



(51) МПК

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

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004106783/04, 06.08.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.08.2002(30) Конвенционный приоритет:
07.08.2001 GB 0119249.1

(43) Дата публикации заявки: 27.07.2005

(45) Опубликовано: 10.03.2008 Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 9702266 A1, 23.01.1997. WO
98/007726 A1, 26.02.1998. RU 99121845 C1,
27.07.2001. DATABASE CA'on line!: CARAVATTI
G. et al. Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine and
pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives as
selective inhibitors of EGF receptor tyrosine
kinase Chemical Abstracts, 2001, v.136, 318825.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
09.03.2004(86) Заявка РСТ:
EP 02/08780 (06.08.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 03/013541 (20.02.2003)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

БОЛЬД Гуидо (CH),
КАПРАРО Ханс-Георг (CH),
КАРАВАТТИ Джорджо (CH),
ТРАКСЛЕР Петер (CH)

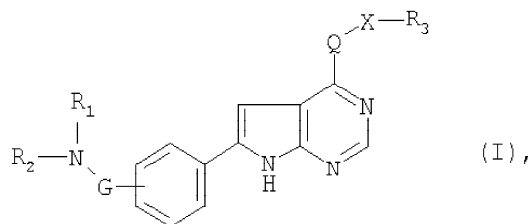
(73) Патентообладатель(и):

НОВАРТИС АГ (CH)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 4-АМИНО-6-ФЕНИЛПИРРОЛО[2,3] ПИРИМИДИНА, ОБЛАДАЮЩИЕ
ИНГИБИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ В ОТНОШЕНИИ ДЕЙСТВИЯ ТИРОЗИНКИНАЗЫ, ИХ
ПРИМЕНЕНИЕ И СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ (ВАРИАНТЫ)

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым соединениям
формулы I или его фармацевтически приемлемым
солям, обладающим ингибирующим действием в
отношении действия тирозинкиназы. Соединения
преимущественно могут найти применение при
лечении пролиферативного заболевания, такого,
как опухоль. В формуле I



R₁ и R₂ каждый независимо друг от друга
обозначает атом водорода, метил, этил, изопропил,
гидроксиэтил, пиперидин-1-илметилкарбонил,
пирролидин-1-илметилкарбонил, морфолин-4-

илметилкарбонил, 4-метилпиперазин-1-илметилкарбонил, N,N-диметиламинометилкарбонил, 4-этилпиперазин-1-илметилкарбонил, пиперидин-1-илэтилкарбонил, N,N-диэтиламиноэтилкарбонил, N,N-диметиламинопропилкарбонил, 2-пиридилкарбонил, тетрагидропиран-4-ил, морфолин-4-илэтил, N,N-диэтиламиноэтил, трет-бутил; или R₁ и R₂ совместно с атомом азота, с которым они соединены, образуют 4-этилпиперазин-1-ил, пирролин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, 3,5-диметилпиперазин-1-ил; R₃ выбран из 3-хлор-4-фторфенила, фенила, 4-бензилоксифенила, 3-гидрокси-4-метилфенила, 3-гидрокси-4-

метоксифенила, 4-хлорфенила, 3-хлорфенила, 2-хлорфенила, 2,5-дихлорфенила, 3-метоксифенила, бензо[1,3]диоксол-5-ила, 6-метоксипиридин-3-ила, 2-метоксипиридин-4-ила, пиридин-2(1H)-он-5-ила, пиридин-2(1H)-он-4-ила, 3-метоксифенила, 3-метилфенила, пиридин-2(1H)-он-4-ила; G обозначает -CH₂-; Q обозначает -NH-; и X либо отсутствует, либо обозначает -CH(CH₃)-, -CH₂- при условии, что если X отсутствует, R₃ связан посредством кольцевого углеродного атома. Изобретение также относится к вариантам способов получения соединений формулы I, фармацевтической композиции и применению соединений. 8 н. и 5 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)**A61K 31/519** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004106783/04, 06.08.2002**(24) Effective date for property rights: **06.08.2002**(30) Priority:
07.08.2001 GB 0119249.1(43) Application published: **27.07.2005**(45) Date of publication: **10.03.2008 Bull. 7**(85) Commencement of national phase: **09.03.2004**(86) PCT application:
EP 02/08780 (06.08.2002)(87) PCT publication:
WO 03/013541 (20.02.2003)Mail address:
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.
I.A.Veselitskoj, reg. № 11**

(72) Inventor(s):

**BOL'D Guido (CH),
KAPRARO Khans-Georg (CH),
KARAVATTI Dzhordzho (CH),
TRAKSLER Peter (CH)**

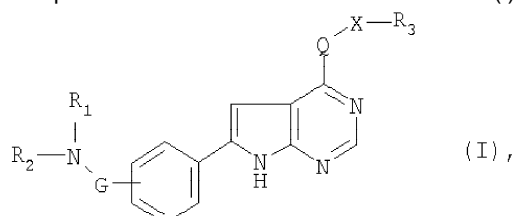
(73) Proprietor(s):

