен как -О-циклоалкил. «C₃₋₁₀ циклоалкокси» относится к циклоалкоксирадикалу,

содержащему от трех до десяти атомов углерода. Циклоалкоксигруппа, включает, но не ограничена ими, циклопропокси, циклобутокси, циклопентилокси, циклогексилокси и т.п.

[51] Термин «алкилтио», используемый индивидуально или в комбинации с другими терминами, относится к алкильному радикалу, который присоединен к атому серы одинарной связью. Присоединение алкилтиорадикала к молекуле осуществляется через атом серы. Алкилтиорадикал может быть изображен как -S-алкил. Термин «C₁₋₁₀ алкилтио» относится к алкилтиорадикалу, содержащему от одного до десяти атомов углерода, имеющему прямую или разветвленную группу. Алкилтиогруппа, включает, но не ограничена ими, метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, гексилтио и т.п.

[52] Термин «циклоалкилтио», используемый индивидуально или в комбинации с другими терминами, относится к циклоалкильному радикалу, который присоединен к атому серы одинарной связью. Присоединение циклоалкилтиорадикала к молекуле осуществляется через атом серы. Циклоалкилтиорадикал может быть изображен как -S-циклоалкил. «C₃₋₁₀ циклоалкилтио» относится к циклоалкилтиорадикалу, содержащему от трех до десяти атомов углерода. Циклоалкилтиогруппа включает, но не ограничена ими, циклопропилтио, циклобутилтио, циклогексилтио и т.п.

[53] Термин «алкиламино», используемый индивидуально или в комбинации с другими терминами, относится к алкильному радикалу, который присоединен к атому азота одинарной связью. Присоединение алкиламино радикала к молекуле осуществляется через атом азота. Алкиламинорадикал может быть изображен как -NH(алкил). Термин «C₁₋₁₀ алкиламино» относится к алкиламинорадикалу, содержащему от одного до десяти атомов углерода, имеющему прямую или разветвленную группу.

Алкиламиногруппа, включает, но не ограничена ими, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, гексиламино и т.п.

[54] Термин «циклоалкиламино», используемый индивидуально или в комбинации с другими терминами, относится к циклоалкильному радикалу, который присоединен к атому азота одинарной связью. Присоединение циклоалкиламинорадикала к молекуле осуществляется через атом азота. Циклоалкиламинорадикал может быть изображен как -NH(циклоалкил). «C₃₋₁₀ циклоалкиламино» относится к циклоалкиламинорадикалу, содержащему от трех до десяти атомов углерода. Циклоалкиламиногруппа, включает, но не ограничена ими, циклопропиламино, циклобутиламино, циклогексиламино и т.п.

[55] Термин «ди(алкил)амино», используемый индивидуально или в комбинации с другими терминами, относится к двум алкильным радикалам, которые присоединены к атому азота одинарными связями. Присоединение ди(алкил)аминорадикала к молекуле осуществляется через атом азота. Ди(алкил)аминорадикал может быть изображен как -N(алкил)₂. Термин «ди(C₁₋₁₀ алкил)амино» относится к ди(C₁₋₁₀ алкил)аминорадикалу, в котором алкильные радикалы, каждый независимо, содержат от одного до десяти атомов углерода и имеют прямую или разветвленную группу.

[56] Термин «арил», используемый индивидуально или в комбинации с другими терминами, охватывает: 5- и 6-членные карбоциклические ароматические кольца, например, бензол; бициклические кольцевые системы, в которых по меньшей мере одно

кольцо являются карбоциклическим и ароматическим, например, нафталин, индан и 1,2,3,4-тетрагидрохиолин; и трициклические кольцевые системы, в которых по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, например, флуорен. В случаях, где арильный заместитель является бициклическим или трициклическим, и по меньшей мере одно кольцо является неароматическим, понимают, что присоединение осуществляется через ароматическое кольцо.

[57] Например, арил включает 5- и 6-членные карбоциклические ароматические кольца, конденсированные с 5-7-членным гетероциклическим кольцом, содержащим один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, при условии, что точка присоединения находится на карбоциклическом ароматическом кольце. Двухвалентные радикалы, сформированные из замещенных производных бензола и имеющие свободные валентности на кольцевых атомах, называются замещенными фениленовыми радикалами. Двухвалентные радикалы, являющиеся производными одновалентных полициклических углеводородных радикалов, названия которых заканчиваются на «-ил», в результате удаления одного атома водорода от атома углерода со свободной валентностью называют путем добавления «-иден» к названию соответствующего одновалентного радикала, например, нафтильную группу с двумя точками присоединения называют нафтилиден. Арил, однако, не охватывает и никаким образом не перекрывается с гетероарилом, определенным отдельно ниже. Следовательно, если одно или более карбоциклических ароматических колец конденсированы с гетероциклическим ароматическим кольцом, полученная кольцевая система является гетероарилом, а не арилом, как определено здесь.

[58] Термин «гетероарил», используемый индивидуально или в комбинации с другими терминами, относится к

5-8-членным ароматическим, моноциклическим кольцам, содержащим один или более, например, от 1 до 4, или, в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем остальные кольцевые атомы являются углеродом;

8-12-членным бициклическим кольцам, содержащим один или более, например, от 1 до 4, или, в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем остальные кольцевые атомы являются углеродом, и причем по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце; и

11-14-членным трициклическим кольцам, содержащим один или более, например, от 1 до 4 или, в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем остальные кольцевые атомы являются углеродом, и причем по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце.

[59] Когда общее количество атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, эти гетероатомы не являются смежными друг с другом. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 2. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не более 1.

[60] Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничены ими, (при нумерации от положения связи с назначенным приоритетом 1), 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2,3-пиразинил, 3,4-пиразинил, 2,4-пиримидинил, 3,5-пиримидинил, 1-пиразолил, 2,3-пиразолил, 2,4-имидазолинил, изоксазолил, оксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тетразолил, тиенил, бензотиенил, фурил, бензофурил, бензоимидазолинил, индолинил, пиридинил, триазолил, хиолинил, пиразолил и 5,6,7,8-тетрагидроизохиолин.

[61] Другие гетероарильные группы включают, но не ограничены ими, пирролил, изотиазолил, триазинил, пиразинил, пиридазинил, индолил, бензотриазолил, хиноксалинил и изохинолинил. Как с определением гетероцикла, ниже, «гетероарил», как также понимается, включает N-оксидное производное любого азотсодержащего гетероарила.

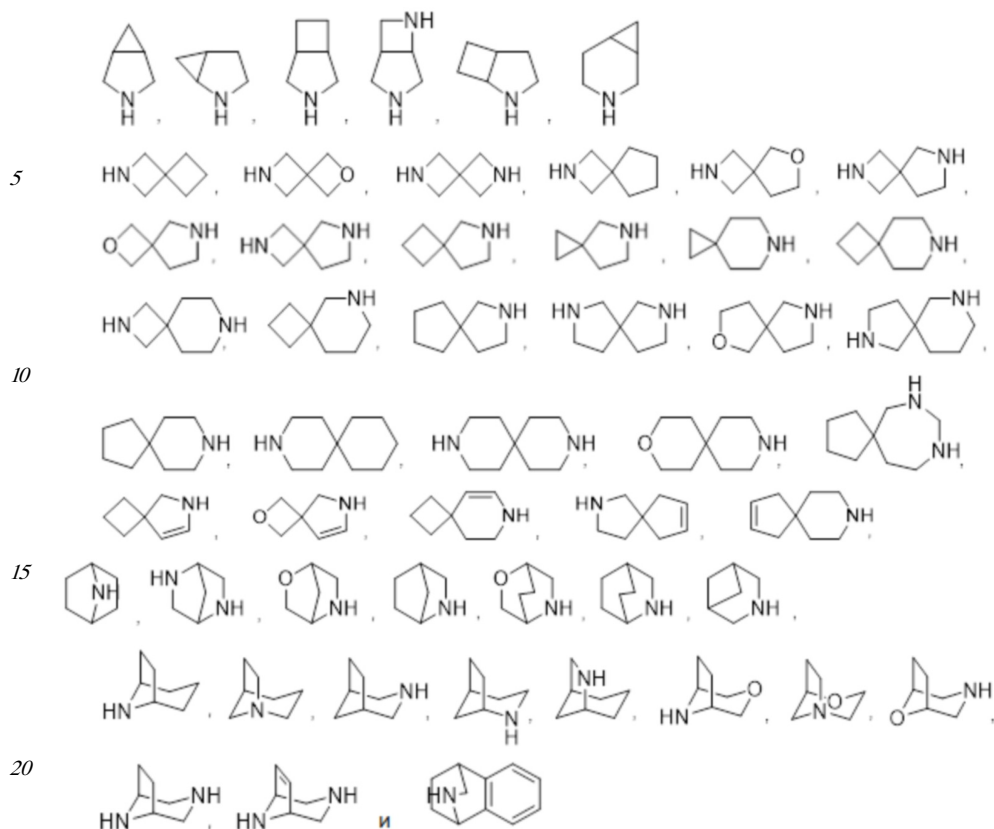
[62] Двухвалентные радикалы, являющиеся производными одновалентных гетероарильных радикалов, названия которых оканчиваются на «-ил», за счет удаления одного атома водорода от атома со свободной валентностью, называют путем добавления «-иден» к названию соответствующего одновалентного радикала, например, пиридинильная группа с двумя точками присоединения представляет собой пиридилиден. Гетероарил не охватывает и не перекрывается с арилом, как определено выше.

[63] В случаях, когда гетероарильный заместитель является бициклическим или трициклическим и по меньшей мере одно кольцо является неароматическим или не содержит гетероатома, понятно, что присоединение осуществляется через ароматическое кольцо или через кольцо, содержащее гетероатом, соответственно.

[64] Термин «гетероцикл», используемый индивидуально или в комбинации с другими терминами, (и его вариации, такие как «гетероциклический» или «гетероциклил») в широком смысле относится к единственному алифатическому кольцу, обычно с 3-12 кольцевыми атомами, содержащему по меньшей мере 2 атома углерода в дополнение к одному или более, предпочтительно к одному - трем гетероатомам, независимо выбранным из кислорода, серы и азота, а также комбинаций, включающих по меньшей мере один из вышеназванных гетероатомов. Альтернативно, гетероцикл, как определено выше, может быть мультициклической кольцевой системой (например, бициклической), в которой два или более колец могут быть конденсированы или соединены мостиковой связью, или спиро-связью, причем по меньшей мере одно такое кольцо содержит один или более гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота.

«Гетероцикл» также относится к 5-7-членному гетероциклическому кольцу, содержащему один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, конденсированному с 5- и 6-членным карбоциклическим ароматическим кольцом, при условии, что точка присоединения находится на гетероциклическом кольце. Кольца могут быть насыщенными или иметь одну или более двойных связей (т.е., быть частично ненасыщенными). Гетероцикл может быть замещен оксогруппой. Точка присоединения может быть углеродом или гетероатомом в гетероциклическом кольце, при условии, что присоединение приводит к созданию стабильной структуры. Когда гетероциклическое кольцо имеет заместители, понятно, что заместители могут быть присоединены к любому атому в кольце, является ли он гетероатомом или атомом углерода, при условии, что это приводит к стабильной химической структуре. Гетероцикл не перекрывается с гетероарилом.

[65] Подходящие гетероциклы включают, например (при нумерации от положения связи с назначенным приоритетом 1), 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 2,4-имидазолидинил, 2,3-пиразолидинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 2,5-пиперазинил, 1,4-пиперазинил и 2,3-пиридазинил. Морфолинильные группы также рассматриваются, включая 2-морфолинил и 3-морфолинил (нумерация, в которой кислород имеет назначенный приоритет 1). Замещенный гетероцикл также включает кольцевые системы, замещенные одной или более оксогруппами, такие как пиперидинил-N-оксид, морфолинил-N-оксид, 1-оксо-1-тиоморфолинил и 1,1-диоксо-1-тиоморфолинил. Бициклические гетероциклы включают, например:



[66] В рамках изобретения, «арил-алкил» относится к алкильной группе, замещенной арильной группой. Пример арил-алкильных групп включает бензильную, фенэтильную и нафтилметильную группы. В некоторых вариантах осуществления арил-алкильные группы имеют от 7 до 20 или от 7 до 11 атомов углерода. Когда он используется во фразе «арил- C_{1-4} алкил», термин " C_{1-4} " относится к алкильной части группы и не описывает число атомов в арильной части группы.

[67] В рамках изобретения, «гетероциклил-алкил» относится к алкилу, замещенному гетероциклилом. Когда он используется во фразе «гетероциклил- C_{1-4} алкил», термин " C_{1-4} " относится к алкильной части группы и не описывает число атомов в гетероциклильной части группы.

[68] В рамках изобретения, «циклоалкил-алкил» относится к алкилу, замещенному циклоалкилом. Когда он используется во фразе « C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил», термин " C_{3-10} " относится к циклоалкильной части группы и не описывает число атомов в алкильной части группы, и термин " C_{1-4} " относится к алкильной части группы и не описывает число атомов в циклоалкильной части группы.

[69] В рамках изобретения, «гетероарил-алкил» относится к алкилу, замещенному гетероариллом. Когда он используется во фразе «гетероарил- C_{1-4} алкил», термин " C_{1-4} " относится к алкильной части группы и не описывает число атомов в гетероарильной части группы.

[70] Для предотвращения сомнения ссылка, например, на замещение алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и/или гетероарила относится к замещению каждой из этих групп индивидуально, а также к замещениям комбинаций этих групп. Таким образом, если R^1 обозначает арил- C_{1-4} алкил, арильная часть может быть не замещена или замещена по меньшей мере одним заместителем, таким как один, два, три или

четыре заместителя, независимо выбранных из R^X , и алкильная часть может также быть не замещена или замещена по меньшей мере одним заместителем, таким как один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из R^X .

[71] Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические или органические основания и неорганические или органические кислоты. Соли, полученные из неорганических оснований, могут быть выбраны, например, из солей алюминия, аммония, кальция, меди, трехвалентного железа, двухвалентного железа, лития, магния, трехвалентного марганца, двухвалентного марганца, калия, натрия и цинка. Далее, например, фармацевтически приемлемые соли, полученные из неорганических оснований, могут быть выбраны из солей аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли в твердой форме могут существовать в одной или более кристаллических структурах и могут также быть в форме гидратов. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, могут быть выбраны, например, из солей первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая натуральные замещенные амины, циклические амины и катионообменные смолы, такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-дибензилэтилен-диамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этил-морфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминные смолы, прокаин, пурины, теобромины, триэтиламин, триметиламин и трипропиламин, трометамин.

[72] Если соединение, раскрытое здесь, является основным, соли могут быть получены с использованием по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой нетоксичной кислоты, выбранной из неорганических и органических кислот. Такая кислота может быть выбрана, например, из уксусной, бензолсульфоновой, бензойной, камфорсульфоновой, лимонной, этансульфоновой, фумаровой, глюконовой, глутаминовой, бромоводородной, соляной, изэтиновой, молочной, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, муциновой, азотной, памовой, пантотеновой, фосфорной, янтарной, серной, виннокаменной и п-толуолсульфоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления такая кислота может быть выбрана, например, из лимонной, бромоводородной, соляной, малеиновой, фосфорной, серной, фумаровой и винной кислот.

[73] Термины «введение» и/или «применение» соединения или фармацевтически приемлемой соли означают, что соединение или его фармацевтически приемлемую соль дают человеку, для которого существует потребность лечения.

[74] Термин «эффективное количество» означает количество соединения или фармацевтически приемлемой соли, которое вызывает биологический или медицинский ответ ткани, системы, животного или человека, который ищется исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиническим специалистом.

[75] Термин «композиция» в рамках изобретения охватывает продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который является, прямо или косвенно, результатом комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах. Такой термин относительно фармацевтической композиции охватывает продукт, включающий активный ингредиент(ы) и инертный ингредиент(ы), которые дополняют носитель, а также любой продукт, который является, прямо или косвенно, результатом комбинации, комплексообразования или агрегации любых двух или более ингредиентов, или диссоциации одного или более ингредиентов, или других

типов реакций или взаимодействий одного или более ингредиентов.

[76] Термин «фармацевтически приемлемый» означает совместимый с другими ингредиентами состава и не являющийся вредным для реципиента.

[77] Термин «пациент» в рамках изобретения в отношении лица, страдающего нарушением, состоянием и т.п., охватывает млекопитающих и немлекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничены ими, любых членов класса Млекопитающие: люди, приматы, такие как шимпанзе, и другие виды обезьян; сельскохозяйственные животные, такой как рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашние животные, такие как кролики, собаки и кошки; лабораторные животные, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и т.п. Примеры немлекопитающих включают, но не ограничены ими, птиц, рыб и т.п. В одном варианте осуществления способов и композиций по изобретению, млекопитающее представляет собой человека.

[78] Термины «лечить», «лечащий» или «лечение» и другие грамматические эквиваленты в рамках изобретения включают облегчение, уменьшение или улучшение заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, улучшение или предотвращение метаболических причин, лежащих в основе симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, остановку развития заболевания или состояния, устранение заболевания или состояния, регресс заболевания или состояния, устранение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или остановку симптомов заболевания или состояния, и включают профилактику. Эти термины также включают достижение терапевтической пользы и/или профилактической пользы. Под терапевтической пользой понимают устранение или облегчение подвергнутого лечению основополагающего расстройства. Кроме того, терапевтическая польза достигается при устранении или облегчении одного или более физиологических симптомов, связанных с основополагающим расстройством, таким образом, что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент может все еще быть поражен основополагающим расстройством. С целью профилактической пользы композиции могут быть введены пациенту, имеющему риск развития особого заболевания, или пациенту, сообщаящему об одном или более физиологических симптомах заболевания, даже при том, что диагноз этого заболевания мог не быть поставлен.

[79] Термин «защитная группа» или «Pg» относится к заместителю, который может обычно использоваться для того, чтобы заблокировать или защитить определенную функциональную группу при реакции других функциональных групп в соединении. Например, «защитная группа аминогруппы» представляет собой заместитель, присоединенный к аминогруппе, которая блокирует или защищает функциональную аминогруппу в соединении. Подходящие защитные группы аминогруппы включают, но не ограничены ими, ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбонил (BOC), бензилоксикарбонил (CBZ) и 9-флуоренилметиленоксикарбонил (Fmoc). Точно так же «гидрокси-защитная группа» относится к заместителю гидроксильной группы, которая блокирует или защищает функциональную гидроксигруппу. Подходящие защитные группы включают, но не ограничены ими, ацетил и силил. «Карбокси-защитная группа» относится к заместителю карбоксильной группы, которая блокирует или защищает функциональную карбоксигруппу. Обычные карбокси-защитные группы включают -CH₂CH₂SO₂Ph, цианоэтил, 2-(триметилсилил)этил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, 2-(п-толуолсульфонил)этил, 2-(п-нитрофенилсульфенил)этил, 2-(дифенилфосфино)-этил, нитроэтил и т.п. В отношении общего описания защитных групп и их использования

см. T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Нью-Йорк, 1991.

[80] Термин «защитная группа NH» в рамках изобретения включает, но не ограничена ими, трихлорэтоксикарбонил, трибромэтоксикарбонил, бензилоксикарбонил, п-нитробензилкарбонил, о-бромбензилоксикарбонил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, фенилацетил, формил, ацетил, бензоил, трет-амилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, п-метоксибензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензил-оксикарбонил, 4-(фенилазо)-бензилоксикарбонил, 2-фурфурилоксикарбонил, дифенилметоксикарбонил, 1,1-диметилпропокси-карбонил, изопропоксикарбонил, фталоил, сукцинил, аланил, лейцил, 1-адамантилоксикарбонил, 8-хинолилоксикарбонил, бензил, дифенилметил, трифенилметил, 2-нитрофенилтио, метансульфонил, п-толуолсульфонил, N,N-диметиламинометилен, бензилиден, 2-гидроксibenзилиден, 2-гидрокси-5-хлорбензилиден, 2-гидрокси-1-нафтилметилен, 3-гидрокси-4-пиридилметилен, циклогексилиден, 2-этоксикарбонилциклогексилиден, 2-этоксикарбонилциклопентилиден, 2-ацетилциклогексилиден, 3,3-диметил-5-оксициклогексилиден, дифенилфосфорил, дибензилфосфорил, 5-метил-2-оксо-2H-1,3-диоксол-4-илметил, триметилсилил, триэтилсилил и трифенилсилил.