NOVARTIS AG (CH)(54) **DERIVATIVES OF 4-AMINO-6-PHENYLPYRROLO[2,3]PYRIMIDINE POSSESSING INHIBITORY EFFECT ON TYROSINE KINASE ACTIVITY, THEIR USING AND METHODS FOR THEIR PREPARING (VARIANTS)**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, oncology, biochemistry, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to novel compounds of the formula (I):



or their pharmaceutically acceptable salts possessing the inhibitory effect on activity of tyrosine kinase. Proposed compounds can be used in treatment of proliferative disease, such as tumor. In the formula (I) each R_1 and R_2 means independently of one another hydrogen atom, methyl, ethyl, isopropyl, hydroxyethyl, piperidine-1-ylmethylcarbonyl, pyrrolidine-1-ylmethylcarbonyl, morpholine-4-ylmethylcarbonyl, 4-methylpiperazine-1-ylmethylcarbonyl, N,N-

dimethylaminomethylcarbonyl, 4-ethylpiperazine-1-ylmethylcarbonyl, piperidine-1-ylethylcarbonyl, N,N-diethylaminoethylcarbonyl, N,N-dimethylaminopropylcarbonyl, 2-pyridylcarbonyl, tetrahydropyrane-4-yl, morpholine-4-ylethyl, N,N-diethylaminoethyl, tert.-butyl; or R_1 and R_2 in common with nitrogen atom to which they are bound form 4-ethylpiperazine-1-yl, pyrrolidine-1-yl, 4-methylpiperazine-1-yl, piperidine-1-yl, morpholine-4-yl, 3,5-dimethylpiperazine-1-yl; R_3 is chosen from 3-chloro-4-fluorophenyl, phenyl, 4-benzyloxyphenyl, 3-hydroxy-4-methylphenyl, 3-hydroxy-4-methoxyphenyl, 4-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 2-chlorophenyl, 2,5-dichlorophenyl, 3-methoxyphenyl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, 6-methoxypyridine-3-yl, 2-methoxypyridine-4-yl, pyridine-2(1H)-one-5-yl, pyridine-2(1H)-one-4-yl, 3-methoxyphenyl, 3-methylphenyl, pyridine-2(1H)-one-4-yl; G means $-CH_2-$; Q means $-NH-$; X absents or means $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-$ under condition that if X absents then R_3 is bound by ring carbon atom. Also, invention relates to variants of methods for synthesis of compounds of the formula

(I), preparing a pharmaceutical composition and using compounds proposed.

EFFECT: valuable medicinal and biochemical properties of compounds and pharmaceutical

composition, improved method for synthesis and preparing.

13 cl, 147 ex

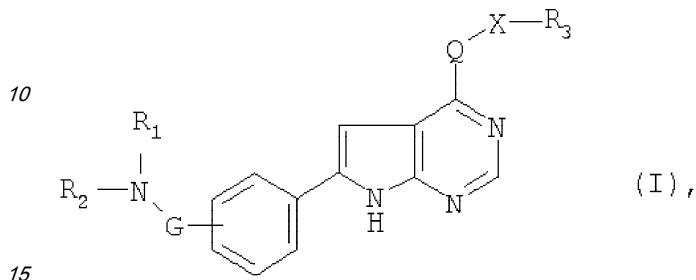
R U 2 3 1 8 8 2 6 C 2

R U 2 3 1 8 8 2 6 C 2

Изобретение относится к производным 7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина и к способам их получения, к фармацевтическим композициям, включающим такие производные, и к применению таких производных самостоятельно или в сочетании с одним или несколькими другими фармацевтически активными соединениями, при приготовлении

5 фармацевтических композиций для лечения преимущественно пролиферативного заболевания, такого как опухоль.

Изобретение относится к производным 7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина формулы I



в которой R_1 и R_2 каждый независимо друг от друга обозначает водородный атом, незамещенный или замещенный алкил или циклоалкил, гетероциклический радикал, связанный посредством кольцевого углеродного атома, или радикал формулы $R_4-Y-(C=Z)-$, в которой R_4 обозначает незамещенную, моно- или дизамещенную аминогруппу или

20 гетероциклический радикал, Y либо отсутствует, либо обозначает (низш.)алкил, а Z обозначает атом кислорода, серы или иминогруппу, при условии, что R_1 и R_2 оба не обозначают водородный атом; или

R_1 и R_2 совместно с атомом азота, с которым они соединены, образуют гетероциклический радикал;

25 R_3 обозначает гетероциклический радикал или незамещенный или замещенный ароматический радикал;

G обозначает C_1 - C_7 алкилен, $-C(=O)-$ или C_1 - C_6 алкилен- $C(=O)-$, у которого карбонильная группа связана с остатком NR_1R_2 ;

30 Q обозначает $-NH-$ или $-O-$ при условии, что Q обозначает $-O-$, если G обозначает $-C(=O)-$ или C_1 - C_6 алкилен- $C(=O)-$; а

X либо отсутствует, либо обозначает C_1 - C_7 алкилен при условии, что если X отсутствует, гетероциклический радикал R_3 связан посредством кольцевого углеродного атома; или солям указанных соединений.

Использованные в настоящем описании выше и ниже общие понятия в

35 предпочтительном варианте в контексте настоящего описания во всех случаях, если не указано иное, имеют следующие значения.

Когда при упоминании соединений, солей и т.п. использована форма множественного числа, подразумевается также одно соединение, соль или т.п.