[81] Термин «защитная группа для C(O)OH» в рамках изобретения включает, но не ограничен ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, 1,1-диметилпропил, н-бутил, трет-бутил, фенил, нафтил, бензил, дифенилметил, трифенилметил, п-нитробензил, п-метоксибензил, бис(п-метоксифенил)метил, ацетилметил, бензоилметил, п-нитробензоилметил, п-бромбензоилметил, п-метансульфонилбензоилметил, 2-тетрагидропиранил, 2-тетрагидрофуранил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-(триметилсилил)этил, ацетоксиметил, пропионилоксиметил, пивалоилоксиметил, фталимидометил, сукцинимидометил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, метоксиметил, метоксиэтоксиметил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, бензилоксиметил, метилтиометил, 2-метилтиоэтил, фенилтиометил, 1,1-диметил-2-пропенил, 3-метил-3-бутенил, аллил, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, диэтилизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, дифенилметилсилил и трет-бутилметоксифенилсилил.

[82] Термин «защитная группа для OH или SH» в рамках изобретения включает, но не ограничен ими, бензилоксикарбонил, 4-нитробензилоксикарбонил, 4-бромбензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 1,1-диметилпропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, изобутилоксикарбонил, дифенилметоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, 2,2,2-трибромэтоксикарбонил, 2-(триметилсилил)этоксикарбонил, 2-(фенилсульфонил)этоксикарбонил, 2-(трифенилфосфонио)этоксикарбонил, 2-фурфурилоксикарбонил, 1-адамантилоксикарбонил, винилоксикарбонил, аллилоксикарбонил, 4-этокси-1-нафтилоксикарбонил, 8-хинолилоксикарбонил, ацетил, формил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, метоксиацетил, феноксиацетил, пивалоил, бензоил, метил, трет-бутил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-триметилсилилэтил, 1,1-диметил-2-пропенил, 3-метил-3-бутенил, аллил, бензил (фенилметил), п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, дифенилметил, трифенилметил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, метоксиметил, метилтиометил, бензилоксиметил, 2-метоксиэтоксиметил, 2,2,2-трихлорэтоксиметил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, 1-этоксиэтил, метансульфонил, п-толуолсульфонил, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, диэтилизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-

бутилдифенилсилил, дифенилметилсилил и трет-бутилметоксифенилсилил.

[83] Могут существовать геометрические изомеры соединений по изобретению.

Соединения по изобретению могут содержать двойные связи углерод-углерод или двойные связи углерод-азот в конфигурации E или Z, причем термин «E» обозначает заместители более высокого порядка на противоположных сторонах двойной связи углерод-углерод или углерод-азот, и термин «Z» обозначает заместители более высокого порядка на той же самой стороне двойной связи углерод-углерод или углерод-азот, как определено по Правилам старшинства Кана-Ингольда-Прелога. Соединения согласно настоящему изобретению могут также существовать как смесь «E» и «Z» изомеров.

Заместители вокруг циклоалкила или гетероциклоалкила определяются как находящиеся в конфигурации транс или цис. Кроме того, в изобретении рассматриваются различные изомеры и их смеси, являющиеся следствием размещения заместителей вокруг кольцевой системы адамантана. Два заместителя вокруг единственного кольца в пределах кольцевой системы адамантана определяются как имеющие относительную конфигурацию Z или E. В качестве примеров см. C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble J. Org. Chem. 1998, 63, 2758-2760.

[84] Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать асимметрически замещенные атомы углерода в конфигурации R или S, причем термины «R» и «S» являются такими, как определено IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Соединения, имеющие асимметрически замещенные атомы углерода с равными количествами конфигураций R и S, являются рацемическими на этих атомах углерода. Атомы с избытком одной конфигурации по отношению к другой обозначают по конфигурации в большем количестве, предпочтительно избыток составляет приблизительно 85-90%, более предпочтительно избыток составляет приблизительно 95-99%, и еще более предпочтительно избыток составляет более чем приблизительно 99%. Соответственно, это изобретение включает рацемические смеси, относительные и абсолютные стереоизомеры и смеси относительных и абсолютных стереоизомеров.

Изотопно-обогащенные или меченые соединения.

[85] Соединения по изобретению могут существовать в изотопно-меченой или обогащенной форме, содержащей один или более атомов, имеющих атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, наиболее распространенных в природе. Изотопы могут быть радиоактивными или нерадиоактивными изотопами. Изотопы таких атомов как водород, углерод, азот, фосфор, сера, фтор, хлор и йод, включают, но не ограничены ими, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{125}I . Соединения, которые содержат другие изотопы их и/или другие атомы, также находятся в рамках этого изобретения.

[86] В другом варианте осуществления изотопно-меченые соединения содержат дейтерий (^2H), тритий (^3H) или ^{14}C изотопы. Изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены обычными способами, известными специалисту в данной области техники. Такие изотопно-меченые соединения могут быть получены путем осуществления процедур, раскрытых в Примерах, раскрытых здесь, и Схемах с заменой немеченного реактива легко доступным изотопно-меченым реактивом. В некоторых случаях соединения могут быть обработаны изотопно-мечеными реактивами, чтобы обменять нормальный атом на его изотоп, например, обмен водорода на дейтерий может быть осуществлен действием дейтерированной кислоты, такой как $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$. В дополнение к вышесказанному, соответствующие

процедуры и промежуточные соединения раскрыты, например, в Lizondo, J et al, *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al, *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); публикациях PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; патентах США Nos. 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; и Публикациях заявок на патенты США № 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; и 20090082471, причем эти способы включены в настоящее описание посредством ссылок.

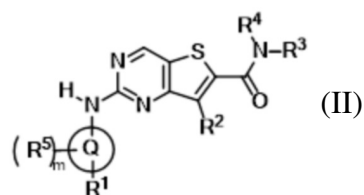
[87] Изотопно-меченые соединения по изобретению могут использоваться в качестве стандартов для определения эффективности ингибиторов CDK4/6 в связывающих тестах. Изотопсодержащие соединения использовались в фармацевтическом исследовании метаболического пути *in vivo* соединений путем оценки механизма действия и метаболического пути не меченного изотопом родительского соединения (Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Такие метаболические исследования важны в разработке безопасных, эффективных терапевтических средств, поскольку как *in vivo* активное соединение, вводимое пациенту, так и метаболиты, продуцирующиеся из родительского соединения, могут оказаться токсичными или канцерогенными (Foster et al., *Advances in Drug Research* Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al, *J. Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol*, 77, 79-88 (1999).

[88] Кроме того, нерадиоактивные изотоп-содержащие лекарственные средства, такие как дейтерированные лекарственные средства, называемые «тяжелые лекарственные средства», могут использоваться для лечения заболеваний и состояний, связанных с активностью CDK4/6. Увеличение количества изотопа, присутствующего в соединении, выше его естественного изобилия называют обогащением. Примеры количества обогащения включают от приблизительно 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, до приблизительно 100 мол.%. Замена до приблизительно 15% нормального атома тяжелым изотопом производилась и сохранялась сроком на период от дней до недель у млекопитающих, включая грызунов и собак, с минимальными наблюдаемыми неблагоприятными эффектами (Czajka D M and Finkel A J, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1960 84: 770; Thomson J F, *Ann. New York Acad. Sci* 1960 84: 736; Czajka D M et al., *Am. J. Physiol.* 1961 201: 357). Резкая замена целых 15%-23% в жидкостях человека дейтерием, как было обнаружено, не вызвала токсичности (Blagojevic N et al. in "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp.125-134; *Diabetes Metab.* 23: 251 (1997)).

[89] Мечение стабильным изотопом лекарственного средства может изменить его физико-химические свойства, такие как рКа и растворимость в липидах. Эти эффекты и альтерации могут оказывать влияние на фармакодинамическую реакцию молекулы лекарственного средства, если изотопное замещение оказывает влияние на область, участвующую во взаимодействии рецептора с лигандом. Хотя некоторые физические свойства меченной стабильным изотопом молекулы отличаются от таковых немеченной, химические и биологические свойства являются теми же самыми за одним важным исключением: из-за увеличенной массы тяжелого изотопа любая связь, включающая тяжелый изотоп и другой атом, будет более сильной, чем та же самая связь между легким изотопом и этим атомом. Соответственно, введение изотопа в месте метаболизма или ферментативного превращения замедлит указанные реакции, потенциально изменяя фармакокинетический профиль или эффективность относительно неизотопного

соединения.

[90] В варианте осуществления (1) это изобретение относится к соединению формулы (II):



или к его фармацевтически приемлемой соли, в которой

Q обозначает гетероарил;

R¹ обозначает гетероцикл, замещенный по меньшей мере одним заместителем, таким как один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из R^X;

R² обозначает C₃₋₁₀ циклоалкил;

R³ выбран из водорода, C₁₋₆ алкила и C₃₋₁₀ циклоалкила;

R⁴ выбран из водорода, C₁₋₆ алкила и C₃₋₁₀ циклоалкила;

R⁵ независимо выбран из водорода и галогена;

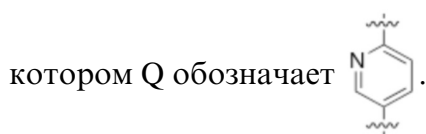
каждый R^X независимо выбран из гетероциклила, который не замещен или замещен по меньшей мере одним заместителем, таким как один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из R^Y;

каждый R^Y независимо выбран из галогена, OH, CN, амина, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкоксиалкила, C₃₋₁₀ циклоалкокси, C₁₋₆ алкилтио, C₃₋₁₀ циклоалкилтио, C₁₋₆ алкиламино, C₃₋₁₀ циклоалкиламино, ди(C₁₋₆ алкил)амино;

m выбран из 0, 1, 2 и 3.

[91] В другом варианте осуществления (2) изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления (1), или его фармацевтически приемлемой соли, в котором Q обозначает пиридинил.

[92] В другом варианте осуществления (3) изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления (2), или его фармацевтически приемлемой соли, в



[93] В другом варианте осуществления (4) изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (3) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором R¹ выбран из пиперазинила и пиперидинила, независимо замещенных по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

[94] В другом варианте осуществления (5) изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления (5) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором каждый R^X независимо выбран из пиперазинила, пиперидинила и морфолинила, который не замещен или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y.

[95] В другом варианте осуществления (6) изобретение относится к соединению

согласно варианту осуществления (5) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором каждый R^Y независимо выбран из C_{1-6} алкила.

[96] В другом варианте осуществления (7) изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления (6) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором R^Y выбран из метила и этила.

[97] В другом варианте осуществления (8) изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (7) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором R^2 выбран из цикlopентила и циклогексила.

[98] В другом варианте осуществления (9) изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления (8) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором R^2 обозначает цикlopентил.

[99] В другом варианте осуществления (10) изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (9) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором R^3 и R^4 независимо обозначают водород или C_{1-6} алкил.

[100] В другом варианте осуществления (11) изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления (10) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором R^3 и R^4 независимо обозначают метил.

[101] В другом варианте осуществления (12) изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (11) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором R^5 обозначает водород.

[102] В другом варианте осуществления (13) изобретение относится к соединению, выбранному из следующих соединений:

7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид,

7-циклопентил-2-((5-(4-(1-этилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-N,N-диметилтиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид,

7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид,

7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид,

7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид,

7-циклопентил-2-((5-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-N,N-диметилтиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид,

7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-морфолинопиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид,

7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(4-(метил- d_3))пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид,

и их фармацевтически приемлемых солей.

[103] В другом варианте осуществления (14) изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение согласно любому из вариантов осуществления (1) - (13) или его фармацевтически приемлемые соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[104] В другом варианте осуществления (15) изобретение относится к способу лечения, облегчения или профилактики состояния, которое отвечает на ингибирование циклин-

зависимой киназы 4/6, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления (1) - (13) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, и необязательно в комбинации со вторым

5 терапевтическим агентом.

[105] В другом варианте осуществления (16) изобретение относится к применению соединения согласно любому из вариантов осуществления (1) - (13) или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения

10 клеточно-пролиферативного нарушения.
[106] В еще одном из его аспектов изобретение относится к набору, включающему соединение, раскрытое здесь, или его фармацевтически приемлемые соли; и инструкции, которые включают одну или более форм информации, выбранной из группы, состоящей из указания на болезненное состояние, при котором композиция должна быть введена, информации о хранении композиции, информации о дозах и инструкции относительно

15 того, как вводить композицию. В одном особом варианте набор включает соединение в форме множества доз.

[107] В другом из его аспектов изобретение относится к промышленному изделию, включающему соединение, раскрытое здесь, или его фармацевтически приемлемые соли; и упаковочные материалы. В одном варианте упаковочный материал включает

20 контейнер для размещения соединения. В одном особом варианте контейнер включает этикетку, указывающую на одного или более членов группы, состоящей из болезненного состояния, при которого соединение должно быть введено, информации о хранении, информации о дозах и/или инструкции относительно того, как вводить соединение. В другом варианте промышленное изделие включает соединение в форме множества доз.

25 [108] В другом из его аспектов изобретение относится к терапевтическому способу, включающему введение соединения, раскрытого здесь, или его фармацевтически приемлемых солей.

[109] В другом из его аспектов изобретение относится к способу ингибирования киназы CDK4/6, включающему контакт CDK4/6 с соединением, раскрытым здесь, или

30 его фармацевтически приемлемыми солями.

[110] В еще одном из его аспектов изобретение относится к способу ингибирования CDK4/6, включающему обеспечение присутствия соединения, раскрытого здесь, или его фармацевтически приемлемых солей в организме пациента для ингибирования CDK4/6 *in vivo*.

35 [111] В другом из его аспектов изобретение относится к способу ингибирования CDK4/6, включающему введение пациенту первого соединения, которое превращается *in vivo* во второе соединение, причем второе соединение ингибирует CDK4/6 *in vivo*, причем второе соединение является соединением согласно любому из описанных выше вариантов осуществления и вариаций.

40 [112] В другом из его аспектов изобретение относится к способу лечения болезненного состояния, для которого CDK4/6 обладает активностью, которая способствует патологии и/или симптомологии болезненного состояния, включающему обеспечения присутствия соединения, раскрытого здесь, или его фармацевтически приемлемых солей в организме пациента в терапевтически эффективном количестве для болезненного состояния.

45 [113] В другом из его аспектов изобретение относится к способу лечения болезненного состояния, для которого CDK4/6 обладает активностью, которая способствует патологии и/или симптомологии болезненного состояния, включающему введение пациенту первого соединения, которое превращается *in vivo* во второе соединение, причем второе

соединение ингибирует CDK4/6 in vivo. Следует отметить, что соединения согласно настоящему изобретению могут быть первым или вторым соединениями.

[114] В одной вариации каждого из вышеупомянутых способов болезненное состояние выбрано из группы, состоящей из злокачественных гиперпролиферативных нарушений (например, рака мозга, легкого, плоскоклеточного, мочевого пузыря, желудка, поджелудочной железы, молочной железы, головы, шеи, ренального, почек, яичника, предстательной железы, колоректального, эпидермоидного, пищевода, яичек, гинекологического или щитовидной железы); незлокачественных гиперпролиферативных нарушений (например, доброкачественной гиперплазии кожи (например, псориаз), рестеноза и доброкачественной гипертрофии предстательной железы (BPH)); панкреатита; болезни почек; боли; предотвращения имплантации blastocита; лечения заболеваний, связанных с васкулогенезом или ангиогенезом (например, опухолевого ангиогенеза, острого и хронического воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, атеросклероз, воспалительное заболевание кишечника, кожные заболевания, такие как псориаз, экзема и склеродермия, диабет, диабетическая ретинопатия, ретинопатия недоношенных, возрастная макулярная дегенерация, гемангиомы, глиомы, меланомы, саркомы Капоши и рак яичника, молочной железы, легкого, поджелудочной железы, предстательной железы, толстого кишечника и эпидермоидный); астмы; хемотаксиса нейтрофилов (например, реперфузионного повреждения при инфаркте миокарда и инсульте и воспалительном артрите); септического шока; опосредуемых Т-клетками заболеваний, где иммуносупрессия имеет значение (например, профилактика отторжения трансплантата органа, реакции «трансплантат против хозяина», красная волчанка, рассеянный склероз и ревматоидный артрит); атеросклероза; ингибирования ответа кератиноцитов на коктейли факторов роста; хронической обструктивной болезни легких (COPD) и других заболеваний.

[115] В другом из его аспектов изобретение относится к способу лечения болезненного состояния, для которого мутация в гене CDK4/6 способствует патологии и/или симптомологии болезненного состояния, включая, например, меланомы, рак легких, рак толстого кишечника и другие типы опухолей.

[116] В другом из его аспектов настоящее изобретение относится к применению соединения согласно любому из вышеупомянутых вариантов осуществления и вариаций в качестве лекарственного средства. В еще одном из его аспектов настоящее изобретение относится к применению соединения согласно любому из вышеупомянутых вариантов осуществления и вариаций в получении лекарственного средства для ингибирования CDK4/6.

[117] В другом из его аспектов настоящее изобретение относится к применению соединения согласно любому из вышеупомянутых вариантов осуществления и вариаций в получении лекарственного средства для лечения болезненного состояния, для которого CDK4/6 обладает активностью, которая способствует патологии и/или симптомологии болезненного состояния.

Введение и фармацевтические композиции

[118] В целом соединения согласно настоящему раскрытию вводят в терапевтически эффективных количествах любым из обычных и приемлемых способов, известных в данной области техники, либо индивидуально, либо в комбинации с одним или более терапевтическими агентами. Терапевтически эффективное количество может значительно различаться в зависимости от серьезности заболевания, возраста и относительного здоровья пациента, потенциала используемого соединения и других факторов, известных специалисту в данной области техники. Например, для лечения неопластических

заболеваний и нарушений иммунной системы, необходимая дозировка также варьирует в зависимости от способа введения, особого состояния, которое подвергают лечению, и желаемого эффекта.

[119] В целом удовлетворительные результаты получают системно при суточных дозировках от приблизительно 0,001 до приблизительно 100 мг/кг массы тела, или, особенно, от приблизительно 0,03 до 2,5 мг/кг массы тела. Обозначаемая суточная дозировка у более крупного млекопитающего, например, человека, может быть в диапазоне от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2000 мг, или, более конкретно, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 1000 мг, вводимых, например, в разделенных дозах до четырех раз в день или в пролонгированной форме. Подходящие стандартные лекарственные формы для перорального введения включают приблизительно от 1 до 50 мг активного ингредиента.

[120] Соединения согласно настоящему раскрытию могут быть введены как фармацевтические композиции любым обычным путем; например, энтерально, например, перорально, например, в форме таблеток или капсул; парентерально, например, в форме инъектируемых растворов или суспензий; или топически, например, в форме лосьонов, гелей, мазей или кремов, или в назальной форме или форме суппозитория.

[121] Фармацевтические композиции, включающие соединение согласно настоящему раскрытию в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли в ассоциации с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, могут быть получены обычным образом путем смешивания, гранулирования, нанесения покрытия, растворения или лиофилизации. Например, фармацевтические композиции, включающие соединение согласно раскрытию в ассоциации с по меньшей мере одним фармацевтическим приемлемым носителем или разбавителем, могут быть получены обычным образом путем смешивания с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Стандартные лекарственные формы для перорального введения содержат, например, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 500 мг активного вещества.

[122] В одном варианте осуществления фармацевтические композиции представляют собой растворы активного ингредиента, включая суспензии или дисперсии, такие как изотонические водные растворы. В случае лиофилизированных композиций, включающих один только активный ингредиент или вместе с носителем, таким как маннит, дисперсии или суспензии могут быть составлены перед использованием. Фармацевтические композиции могут стерилизоваться и/или содержать адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие или эмульгирующие агенты, промоторы растворимости, соли для регулировки осмотического давления и/или буферы. Подходящие консерванты включают, но не ограничены ими, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, или бактерицидные средства, такие как сорбиновая кислотная или бензойная кислота. Растворы или суспензии могут также включать увеличивающие вязкость агенты, включая, но не ограничиваясь ими, натрий карбоксиметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, декстран, поливинилпирролидон, желатины или солюбилизаторы, например, Tween 80 (полиоксиэтилен (20) сорбитан моноолеат).

[123] Суспензии в масле могут включать в качестве масляного компонента растительные, синтетические или полусинтетические масла, обычные для использования в целях инъекции. Примеры включают жидкие эфиры жирной кислоты, которые содержат в качестве кислотного компонента длинноцепочечные жирные кислоты, имеющие от 8 до 22 атомов углерода или, в некоторых вариантах осуществления, от 12 до 22 атомов углерода. Подходящие жидкие эфиры жирной кислоты включают, но не ограничены

ими, лауриновую кислоту, тридециловую кислоту, миристиновую кислоту, пентадециловую кислоту, пальмитиновую кислоту, маргариновую кислоту, стеариновую кислоту, арахисовую кислоту, бегеновую кислоту или соответствующие ненасыщенные кислоты, например, олеиновую кислоту, элаидиновую кислоту, эруковую кислоту, брассидиновую кислоту и линолевую кислоту, и при желании могут содержать антиоксиданты, например, витамин Е, 3-каротин или 3,5-бутил-ди-трет-гидрокситолуол. Спиртовой компонент этих эфиров жирной кислоты может иметь шесть атомов углерода и может быть моновалентным или поливалентным, например, моно-, ди- или трехвалентным спиртом. Подходящие спиртовые компоненты включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутан или пентанол или их изомеры; гликоль и глицерин.