40 Когда упоминаются соединения формулы I, это означает, что при этом охватываются также таутомеры таких соединений формулы I. Так, в частности, таутомерия свойственна, например, соединениям формулы I, которые содержат 2-гидроксипиридильный радикал (см., например, радикал R_3 приведенных ниже примеров со 115 по 120). В таких соединениях 2-гидроксипиридильный радикал может также содержаться как пирид-2(1H)-онил.

45 Асимметрические углеродные атомы соединения формулы I, которые необязательно содержатся, могут находиться в (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации, предпочтительно в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители при двойной связи или в кольце могут находиться в цис- (т.е. Z-) или транс- (т.е. E-) форме. Таким образом, соединения могут находиться в виде смесей изомеров или, что предпочтительно, в виде чистых

50 изомеров.

Предпочтительный алкил содержит до 20 углеродных атомов, а в наиболее предпочтительном варианте представляет собой (низш.)алкил.

Префиксом "низш." обозначен радикал, содержащий до и включительно максимум 7,

преимущественно до и включительно максимум 4, углеродных атома, причем радикалы, о которых идет речь, являются либо неразветвленными, либо разветвленными с одной или несколькими боковыми группами.

Низший алкил, соответственно (низш.)алкил, представляет собой, например, метил, 5 этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил или н-гептил.

Каждый из алкилов R_1 и R_2 независимо друг от друга в предпочтительном варианте представляет собой метил, этил, изопропил или трет-бутил, преимущественно метил или этил.

10 В предпочтительном варианте (низш.)алкил Y представляет собой метил, этил или пропил.

(Низш.)алкокси представляет собой, например, этокси или метокси, преимущественно метокси.

В предпочтительном варианте замещенный алкил представляет собой (низш.)алкил, как 15 он описан выше, у которого может содержаться один или несколько, предпочтительно один заместитель, такой как amino-, N-(низш.)алкиламино-, N,N-ди(низш.)алкиламино-, N-(низш.)алканоиламино-, N,N-ди(низш.)алканоиламиногруппа, гидроксил, (низш.)алкокси, (низш.)алканоил, (низш.)алканоилокси, циано-, нитрогруппа, карбокси, (низш.)алкоксикарбонил, карбамоил, N-(низш.)алкилкарбамоил, N,N- 20 ди(низш.)алкилкарбамоил, амидиновая группа, гуанидино, уреидо, меркаптогруппа, (низш.)алкилтио, атом галогена и гетероциклический радикал.

Замещенные алкилы R_1 и R_2 в предпочтительном варианте независимо друг от друга представляют собой гидроксид(низш.)алкил, N,N-ди(низш.)алкиламино(низш.)алкил или морфолинил(низш.)алкил.

25 Предпочтительный незамещенный или замещенный циклоалкил R_1 или R_2 содержит от 3 до 20 углеродных атомов и представляет собой преимущественно незамещенный или также замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, заместители которого выбирают, например, из незамещенного или замещенного (низш.)алкила, amino-, N-(низш.)алкиламино-, N,N-ди(низш.)алкиламино-, N-(низш.)алканоиламино-, N,N-ди(низш.)алканоиламиногруппы, 30 гидроксид, (низш.)алкокси, (низш.)алканоила, (низш.)алканоилокси, циано-, нитрогруппы, карбокси, (низш.)алкоксикарбонила, карбамоила, N-(низш.)алкилкарбамоила, N,N-ди(низш.)алкилкарбамоила, амидиновой группы, гуанидино, уреидо, меркапто, (низш.)алкилтио, атома галогена, или гетероциклический радикал.

Моно- или дизамещенная аминогруппа представляет собой аминогруппу, замещенную 35 одним или двумя радикалами, выбранными независимо друг от друга, например, из незамещенного или замещенного (низш.)алкила.

Предпочтительная дизамещенная аминогруппа R_4 представляет собой N,N-ди(низш.)алкиламиногруппу, преимущественно N,N-диметиламино- или N,N-диэтиламиногруппу.

40 Гетероциклический радикал содержит преимущественно до 20 углеродных атомов и в предпочтительном варианте представляет собой насыщенный или ненасыщенный моноциклический радикал, содержащий от 4 до 8 кольцевых членов и от 1 до 3 гетероатомов, которые в предпочтительном варианте выбраны из атомов азота, кислорода и серы, или би- или трициклический радикал, в котором, например, один или два 45 карбоциклических радикала, таких как, например, бензольные радикалы, аннелированы (конденсированы) с упомянутым моноциклическим радикалом. Если гетероциклический радикал содержит конденсированный карбоциклический радикал, тогда этот гетероциклический радикал может также быть присоединенным к оставшейся части молекулы формулы I посредством кольцевого атома конденсированного карбоциклического 50 радикала. Такой гетероциклический радикал (включая конденсированный карбоциклический радикал (радикалы), если он присутствует) необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, радикалами, такими как, например, незамещенный или замещенный (низш.)алкил, amino-, N-(низш.)алкиламино-, N,N-

ди(низш.)алкиламино-, N-(низш.)алканоиламино-, N,N-ди(низш.)алканоиламиногруппа, гидроксил, (низш.)алкокси, (низш.)алканоил, (низш.)алканоилокси, циано-, нитрогруппа, карбокси, (низш.)алкоксикарбонил, карбамоил, N-(низш.)алкилкарбамоил, N,N-ди(низш.)алкилкарбамоил, амидиновая группа, гуанидино, уреидо, меркаптогруппа, (низш.)алкилтио или атом галогена.