[124] Другие подходящие эфиры жирной кислоты включают, но не ограничены ими, этил олеат, изопропил миристанат, изопропил пальмитат, LABRAFIL® M 2375, (полиоксиэтилен глицерин), LABRAFIL® M 1944 CS (ненасыщенные полиглицеролизированные глицериды, полученные спиртовым гидролизом масла из косточек плодов абрикоса и включающие сложный эфир глицеридов и полиэтилен гликоля), LABRASOL™ (насыщенные полиглицеролизированные глицериды, полученные спиртовым гидролизом ТСМ и включающие сложный эфир глицеридов и полиэтилен гликоля; все от GaKefosse, Франция), и/или MIGLYOL® 812 (триглицерид насыщенных жирных кислот с длиной цепи C8 - C12 от Hüls AG, Германия), и растительные масла, такие как хлопковое масло, миндальное масло, оливковое масло, касторовое масло, кунжутное масло, соевое масло или арахисовое масло.

[125] Фармацевтические композиции для перорального введения могут быть получены, например, комбинацией активного ингредиента с одним или более твердыми носителями, и при желании, грануляцией полученной смеси и обработкой смеси или гранул включением дополнительных эксципиентов с формированием таблеток или сердцевин таблеток.

[126] Подходящие носители включают, но не ограничены ими, наполнители, такие как сахара, например лактоза, сахароза, маннит или сорбит, целлюлозные препараты и/или фосфаты кальция, например трикальций фосфат или гидрофосфат кальция, и также связующие, такие как крахмалы, например кукурузный, пшеничный, рисовый или картофельный крахмал, метилцеллюлоза, гидроксипропил метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза и/или поливинилпирролидон, и/или при желании разрыхлители, такие как вышеупомянутые крахмалы, карбоксиметил крахмал, поперечно-сшитый поливинилпирролидон, альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. Дополнительные эксципиенты включают кондиционеры потока и лубриканты, например, кремниевую кислоту, тальк, стеариновую кислоту или ее соли, такие как стеарат магния или кальция, и/или полиэтилен гликоль или его производные.

[127] Сердцевины таблеток можно получить с подходящими, необязательно энтеросолюбильными, покрытиями с использованием, среди прочего, концентрированных растворов сахара, которые могут включить гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, полиэтилен гликоль и/или диоксид титана, или пленкообразующих растворов в подходящих органических растворителях или растворяющих смесях, или, для получения энтеросолюбильных покрытий, растворов подходящих препаратов целлюлозы, таких как фталат ацетилцеллюлозы или фталат гидроксипропилметилцеллюлозы. Красители или пигменты могут быть добавлены к таблеткам или покрытиям таблеток, например, в идентификационных целях или для указания на различные дозы активного ингредиента.

[128] Фармацевтические композиции для перорального введения могут также включать твердые капсулы, включающие желатин, или мягкие капсулы, включающие желатин и пластификатор, такой как глицерин или сорбит. Твердые капсулы могут содержать активный ингредиент в форме гранул, например, в смеси с наполнителями, такими как кукурузный крахмал, связующими и/или глидантами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторами. В мягких капсулах активный ингредиент может быть растворен или суспендирован в подходящих жидких эксципиентах, таких как жирные масла, парафиновое масло или жидкие полиэтиленгликоли, или сложные эфиры жирной кислоты и этилен- или пропиленгликоля, к которым могут также быть добавлены стабилизаторы и детергенты, например, типа сложного эфира полиоксиэтилен сорбитана и жирной кислоты.

[129] Фармацевтические композиции, подходящие для ректального введения, являются, например, суппозиториями, включающими комбинацию активного ингредиента и основы суппозитория. Подходящими основами суппозитория являются, например, натуральные или синтетические триглицериды, предельные углеводороды, полиэтиленгликоли или высшие алканола.

[130] Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, могут включать водные растворы активного ингредиента в водорастворимой форме, например, водорастворимой соли, или водные суспензии для инъекции, которые содержат увеличивающие вязкость вещества, например, натрий карбоксиметилцеллюлозу, сорбит и/или декстран, и при желании стабилизаторы. Активный ингредиент, необязательно вместе с эксципиентами, может также быть в форме лиофилизата и может быть превращен в раствор перед парентеральным введением путем добавления подходящих растворителей. Растворы, такие как используются, например, для парентерального введения, могут также использоваться как растворы для вливания. Получение инъектируемых препаратов обычно осуществляют в стерильных условиях, как заполнение, например, в ампулы или пузырьки и изолирование контейнеров.

[131] Раскрытие также включает фармацевтические комбинации, например, набор, включающий а) первый агент, который является соединением согласно настоящему раскрытию, как раскрыто здесь, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и б) по меньшей мере один совместный агент. Набор может включать инструкции по введению.

Комбинированная терапия

[132] Соединения или фармацевтические приемлемые соли согласно настоящему раскрытию могут быть введены в качестве монотерапии или вместе с другим терапевтическим агентом или агентами.

[133] Например, терапевтическая эффективность одного из соединений, описанных здесь, может быть увеличена введением адъюванта (т.е., отдельно адъювант может обладать только минимальным терапевтическим преимуществом, но в комбинации с другим терапевтическим агентом обеспечивать полную терапевтическую выгоду для человека). Или, только в качестве примера, выгода, получаемая человеком, может быть увеличена за счет введения одного из соединений, описанных здесь, с другим терапевтическим агентом, который также обладает терапевтическим преимуществом. Только в качестве примера, в лечении подагры, включающего введение одного из соединений, описанных здесь, увеличенная терапевтическая выгода может быть получена за счет введения человеку другого терапевтического агента для лечения подагры. Или, только в качестве примера, если один из побочных эффектов, испытываемых человеком после получения одного из соединений, описанных здесь, является тошнотой, то может

быть предпочтительно введение агента против тошноты в комбинации с соединением. Или дополнительная терапия или терапии включают, но не ограничены ими, физиотерапию, психотерапию, радиационную терапию, нанесение компрессов на больную область, отдых, изменение диеты и т.п. Независимо от подвергнутого лечению заболевания, нарушения или состояния, полная выгода, получаемая человеком, может быть аддитивной от этих двух терапий, или человек может получить синергетическую выгоду.

[134] В случаях, когда соединения, описанные здесь, вводят в комбинации с другими терапевтическими агентами, соединения, описанные здесь, могут быть введены в одной и той же фармацевтической композиции, как другие терапевтические агенты, или из-за различных физических и химических характеристик могут быть введены разными путями. Например, соединения, описанные здесь, могут быть введены перорально для получения и поддержания хороших уровней в крови, в то время как другой терапевтический агент может быть введен внутривенно. Таким образом соединения, описанные здесь, могут вводиться параллельно, последовательно или отдельно от другого терапевтического агента.

[135] Ожидается, что соединения, имеющие Формулу (I), будут полезны при использовании с алкилирующими агентами, ингибиторами ангиогенеза, антителами, антиметаболитами, антимиотическими, антипролиферативными, противовирусными средствами, ингибиторами аврора-киназы, другими ингибиторами промоторов апоптоза (например, Bcl-xL, Bcl-w и Bfl-1), активаторами пути рецептора смерти, ингибиторами киназы Bcr-Abl, антителами BiTE (привлекающий Т-клетки биспецифический активатор), конъюгатами лекарственного средства и антитела, модификаторами биологического ответа, ингибиторами циклин-зависимых киназ, ингибиторами клеточного цикла, ингибиторами циклооксигеназы-2, DVD, ингибиторами рецептора гомолога онкогена вирусного лейкоза (ErbB2), ингибиторами фактора роста, ингибиторами белка теплового шока (HSP)-90, ингибиторами гистон деацетилазы (HDAC), гормональными терапевтическими средствами, иммунологическими средствами, ингибиторами ингибиторов белков апоптоза (IAPs), интеркалирующими антибиотиками, ингибиторами киназы, ингибиторами кинезина, ингибиторами Jak2, мишенями ингибиторов рапамицина млекопитающих, микроРНК, ингибиторами митоген-активированных регулируемых внеклеточными сигналами киназ, поливалентными связывающими белками, нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (NSAID), ингибиторами поли-АДФ(аденозин дифосфат)рибоза-полимеразы (PARP), платиновыми химиотерапевтическими средствами, ингибиторами поло-подобной киназы (Plk), ингибиторами фосфоинозитид-3 киназы (PI3K), ингибиторами протеосомы, аналогами пурина, аналогами пиримидина, ингибиторами рецептора тирозин-киназы, ретиноидными/дельтовидными растительными алкалоидами, малыми ингибирующими рибонуклеиновыми кислотами (siРНК), ингибиторы топоизомеразы, ингибиторами убиквитин лигазы и т.п., и в комбинации с один или более этих агентов.

ПРИМЕРЫ

[136] Различные способы могут быть разработаны для синтеза соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли. Репрезентативные способы синтеза соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли приведены в Примерах. Следует отметить, однако, что соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль может также быть синтезировано другими путями синтеза.

[137] Специалисту понятно, что некоторые соединения формулы (II) имеют атомы

со связями с другими атомами, которые придают соединению особую стереохимию (например, хиральные центры). Понятно, что синтез соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли может приводить к получению смесей различных стереоизомеров (энантиомеры, диастереомеры). Если особая стереохимия не определена, соединение охватывает все различные возможные стереоизомеры.

[138] Соединение формулы (II) может также быть получено как фармацевтически приемлемая соль присоединения с кислотой, например, путем реакции формы свободного основания по меньшей мере одного соединения с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой. Альтернативно, фармацевтически приемлемая соль присоединения с основанием по меньшей мере одного соединения формулы (II) может быть получена, например, путем реакции формы свободной кислоты по меньшей мере одного соединения с фармацевтически приемлемым неорганическим или органическим основанием. Неорганические и органические кислоты и основания, подходящие для получения фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (II), приведены в разделе определений этой заявки. Альтернативно, формы соли соединений формулы (I) могут быть получены с использованием солей исходных материалов или промежуточных соединений.

[139] Формы свободной кислоты или свободного основания соединений формулы (II) могут быть получены из соответствующей соли присоединения с основанием или формы соли присоединения с кислотой. Например, соединение формулы (II) в форме соли присоединения с кислотой может быть преобразовано в соответствующее свободное основание путем обработки подходящим основанием (например, раствором гидроксида аммония, гидроксида натрия и т.п.). Соединение формулы (II) в форме соли присоединения с основанием может быть преобразовано в соответствующую свободную кислоту, например, обработкой подходящей кислотой (например, соляной кислотой и т.д.).

[140] N-оксиды соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли могут быть получены способами, известными специалисту в данной области техники. Например, N-оксиды могут быть получены обработкой неокисленной формы соединения формулы (II) окисляющим агентом (например, трифторперуксусной кислотой, пермалеиновой кислотой, пербензойной кислотой, перуксусной кислотой, метаклорпероксибензойной кислотой и т.п.) в подходящем инертном органическом растворителе (например, галогензамещенном углеводороде, таком как дихлорметан) при температуре от приблизительно 0 до 80 °C. Альтернативно, N-оксиды соединений формулы (II) могут быть получены из N-оксидов подходящего исходного материала.

[141] Соединения формулы (II) в неокисленной форме могут быть получены из N-оксидов соединений формулы (II), например, обработкой восстанавливающим агентом (например, сера, диоксид серы, трифенил фосфин, боргидрид лития, боргидрид натрия, трихлорид фосфора, трибромид и т.п.) в подходящем инертном органическом растворителе (например, ацетонитриле, этаноле, водный раствор диоксана и т.п.) при температуре от 0 до 80°C.

[142] Защищенные производные соединений формулы (II) могут быть получены способами, известными специалисту в данной области техники. Подробное описание методов, применимых к получению защитных групп и их удалению, может быть найдено в T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

[143] В рамках изобретения символы и общепринятые обозначения, используемые в этих способах, схемах и примерах, совместимы с используемыми в современной

научной литературе, например, Journal of the American Chemical Society или Journal of Biological Chemistry. Стандартные однобуквенные или трехбуквенные сокращения обычно используются для определения аминокислотных остатков, которые, как предполагается, находятся в L-конфигурации, если не указано иное. Если не указано иное, все исходные материалы получали от коммерческих поставщиков и использовали без дополнительной очистки. Например, следующие сокращения могут использоваться в примерах и по всему описанию: г (граммы); мг (миллиграммы); л (литры); мл (миллилитры); мкл (микролитры); psi (фунты на квадратный дюйм); М (моль); мМ (миллимоль); в/в (внутривенно); Гц (Герц); МГц (мегагерц); моль (моль); ммоль (миллимоль); RT (комнатная температура); мин. (минуты); ч (часы); Т.пл. (температура плавления); TLC (тонкослойная хроматография); Rt (время удерживания); RP (обратная фаза); MeOH (метанол); i-PrOH (изопропанол); TEA (триэтиламин); TFA (трифторуксусная кислота); TFAA (трифторуксусный ангидрид); THF (тетрагидрофуран); DMSO (диметилсульфоксид); EtOAc (этил ацетат); DME (1,2-диметоксиэтан); DCM (дихлорметан); DCE (дихлорэтан); DMF (N,N-диметилформамид); DMPU (N,N'-диметилпропиленмочевина); CDI (1,1-карбонилдиимидазол); IBCF (изобутил хлорформиат); HOAc (уксусная кислота); HOSu (N-гидроксисукцинимид); HOBT (1-гидроксibenзотриазол); Et₂O (диэтиловый эфир); EDCI (1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид); BOC (трет-бутилоксикарбонил); FMOC (9-флуоренилметоксикарбонил); DCC (дициклогексилкарбодиимид); CBZ (бензилоксикарбонил); Ac (ацетил); атм (атмосфера); TMSE (2-(триметилсилил)этил); TMS (триметилсилил); TIPS (триизопропилсилил); TBS (трет-бутилдиметилсилил); DMAP (4-диметиламинопиридине); Me (метил); OMe (метокси); Et (этил); tBu (трет-бутил); ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография); BOP (бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфинил хлорид); TBAF (тетра-н-бутиламмоний фторид); m-CPBA (m-хлорпербензойная кислота).

[144] Ссылки на эфир или Et₂O относятся к диэтиловому эфиру; солевой раствор относится к насыщенному водному раствору NaCl. Если не указано иное, все температуры выражены в °C (градусы Цельсия). Все реакции осуществляли под инертной атмосферой при RT, если не указано иное.

[145] Спектры ¹H ЯМР регистрировали на Mercury Plus 400 Varian. Химические сдвиги выражаются в частях на миллион (ppm). Константы связывания приведены в герц (Гц). Структуры расщепления описывают кажущиеся мультиплетности и определяются как с (синглет), д (дублет), т (триплет), к (квартет), м (мультиплет) и ушир. (уширенный).

[146] Масс-спектры (MS) низкого разрешения и данные о чистоте соединений были получены на системе с единственным четырехполюсным датчиком Shimadzu LC/MS, оснащенной источником ионизации с электрораспылением (ESI), ультрафиолетовым датчиком (220 и 254 нм) и испарительным детектором светорассеяния (ELSD). Тонкослойную хроматографию осуществляли на 0,25-миллиметровых планшетах силикагеля Superchemgroup (60F-254), визуализировали УФ светом, 5% раствор фосфомолибденовой кислоты в этаноле, нингидрин или раствор п-анисового альдегида. Флэш-хроматографию осуществляли на силикагеле (200-300 меш, Branch of Qingdao Haiyang Chemical Co.,Ltd).

Схемы синтеза

[147] Соединение формулы II или его фармацевтически приемлемая соль может быть синтезировано согласно множеству реакционных схем. Некоторые иллюстративные схемы представлены ниже и в примерах. Другие реакционные схемы могут быть легко

разработаны специалистами ввиду настоящего раскрытия.

[148] В реакциях, описанных далее, может быть необходимо защитить реакционноспособные функциональные группы, например гидроксигруппы, аминогруппы, имино-, тио- или карбоксильные группы, когда они желаемы в конечном продукте, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях. Обычные защитные группы могут использоваться в соответствии с общепринятой практикой, в качестве примеров см. T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

[149] Способы синтеза для получения соединений согласно настоящему изобретению проиллюстрированы в следующих Схемах и Примерах. Исходные материалы являются коммерчески доступными или могут быть получены согласно процедурам, известным в данной области техники или как иллюстрируется здесь.

[150] Промежуточные соединения, показанные в следующих схемах, либо известны из литературы, либо могут быть получены множеством способов, известных специалисту.

[151] В качестве иллюстрации синтеза соединений формулы II, один из синтетических подходов обрисован в общих чертах на Схеме 1. Как показано на Схеме 1, соединения формулы II могут быть собраны из промежуточных соединений III и IV, которые либо известны из литературы, либо получены способами, знакомыми специалисту. Сочетание пиримидинильных производных формулы III с соединениями амина-арена формулы IV в таких условиях как аминирование Бухвальд-Хартвига или другие условия аминирования, известные в литературе, приводит к соединениям формулы II.

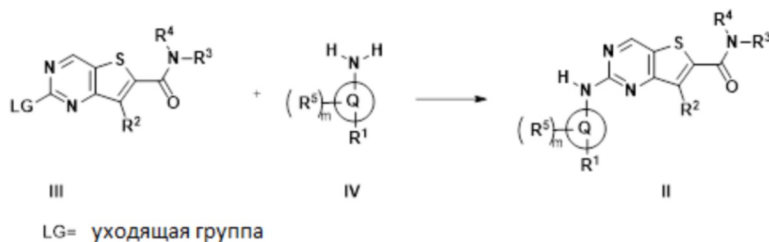


Схема 1

[152] В качестве иллюстрации получения промежуточных соединений формулы III, путь синтеза IIIa показан на Схеме 2. Исходя из пиримидинил-замещенной карбоновой кислоты IIIa-a, промежуточное соединение IIIa-c получают декарбоксилирующим сочетанием IIIa-a с альдегидом IIIa-b. Окисление гидроксильной группы в IIIa-c приводит к кетону IIIa-d, который может быть преобразован в тиенопиримидин IIIa-e через последовательность нуклеофильного смещения бромидов в промежуточном IIIa-d и in-situ реакции внутримолекулярной циклизации. Превращение сложноэфирной группы в IIIa-e в амидную группу дает IIIa-g. Окисление IIIa-g окислителем, таким как mCPBA, приводит к промежуточным соединениям формулы IIIa.

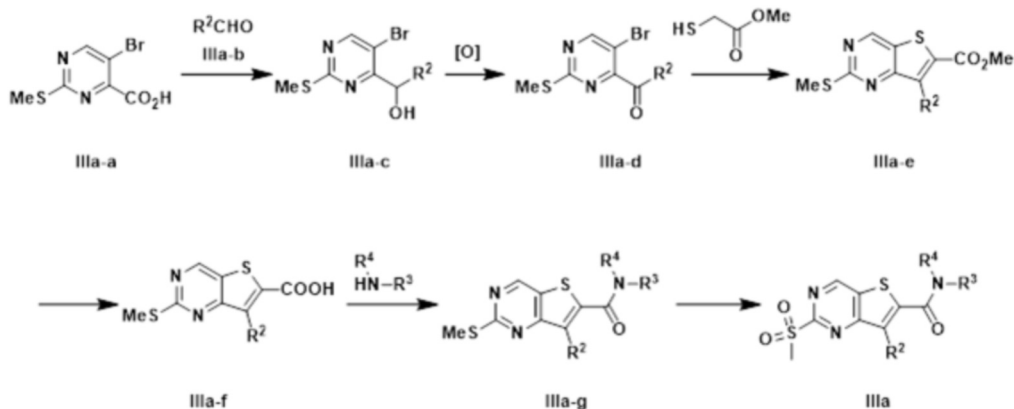


Схема 2

[153] В качестве дальнейшей иллюстрации получения промежуточных соединений формулы III, получение соединения формулы IIIb показано на Схеме 3. Реакция аминоктиофена IIIb-a с реактивами, такими как хлорсульфонил изоцианат (CSI), с последующим гидролизом в кислотных условиях дает мочевины IIIb-c. Обработка IIIb-c основанием, таким как этоксид натрия, в протонных растворителях, таких как этанол, приводит к тиенопиримидину IIIb-d. Преобразование гидроксильных групп в IIIb-d в хлориды дает IIIb-e. Селективное удаление хлорида в С-4 пиримидине в IIIb-e в таких условиях как Pd/C/H₂ дает промежуточное соединение IIIb-f. Преобразование сложноэфирной группы в IIIb-f в амидную группу, наконец, дает промежуточное соединение IIIb-g.