Наиболее предпочтительный гетероциклический радикал представляет собой пирролидинил, пиперидил, (низш.)алкилпиперазинил, ди(низш.)алкилпиперазинил, морфолинил, тетрагидропиранил, пиридил, замещенный гидроксильной группой или (низш.)алкокси, или бензодиоксолил, преимущественно пирролидинил, пиперидил, (низш.)алкилпиперазинил, ди(низш.)алкилпиперазинил или морфолинил.

Гетероциклический радикал R_1 или R_2 является таким, как представленный выше гетероциклический радикал, при условии, что он связан с остальной частью молекулы формулы I посредством кольцевого углеродного атома. В предпочтительном варианте гетероциклический радикал R_1 или R_2 представляет собой (низш.)алкилпиперазинил или, что особенно предпочтительно, тетрагидропиранил. Если один из двух радикалов R_1 и R_2 представляет собой гетероциклический радикал, другим в предпочтительном варианте является водородный атом.

Гетероциклический радикал R_3 является таким, как представленный выше гетероциклический радикал, при условии, что если X отсутствует, он связан с Q посредством кольцевого углеродного атома. В предпочтительном варианте гетероциклический радикал R_3 представляет собой бензодиоксолил, пиридил, замещенный гидроксильной группой или (низш.)алкокси, или, что особенно предпочтительно, индолил, замещенный атомом галогена и (низш.)алкилом. Если R_3 обозначает пиридил, замещенный гидроксильной группой, тогда в предпочтительном варианте гидроксильная группа присоединена к кольцевому углеродному атому, смежному с кольцевым атомом азота.

Гетероциклический радикал R_4 является таким, как приведенный выше гетероциклический радикал, и в предпочтительном варианте представляет собой пирролидинил, пиперидил, (низш.)алкилпиперазинил, морфолинил или пиридил.

Если R_1 и R_2 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклический радикал, этот гетероциклический радикал является таким, как приведенный выше гетероциклический радикал, и в предпочтительном варианте он представляет собой пирролидинил, пиперидил, (низш.)алкилпиперазинил, ди(низш.)алкилпиперазинил или морфолинил.

Незамещенный или замещенный ароматический радикал R_3 включает до 20 углеродных атомов и в каждом случае является незамещенным или замещенным, например незамещенным или замещенным фенилом.

Предпочтительный незамещенный ароматический радикал R_3 представляет собой фенил. В предпочтительном варианте замещенный ароматический радикал R_3 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, включающей незамещенный или замещенный (низш.)алкил, амино-, N-(низш.)алкиламино-, N,N-ди(низш.)алкиламино-, N-(низш.)алканоиламино-, N,N-ди(низш.)алканоиламиногруппы, гидроксил, (низш.)алкокси, (низш.)алканоил, (низш.)алканоилокси, циано-, нитрогруппы, карбокси, (низш.)алкоксикарбонил, карбамоил, N-(низш.)алкилкарбамоил, N,N-ди(низш.)алкилкарбамоил, амидиновую группу, гуанидино, уреидо, меркапто, (низш.)алкилтио и атом галогена. В наиболее предпочтительном варианте замещенный ароматический радикал R_3 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими радикалами, независимо друг от друга выбранными из группы, включающей (низш.)алкил, аминогруппу, гидроксил, (низш.)алкокси, атом галогена и бензилокси.

Атом галогена представляет собой главным образом атом фтора, хлора, брома или иода, преимущественно фтора, хлора или брома.

C_1 - C_7 алкилен может быть разветвленным или неразветвленным и представляет собой, в частности, C_1 - C_3 алкилен.

C₁-C₇алкилен G в предпочтительном варианте представляет собой C₁-C₃алкилен, наиболее предпочтительно метилен (-CH₂-).

Если G не обозначает C₁-C₇алкилен, в предпочтительном варианте он обозначает -C(=O)-.

5 C₁-C₇алкилен X в предпочтительном варианте представляет собой C₁-C₃алкилен, наиболее предпочтительно метилен (-CH₂-) или этан-1,1-диил (-CH(CH₃)-).

Q в предпочтительном варианте обозначает -NH-.

Z в предпочтительном варианте обозначает атом кислорода или серы, наиболее предпочтительно атом кислорода.

10 Соли представляют собой преимущественно фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I.

Такие соли образуются, например, в виде кислотно-аддитивных солей, предпочтительно с органическими или неорганическими кислотами, из соединений формулы I с основным атомом азота, преимущественно фармацевтически приемлемые соли.

15 В присутствии отрицательно заряженных радикалов, таких как карбокси и сульфогруппа, соли могут также образовываться с основаниями, например соли металлов или аммония, такие как соли щелочных металлов и щелочно-земельных металлов, и аммониевые соли аммиака или приемлемых органических аминов, таких как третичные моноамины.