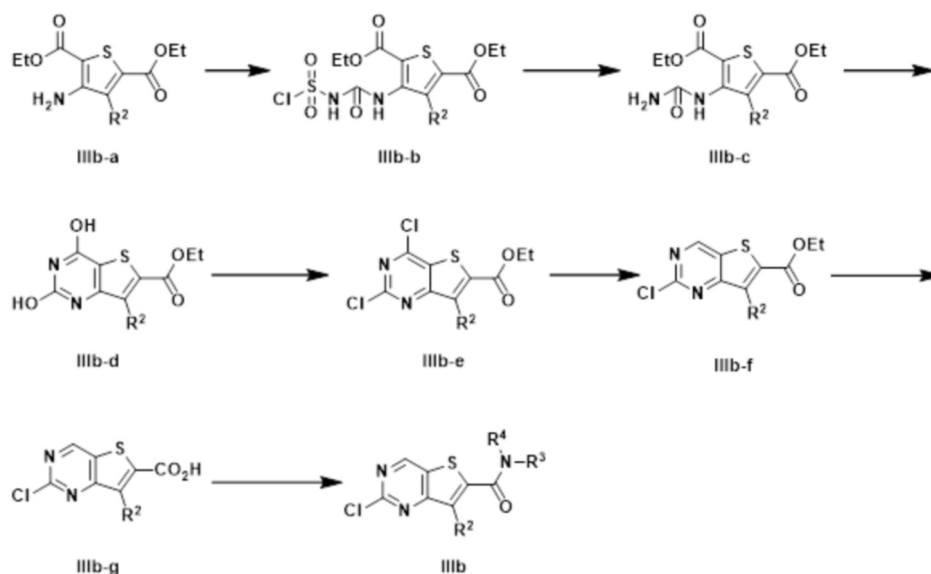
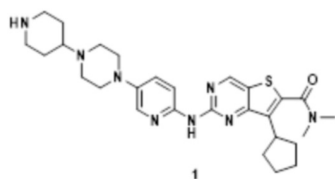


Схема 3

[154] В некоторых случаях порядок выполнения вышеописанных реакционных схем может быть другим, чтобы облегчить реакцию или избежать нежелательных продуктов реакции. Следующие примеры приведены так, чтобы изобретение могло быть понято более полно. Эти примеры являются только иллюстративными и ни в каком случае не должны быть истолкованы как ограничение изобретения.

Пример 1

[155] 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид (1)



[156] 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид (1a)

[157] 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид (1a) был получен согласно способу, описанному в WO 2015180642. MS-ESI (m/z): 452 [M+1]⁺.

[158] трет-бутил-4-(4-(6-((7-циклопентил-6-(диметилкарбамоил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1b)

[159] К смеси 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида (1a) (1,0 г, 2,2 ммоль) и трет-бутил-4-

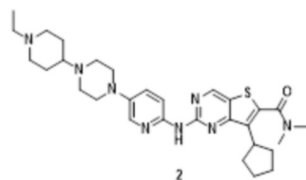
оксопиперидин-1-карбоксилата (4,0 г, 19,9 ммоль) в DCE (50 мл) добавляли НОАс (0,3 г) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4,22 г, 19,9 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 55°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (300 мл), подщелачивали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 и экстрагировали DCM (3×200 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 5% MeOH в DCM, получая трет-бутил-4-(4-(6-((7-циклопентил-6-(диметилкарбамоил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (**1b**). MS-ESI (m/z): 635 $[\text{M}+1]^+$.

[160] 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида (**1**)

[161] К раствору трет-бутил-4-(4-(6-((7-циклопентил-6-(диметилкарбамоил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (**1b**) (1,3 г) в DCM (30 мл) медленно при комнатной температуре добавляли TFA (14 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и концентрировали. Остаток разбавляли DCM (200 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO_3 (300 мл), экстрагировали 10% MeOH в DCM (3×200 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали, получая 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида (**1**). MS-ESI (m/z): 535 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 2

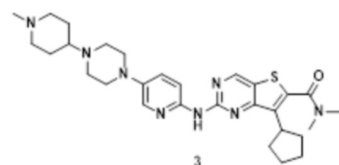
[162] 7-циклопентил-2-((5-(4-(1-этилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-N,N-диметилтиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида (**2**)



[163] К раствору 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида (**1**) (42 мг, 0,078 ммоль) в DCM добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (50 мг, 0,235 ммоль) с последующим добавлением CH_3CHO (40% в воде, 69 мг, 0,63 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали DCM (2×5 мл). Экстракты высушивали над Na_2SO_4 . Растворители выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 96:3:1 DCM/метанол/гидроксид аммония, получая 7-циклопентил-2-((5-(4-(1-этилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-N,N-диметилтиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида (**2**). MS-ESI (m/z): 563 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 3

[164] 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида (**3**)

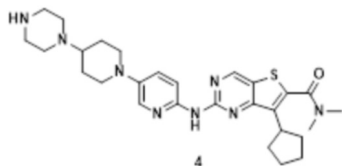


[165] Указанное в заголовке соединение 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид (3) получали согласно способу синтеза 2, заменяя CH_3CHO на CH_2O . MS-

ESI (m/z): 549 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 4

[166] 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид (4)



[167] трет-бутил-4-(1-(бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (4a)

[168] К смеси трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (5,0 г, 26,9 ммоль) и бензил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (19,1 г, 82,0 ммоль) в DCE (150 мл) при комнатной температуре добавляли HOAc (3,0 г, 53,7 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (22,8 г, 107,5 ммоль).

Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (1000 мл), подщелачивали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 и экстрагировали DCM (3×200 мл). Объединенный органический слой добавляли к воде (1000 мл) и подкисляли водным раствором HCl. Водный слой подщелачивали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 и экстрагировали DCM (3×200 мл). Растворители выпаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение трет-бутил-4-(1-(бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (4a). MS-ESI (m/z): 404 $[\text{M}+1]^+$.

[169] трет-бутил-4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (4b)

[170] К раствору трет-бутил-4-(1-(бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (4a) (6,9 г, 17 ммоль) в EtOH (150 мл) добавляли Pd/C (3,4 г). Смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая трет-бутил-4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (4b). MS-ESI (m/z): 270 $[\text{M}+1]^+$.

[171] трет-бутил-4-(1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (4c)

[172] Смесь трет-бутил-4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (4b) (6,28 г, 23,3 ммоль), 5-бром-2-нитропиридина (4,74 г, 23,3 ммоль), тетрабутиламмоний йодида (0,52 г, 1,4 ммоль) и K_2CO_3 (4,84 г, 35,0 ммоль) в ДМСО (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали, вливали в воду со льдом (500 мл) и экстрагировали DCM (3×200 мл). Экстракты высушивали над Na_2SO_4 . Растворители выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 1% MeOH в DCM, получая трет-бутил-4-(1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (4c). MS-ESI (m/z): 392 $[\text{M}+1]^+$.

[173] трет-бутил-4-(1-(6-аминопиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (4d)

[174] К раствору трет-бутил-4-(1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (4c) (3,1 г, 7,93 ммоль) в MeOH (150 мл) добавляли Pd/C (1,7 г). Смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 ч и

фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая трет-бутил-4-(1-(6-аминопиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**4d**). MS-ESI (m/z): 361 [M+1]⁺.

[175] 7-циклопентил-N,N-диметил-2-(метилсульфонил)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида (**4e**)

[176] Указанное в заголовке соединение 7-циклопентил-N,N-диметил-2-(метилсульфонил)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида (**4e**) получали согласно способу, описанному в WO 2015180642. MS-ESI (m/z): 354 [M+1]⁺.

[177] трет-бутил-4-(1-(6-((7-циклопентил-6-(диметилкарбамоил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**4f**)

[178] Указанное в заголовке соединение трет-бутил-4-(1-(6-((7-циклопентил-6-(диметилкарбамоил)-тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**4f**) получали согласно способу, описанному в WO

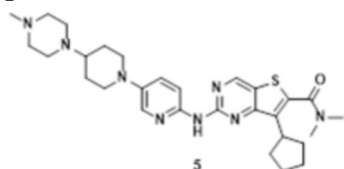
2015180642. MS-ESI (m/z): 635 [M+1]⁺.

[179] 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида (**4**)

[180] Указанное в заголовке соединение 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида (**4**) получали согласно способу синтеза **1c**, заменяя трет-бутил-4-(4-(6-((7-циклопентил-6-(диметилкарбамоил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (**1b**) трет-бутил-4-(1-(6-((7-циклопентил-6-(диметилкарбамоил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилатом (**4f**). MS-ESI (m/z): 535 [M+1]⁺.

Пример 5

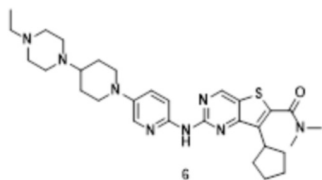
[181] 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида (**5**)



[182] К раствору 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида (**4**) (1,5 г, 2,8 ммоль) в DCM (45 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (3,56 мг, 16,8 ммоль), затем CH₂O (40% в воде, 252 мг, 3,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл) и экстрагировали DCM (2×30 мл). Экстракты высушивали над Na₂SO₄. Растворители выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 96:3:1 DCM/метанол/гидроксид аммония, получая 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида (**5**). MS-ESI (m/z): 549 [M+1]⁺.

Пример 6

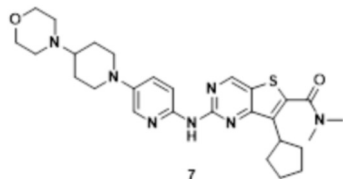
[183] 7-циклопентил-2-((5-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-N,N-диметилтиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида (**6**)



[184] 7-циклопентил-2-((5-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-N,N-диметилтиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид (6) получали согласно способу синтеза 5, заменяя CH₂O на CH₃CHO. MS-ESI (m/z): 563 [M+1]⁺.