В присутствии в одной молекуле основной группы и кислотной группы соединение 20 формулы I может также образовывать внутренние соли.

В целях выделения или очистки возможно также применение фармацевтически неприемлемых солей, например пикратов или перхлоратов. Терапевтическое применение находят только фармацевтически приемлемые соли или свободные соединения (если возникают обстоятельства, в форме фармацевтических композиций), вследствие чего они 25 предпочтительны.

Принимая во внимание близкое родство между новыми соединениями в свободной форме и в форме их солей, включая те соли, которые можно использовать в качестве промежуточных продуктов, например при очистке или идентификации новых соединений, в настоящем описании выше и в дальнейшем любую ссылку на свободные соединения 30 следует воспринимать также как ссылку на соответствующие соли как на приемлемые и целесообразные.

Соединения формулы I обладают ценными, фармакологически полезными свойствами. Так, в частности, они проявляют специфическую ингибирующую активность, что представляет интерес для фармакологии. Они особенно эффективны как ингибиторы 35 протеин-тирозин-киназы и/или (более того) как ингибиторы серин/треонин протеинкиназы; они, например, эффективно ингибируют активность тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGF-R) и активность киназы рецептора ErbB-2. Эти два рецептора протеин-тирозин-киназы совместно с представителями их семейств ErbB-3 и ErbB-4 играют ключевую роль в сигнальной трансмиссии в большом числе клеток 40 млекопитающих, включая клетки человека, преимущественно эпителиальные клетки, клетки иммунной системы и клетки центральной и периферической нервной системы. Так, например, в клетках различных типов EGF-индуцированная активация протеин-тирозин-киназы, связанной с рецептором, является предпосылкой деления клеток и, следовательно, пролиферации клеточной популяции. Особенно важно то, что 45 суперэкспрессия EGF-R (HER-1) и/или ErbB-2 (HER-2) наблюдалась в важных фракциях многих опухолей человека. Было установлено, что суперэкспрессия EGF-R, например, наблюдается в опухолях немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточной карциномы (головы и шеи), рака молочной железы, желудка, яичников, толстой кишки и простаты, а также в глиомах. Было установлено, что суперэкспрессия ErbB-2 наблюдается при 50 плоскоклеточной карциноме (головы и шеи), раке молочной железы, желудка и яичников, а также в глиомах.

В дополнение к ингибированию тирозинкиназной активности EGF-R, соединения формулы I также в различной степени ингибируют другие протеин-тирозин-киназы, которые

вовлечены в сигнальную трансмиссию, медируемую трофическими факторами, в особенности из семейства рецепторов эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) (например, KDR, Flt-1, Flt-3), но также abl киназу, преимущественно v-abl киназу из семейства Src, преимущественно c-Src, Lck и Fyn, и других представителей семейства рецептора EGF, таких как ErbB-3 (HER-3) и ErbB-4 (HER-4), CSP-1, Kit, FGF рецептор и циклинзависимые киназы CDK1 и CDK2, т.е. все те, которые играют роль в регуляции роста и трансформации в клетках млекопитающих, включая клетки человека.

Ингибирование активности тирозинкиназы EGF-R можно продемонстрировать, применяя известные методы, например используя рекомбинантный внутриклеточный домен EGF-рецептора [EGF-R ICD; см., в частности, E.McGlynn и др., *Euror. J.Biochem.* 207. 265-275 (1992)]. По сравнению с контрольными опытами без ингибитора соединения формулы I ингибируют ферментативную активность на 50% (ИК₅₀), например при концентрации от 0,0005 до 0,5 мкМ, преимущественно от 0,001 до 0,1 мкМ.

В дополнение к этому или вместо ингибирования активности тирозинкиназы EGF-R соединения формулы I также ингибируют и другие представители этого семейства рецепторов, подобных ErbB-2. Ингибирующая активность (ИК₅₀) находится в интервале концентраций приблизительно от 0,001 до 0,5 мкМ. Ингибирование ErbB-2 тирозинкиназы (HER-2) можно определить, например, аналогично методу, применяемому для EGF-R протеин-тирозин-киназы [см. C.House и др., *Euror.J.Biochem.* 140, 363-367 (1984)]. ErbB-2 киназу можно выделить и определить ее активность по известному протоколу, например в соответствии с методом T.Akiyama и др., *Science* 232, 1644 (1986).

Кроме того, соединения формулы I также эффективно ингибируют активность тирозинкиназы семейства рецепторов VEGF. Следовательно, соединения по настоящему изобретению очень эффективны как дуальные ингибиторы представителей семейства EGF-и VEGF-рецепторов. Информация об ингибировании KDR и Flt-1 и ингибировании пролиферации HUVECS, индуцированной фактором роста, содержится в работе J.Wood и др., *Cancer Res.* 60, 2178-2189 (2000). Соединения формулы I ингибируют, например, активность тирозинкиназы KDR с ИК₅₀ от примерно 1 нМ до примерно 1 мкМ, преимущественно от примерно 5 нМ до примерно 0,5 мкМ.

Действие соединений формулы I на EGF-индуцированное фосфорилирование рецептора EGF-R можно определить с помощью эпителиальных клеток линии A431 карциномы человека посредством метода ELISA, который описан U.Trinks и др., *J.Med.Chem.* 37:7. 1015-1027 (1994). В эксперименте (EGF-R ELISA) соединениям формулы I соответствуют значения ИК₅₀ приблизительно от 0,001 до 1 мкМ.

Соединения формулы I эффективно ингибируют рост EGF-R, который суперэкспрессирует клетки NCI-H596 немелкоклеточной карциномы легкого [(см., например, W.Lei, и др., *Anticancer Res.* 19(1A) 221-228 (1999)] со значениями ИК₅₀ приблизительно от 0,01 до 1 мкМ. Тот же самый интервал активности проявляют соединения формулы I, также эффективно ингибируя рост ErbB-2, суперэкспрессирующих BT474 клетки рака молочной железы человека.

Методики эксперимента были взяты из работ T.Meyer и др., *Int. J. Cancer* 43, 851 (1989). Вкратце ингибирующую активность соединений формулы I определяли следующим образом. NCI-H596 клетки (10000/лунку титрационного микропланшета) переносили в 96-луночный титрационный микропланшет. Тестируемые соединения [растворенные в диметилсульфоксиде (ДМСО)] добавляли серией концентраций (серия разбавлений) таким образом, чтобы конечная концентрация ДМСО не превышала 1 об.%. После добавления планшеты инкубировали в течение трех дней, во время которых контрольные культуры без тестируемых соединений могли претерпеть по меньшей мере три цикла клеточного деления. Рост NCI-H596 клеток определяли посредством окрашивания метиленовым синим: после инкубирования клетки фиксировали глутаральдегидом, промывали водой и окрашивали 0,05% метиленовым синим. После стадии промывки краситель элюировали 3%-ной HCl и оптическую плотность (ОП) в каждой лунке титрационного микропланшета определяли при 665 нм, используя Titertek Multiskan (фирмы Titertek, Хантсвилл,

шт.Алабама, США). Значения IK_{50} определяли с помощью компьютерной программы, используя формулу:

$$IK_{50} = [(OD_{опыт} - OD_{начал.}) / (OD_{контрол.} - OD_{начал.})] \times 100$$

В этих экспериментах значение IK_{50} задают как такую концентрацию тестируемого соединения, при которой количество клеток уменьшается на 50% в сравнении с полученным в контрольных опытах, без ингибитора. Соединения формулы I проявляют ингибирующую активность со значением IK_{50} в интервале от приблизительно 0,01 до 1 мкМ.

Соединения формулы I ингибируют также рост опухолевых клеток *in vivo*, как показано, например, в опыте, описанном ниже. Такие опыты основаны на ингибировании роста клеток плоскоклеточного рака легкого человека линии NCI-H596 [ATCC HTB 178; American Type Culture Collection, Rockville, Maryland, USA; см. Santon, J.B., и др., Cancer Reserch 46, 4701-4705 (1986) и Ozawa, S., и др., Int. J. Cancer 40, 706-710 (1987)], которые трансплантировали самке голдой мыши BALB/c (фирма Bomholtgard, Дания). Эта карцинома вызывает рост, который коррелирует со степенью экспрессии EGF-R. Опухоли прививали после подкожной (п/к) инъекции клеток [минимальное количество клеток 2×10^6 в 100 мкл фосфатно-буферного физиологического раствора (PBS) или среды] животному-носителю (4-8 особей). Инъекции делали п/к в левый бок животного посредине между головой и хвостом. Образующиеся опухоли до начала лечения серийно проводили минимум через три последовательные трансплантации. В течение этого времени скорость роста опухоли стабилизировалась. Опухоли не перевивали более 12 раз. Для терапевтических экспериментов фрагменты опухолей приблизительно по 25 мг трансплантировали п/к в левый бок животных, используя иглу троакар номера 13 и анестезию Forene® (фирмы Abbott, Швейцария). Рост опухоли и массу тела измеряли дважды в неделю. Во всех случаях лечение начинали, когда опухоль достигала объема от 100 до 250 мм. Объем опухоли рассчитывали, используя известную формулу: $длина \times диаметр^2 \times \pi / 6$ [см-Evans, B.D., и др., Brit. J. Cancer 45, 466-8 (1982)]. Противоопухолевую активность выражали как T/C% (среднее увеличение объема опухоли пролеченного животного, деленное на среднее увеличение объема опухоли контрольного животного, умноженное на 100%). При дозе от 3 до 100 мг/кг действующего компонента было установлено, что, например, для различных вариантов ингибирования опухолевого роста значение T/C% было меньше 50.

Соединения формулы I могут ингибировать и другие протеин-тирозин-киназы, которые вовлекаются в сигнальную трансмиссию, индуцированную трофическими факторами, например *abl* киназу, преимущественно такую как *v-abl* киназа (IK_{50} , например, от 0,01 до 5 мкМ), киназы из семейства *src* киназ, такую как преимущественно *c-src* киназа (IK_{50} , например, от 0,1 до 10 мкМ) и серин/треонин киназы, например протеинкиназу C, т.е. все, которые участвуют в регуляции роста и перерождения в клетках млекопитающих, включая клетки человека.