Пример 7

[185] 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-морфолинопиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид (7)



[186] 4-(пиперидин-4-ил)морфолин (7a)

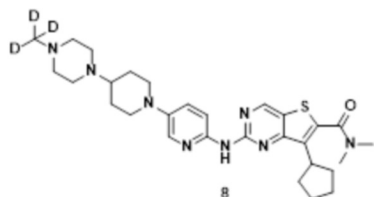
[187] Указанное в заголовке соединение 4-(пиперидин-4-ил)морфолин (7a) получали согласно способу, описанному в US2011/87021. MS-ESI (m/z): 171 [M+1]⁺.

[188] 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-морфолинопиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид (7)

[189] Указанное в заголовке соединение 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-морфолинопиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид (7) получали согласно способу синтеза 4f, заменяя трет-бутил-4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (4b) 4-(пиперидин-4-ил)морфолином (7a). MS-ESI (m/z): 536 [M+1]⁺.

Пример 8

[190] 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(4-(метил-d3)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид (8)



[191] К суспензии 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида (4) (3,05 г, 5,7 ммоль) и K₂CO₃ (0,79 г, 5,7 ммоль) в DMF (242 мл) добавляли частями йодметан-d₃ (1,3 г, 9,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч и затем добавляли насыщенный водный раствор Na₂CO₃ (100 мл) с последующим добавлением (Вос)₂O (3,0 г, 13,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем добавляли воду (1,8 л). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (10×500 мл). Экстракты высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 98:1:1 до 84:15:1 DCM/метанол/гидроксид аммония, получая 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(4-(метил-d3)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-

2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксаимид (8). MS-ESI (m/z): 552 [M+1]⁺.

Справочное соединение 1

[192] 7-циклопентил-N,N-диметил-2-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксаимид (Справочное соединение 1)

[193] Справочное соединение 1 было раскрыто и получено в результате осуществления по существу тех же самых процедур, описанных в общих чертах на страницах 39 и 40 WO 2015/180642.

Тесты пролиферации клеток

[194] Набор для тестирования MTS был приобретен у Promega. DMEM, эмбриональная бычья сыворотка и пенициллин-стрептомицин были приобретены у Gibco. Диметилсульфоксид (ДМСО) был приобретен у Sigma.

[195] Для исследования, может ли соединение ингибировать активность CDK4/6 в клетках, были разработаны основанные на механизме тесты с использованием клеток BE2C (номер ATCC ®: CRL-2268) или JEKO-1 (номер ATCC ®: CRL-3006). В тесте ингибирования CDK4/6 детектировали по ингибированию пролиферации клеток BE2C или клеток JEKO-1. Клетки BE2C или клетки JEKO-1 культивировали в культуральных колбах до слияния на 40-80% в DMEM плюс 10%-я эмбриональная бычья сыворотка. Клетки собирали и высевали на планшеты с 96 лунками при желаемой плотности клеток (BE2C: 3000 клеток/лунка; JEKO-1: 30000 клеток/лунка). Планшеты инкубировали в течение ночи при 37°C с 5%-м CO₂ для адгезии. Соединения добавляли к планшетами, конечные концентрации соединений составляли 10000, 3333, 1111, 270, 123,5, 41,2, 13,7, 4,6 и 1,5 нМ. Планшеты помещали в условия температуры 37°C с 5%-м CO₂ на 48 ч. После удаления среды 20 мкл MTS/100 мкл раствора смеси среды добавляли к каждой лунке и инкубировали планшеты в течение ровно 2 часов. Реакцию останавливали, добавляя 25 мкл 10% SDS на лунку. Поглощение измеряли при 490 нм и 650 нм (референсная длина волны). IC₅₀ вычисляли, используя GraphPad Prism 5.0.

[196] Соединения, полученные, как описано выше, тестировали согласно биологическим процедурам, описанным здесь. Результаты представлены в таблице 1. «+++» означает значение IC₅₀ от более чем приблизительно 10 нМ до приблизительно 100 нМ. «++» означает значение IC₅₀ от более чем приблизительно 100 нМ до приблизительно 1 мкМ. «+» означает значение IC₅₀ более чем 1 мкМ.

Таблица 1

Пример	BE2C IC ₅₀ (нМ)	JEKO-1 IC ₅₀ (нМ)
1	/	++
2	+++	++
3	+++	++
4	++	/
5	+++	+++
6	+++	+++
7	+++	/

Ингибирование роста опухоли при ксенотрансплантатах опухоли COLO205

[197] Клетки COLO205 культивировали со средой RPMI-1640, содержащей 10%-ю эмбриональную бычью сыворотку (FBS), при 37°C в инкубаторе при 5%-м CO₂. Были собраны клетки логарифмической фазы роста. Клетки COLO205 (5×10⁶ в 200 мкл PBS) имплантировали подкожно в левый бок, и рост опухоли мониторили. Объем опухоли (V) оценивали на основании длины (l) и ширины (w) опухоли, используя следующую

формулу: $V = 1/2 \times l \times w^2$. Лечение начинали, когда средний размер опухоли составлял 100-200 мм³.

[198] Дозировка и режим введения были такими, как показано в таблице 2. Объемы опухоли и массу тела мышей измеряли 2-3 раза в неделю.

Таблица 2

Группа	Доза(мг/кг)	Путь	Число мышей/группа	Частота и период введения
Носитель	---	PO	12	QD × 14 дней
Рибоциклиб (LEE011)	60	PO	6	QD × 14 дней
Пример 2	30	PO	6	QD × 14 дней
Пример 5	60	PO	6	QD × 14 дней
Пример 6	60	PO	6	QD × 14 дней

[199] Эффективность лекарственного средства оценивали как ингибирование роста опухоли (TGI) и отношение T/C. TGI определяли как $(1 - T/C) \times 100\%$, где T/C (%) представляет собой отношение изменения в среднем объеме опухоли группы лечения и контрольной группы. Эффекты Примеров на объем опухоли COLO205 показаны в таблице 3.

Таблица 3

Группа	Доза(мг/кг)	T/C %	TGI %
Носитель	---		
Рибоциклиб (LEE011)	60	25,6	74,40
Пример 2	30	0,88	99,12
Пример 5	60	-2,31	102,31
Пример 6	60	-2,97	102,97

Фармакокинетические свойства у собак

[200] Каждое тестируемое соединение суспендировали в 0,5% метилцеллюлозы (400сР, вес./об.) в воде.

[201] Группе собак породы Гончая мужского пола вводили тестируемое соединение в дозе 3 мг/кг перорально. После введения образцы крови собирали в моменты времени 0,25, 0,50, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 и 24,0 ч. Стандартную кривую выстраивали на основании концентраций образцов в подходящем диапазоне, и концентрацию тестируемых соединений в образцах плазмы определяли при помощи LC-MS/MS.

Фармакокинетические параметры вычисляли согласно кривой концентрация лекарственного средства-время, используя некомпартментальный способ с программным обеспечением Phoenix WinNonLin 6.3.

[202] Результаты даны в таблице 4.

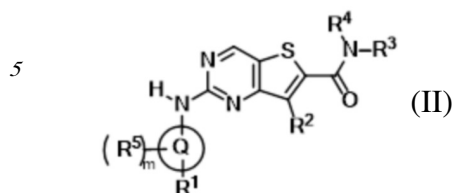
Таблица 4

Пример	Путь	T _{1/2} (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{0-посл} (нг·ч/мл)	AUC _{0-инф} (нг·ч/мл)
2	р.о.	26,0	127	2503	7010
5	р.о.	16,1	312	4663	7520
6	р.о.	13,2	404	5030	7343
Справочное соединение 1	р.о.	5,36	36	83	103

[203] Результаты продемонстрировали, что соединения, раскрытые в данном документе, имеют намного больший T_{1/2} и лучшие AUC, чем Справочное Соединение 1.

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (II)



или его фармацевтически приемлемая соль, в которой

10 Q обозначает пиридирил;

R¹ выбран из пиперазинила и пиперидинила, который замещен по меньшей мере одним заместителем, таким как один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из R^X;

15 R² обозначает C₃₋₁₀ циклоалкил;

R³ выбран из водорода и C₁₋₆ алкила;

R⁴ выбран из водорода и C₁₋₆ алкила;

20 R⁵ независимо выбран из водорода и галогена;

каждый R^X независимо выбран из пиперазинила, пиперидинила и морфолинила, который не замещен или замещен по меньшей мере одним заместителем, таким как один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из R^Y;

25 каждый R^Y независимо выбран из галогена, CN и C₁₋₆ алкила;

m выбран из 0, 1, 2 и 3.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Q



3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждый R^Y независимо выбран из C₁₋₆ алкила.

35 4. Соединение по п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^Y выбран из метила и этила.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R² выбран из цикlopентила и циклогексила.

40 6. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R² обозначает цикlopентил.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R³ и R⁴ независимо обозначают метил.

45 8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R⁵ обозначает водород.

9. Соединение, выбранное из

7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамид,

7-циклопентил-2-((5-(4-(1-этилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-N,N-диметилтиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида,

7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида,

5 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида,

7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида,

10 7-циклопентил-2-((5-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-N,N-диметилтиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида,

7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-морфолинопиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида,

7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(4-(4-(метил-*d*₃)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбоксамида

15 и их фармацевтически приемлемых солей.

10. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать активность киназы CDK4/6, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

20 11. Способ лечения, облегчения или профилактики состояния, которое отвечает на ингибирование циклинзависимой киназы 4/6, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемой соли, или по меньшей мере одной фармацевтической композиции этого соединения.

25 12. Применение соединения по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения клеточно-пролиферативного нарушения, где клеточно-пролиферативное нарушение представляет собой рак мозга, легкого, плоскоклеточный, мочевого пузыря, желудка, поджелудочной железы, молочной железы, головы, шеи, ренальный, почек, яичника, предстательной железы, колоректальный, эпидермоидный, пищевода, яичек, гинекологический или щитовидной железы или представляет собой заболевание, связанное с васкулогенезом или ангиогенезом.

35 13. Применение по п. 12, где заболевание, связанное с васкулогенезом или ангиогенезом, представляет собой опухолевый ангиогенез, острое и хроническое воспалительное заболевание, атеросклероз, воспалительное заболевание кишечника, кожное заболевание, диабет, диабетическую ретинопатию, ретинопатию недоношенных, возрастную макулярную дегенерацию, гемангиому, глиому, меланому, саркому Капоши или рак яичника, молочной железы, легкого, поджелудочной железы, предстательной железы, толстого кишечника или эпидермоидный рак.

40 14. Применение по п. 13, где острое и хроническое воспалительное заболевание представляет собой ревматоидный артрит.

15. Применение по п. 13, где кожное заболевание выбрано из псориаза, экземы и склеродермии.