Вышеупомянутое ингибирование *v-abl* тирозинкиназы определяют по методам N.Lydon и др., Oncogene Research 5., 161-173 (1990) и J.F.Geissler и др., Cancer Research 52. 4492-4498 (1992). В этих методах в качестве субстратов использовали [Val^5]-ангиотензин II и [γ - ^{32}P]-АТР.

Следовательно, соединения формулы I, которые ингибируют активность тирозинкиназы EGF-R или других упомянутых тирозинкиназ, могут быть использованы, например, при лечении доброкачественных и злокачественных опухолей. Соединения формулы I также, например, способны одновременно ингибировать рост опухолей с разрегулированной активностью EGF-R и/или ErbB-2, равно как и ингибировать васкуляризацию твердых опухолей, запускаемую VEGF. Эта комбинированная активность приводит к улучшенному противоопухолевому эффекту (см. также WO 02/41882). Более того, применение дуального ингибитора понижает риск взаимного влияния различных лекарств и, кроме того, снижает общую лекарственную нагрузку по сравнению с комбинированной терапией. Соединения формулы I способны замедлить рост опухоли или влиять на регрессию опухоли и

предотвратить образование метастаз и рост микрометастаз. Они могут быть использованы преимущественно в случае эпидермальной гиперпролиферации (псориаз), при лечении неоплазии эпителиального характера, например карциномы молочной железы, и при лейкемии. Кроме того, соединения формулы I могут быть использованы при лечении таких

5 болезней иммунной системы, в которых участвуют несколько или, в частности, отдельные протеин-тирозин-киназы, и/или (более того) серин/треонин протеинкиназы; соединения формулы I можно также применять для лечения таких заболеваний центральной или периферической нервной системы, при которых несколько или, в частности, одна протеин-тирозин-киназа (протеин-тирозин-киназы) и/или (более того) серин/треонин-протеин-

10 киназа (протеинкиназы) вовлекаются в процесс сигнальной трансмиссии.

В общем объектом настоящего изобретения является также применение соединений формулы I для ингибирования упомянутых протеинкиназ, в частности их применение для дуального ингибирования представителей семейства EGF- и VEGF-рецепторов.

Соединения в соответствии с изобретением можно использовать либо индивидуально,

15 либо в сочетании с другими фармакологически активными соединениями, например совместно с ингибиторами ферментов синтеза полиамина, ингибиторами протеинкиназы C, ингибиторами других тирозинкиназ, цитокинами, отрицательными регуляторами роста, например TGF- β или IFN- β , ингибиторами ароматаз, антиэстрогенами и/или цитостатическими лекарственными средствами.

Что касается групп предпочтительных соединений формулы I, упомянутых в настоящем описании в дальнейшем, то определения заместителей из общих определений, упомянутых в настоящем описании выше, вполне могут быть использованы, например, для замены более общих определений более конкретными определениями или преимущественно определениями, которые характеризуются как предпочтительные.

Предпочтение отдают соединению формулы I, в которой R₁ и R₂ каждый независимо друг от друга обозначает водородный атом, незамещенный или замещенный алкил или циклоалкил, гетероциклический радикал, связанный посредством кольцевого углеродного атома, или радикал формулы R₄-Y-(C=Z)-, в которой R₄ обозначает незамещенную, моно- или дизамещенную аминогруппу или гетероциклический радикал, Y либо отсутствует, либо

25 обозначает (низш.)алкил, а Z обозначает атом кислорода или серы или иминогруппу, при условии, что R₁ и R₂ оба не обозначают водородный атом; или

R₁ и R₂ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклический радикал;

R₃ обозначает гетероциклический радикал или незамещенный или замещенный

35 ароматический радикал;

G обозначает C₁-C₇алкилен;

Q обозначает -NH- или -O-; а

X либо отсутствует, либо обозначает C₁-C₇алкилен при условии, что если X отсутствует, гетероциклический радикал R₃ связан посредством кольцевого углеродного

40 атома; или его соли.

Предпочтение, кроме того, отдают соединению формулы I, в которой

R₁ и R₂ каждый независимо друг от друга обозначает водородный атом, незамещенный или замещенный алкил или циклоалкил, гетероциклический радикал, связанный посредством кольцевого углеродного атома, или радикал формулы R₄-Y-(C=Z)-, в

45 которой R₄ обозначает незамещенную, моно- или дизамещенную аминогруппу или гетероциклический радикал, Y либо отсутствует, либо обозначает (низш.)алкил, а Z обозначает атом кислорода, серы или иминогруппу, при условии, что R₁ и R₂ оба не обозначают водородный атом; или

R₁ и R₂ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют

50 гетероциклический радикал;

R₃ обозначает гетероциклический радикал или незамещенный или замещенный ароматический радикал;

G обозначает C₁-C₇алкилен;

Q обозначает -NH-; а

X либо отсутствует, либо обозначает C₁-C₇алкилен при условии, что если X отсутствует, гетероциклический радикал R₃ связан посредством кольцевого углеродного атома; или его соли.

5 Особое предпочтение отдают соединению формулы I, в которой

R₁ и R₂ каждый независимо друг от друга обозначает водородный атом, незамещенный или замещенный (низш.)алкил или C₃-C₆циклоалкил, гетероциклический радикал, связанный посредством кольцевого углеродного атома и содержащий до 20 углеродных атомов, или радикал формулы R₄-Y-(C=Z)-, в которой R₄ обозначает незамещенную, моно-
10 или дизамещенную аминогруппу или гетероциклический радикал, содержащий до 20 углеродных атомов, Y либо отсутствует, либо обозначает (низш.)алкил, а Z обозначает атом кислорода, при условии, что R₁ и R₂ оба не обозначают водородный атом; или

R₁ и R₂ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклический радикал, содержащий до 20 углеродных атомов;

15 R₃ обозначает гетероциклический радикал, содержащий до 20 углеродных атомов, или незамещенный или замещенный ароматический радикал, содержащий до 20 углеродных атомов;

G обозначает C₁-C₃алкилен;

Q обозначает -NH-; а

20 X либо отсутствует, либо обозначает C₁-C₃алкилен при условии, что если X отсутствует, гетероциклический радикал R₃ связан посредством кольцевого углеродного атома; или его соли.

Особое предпочтение, кроме того, отдают соединению формулы I, в которой

R₁ и R₂ каждый независимо друг от друга обозначает водородный атом, (низш.)алкил, гидроксизамещенный алкил, N,N-ди(низш.)алкиламино(низш.)алкил, морфолинил(низш.)алкил, тетрагидропиранил или радикал формулы R₄-Y-(C=Z)-, в которой R₄ обозначает ди(низш.)алкиламиногруппу, пирролидинил, пиперидил, (низш.)алкилпиперазинил, морфолинил или пиридил, Y либо отсутствует, либо обозначает (низш.)алкил, а Z обозначает атом кислорода, при условии, что R₁ и R₂ оба не обозначают водородный атом;
30 или

R₁ и R₂ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал, выбранный из ряда, включающего пирролидинил, пиперидил, (низш.)алкилпиперазинил, ди(низш.)алкилпиперазинил и морфолинил;

R₃ обозначает фенил, бензодиоксолил, пиридил, замещенный гидроксильной группой или (низш.)алкокси, индолил, замещенный атомом галогена и (низш.)алкилом, или фенил, замещенный одним или несколькими радикалами, независимо друг от друга выбранными из группы, включающей (низш.)алкил, гидроксил, (низш.)алкокси, атом галогена и бензилокси;

G обозначает -CH₂- или -C(=O)-;

40 Q обозначает -NH- или -O- при условии, что если G обозначает -C(=O)-, Q обозначает -O-; а

X либо отсутствует, либо обозначает -CH₂- или -CH(CH₃)- при условии, что если X отсутствует, замещенный пиридил или индолил R₃ связан посредством кольцевого углеродного атома; или его соли.

45 Далее, особое предпочтение также отдают соединению формулы I, в которой

R₁ и R₂ каждый независимо друг от друга обозначает водородный атом, (низш.)алкил, гидроксизамещенный алкил или радикал формулы R₄-Y-(C=Z)-, в которой R₄ обозначает ди(низш.)алкиламиногруппу, пирролидинил, пиперидил, (низш.)алкилпиперазинил, морфолинил или пиридил, Y либо отсутствует, либо обозначает (низш.)алкил, а Z обозначает атом кислорода, при условии, что R₁ и R₂ оба не обозначают водородный атом;
50 или

R₁ и R₂ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал, выбранный из ряда, включающего пирролидинил, пиперидил, (низш.)алкилпиперазинил,

ди(низш.)алкилпиперазинил и морфолинил;

R_3 обозначает фенил, бензодиоксолил, пиридил, замещенный гидроксилом или (низш.)алкокси, или фенил, замещенный одним или несколькими радикалами, независимо друг от друга выбранными из группы, включающей (низш.)алкил, гидроксил,

5 (низш.)алкокси, атом галогена и бензилокси;

G обозначает $-CH_2-$;

Q обозначает $-NH-$; а

X либо отсутствует, либо обозначает $-CH_2-$ или $-CH(CH_3)-$ при условии, что если X отсутствует, замещенный пиридил R_3 связан посредством кольцевого углеродного атома;

10 или его соли.

Особое предпочтение отдают также соединению формулы I, в которой C_1 - C_7 алкилен G присоединен к фенильному кольцу в положении 3 или 4, наиболее предпочтительно в положении 4.

Особенно большое предпочтение, кроме того, отдают соединению формулы I,

15 упомянутому в приведенных ниже примерах, или его соли, преимущественно фармацевтически приемлемой соли.

Также наиболее предпочтительны соединения формулы I, которые в соответствии с выше описанными опытами по ингибированию тирозинкиназы ингибируют HER-1, HER-2 и KDR со значением IK_{50} меньше 300 нМ, более предпочтительно, меньше 100 нМ.

20 Кроме того, особенно предпочтительны соединения формулы I, которые ингибируют активность тирозинкиназы по крайней мере одного из представителей семейства EGF-рецептора совместно с по меньшей мере одним представителем из семейства VEGF-рецептора (дуальное ингибирование представителей семейств EOPи VEGF-рецепторов) со значением IK_{50} в интервале от 0,5 нМ до 0,5 мкМ, преимущественно в интервале от 1 до 300 нМ. Эти данные основаны на вышеописанных опытах по ингибированию тирозинкиназы.

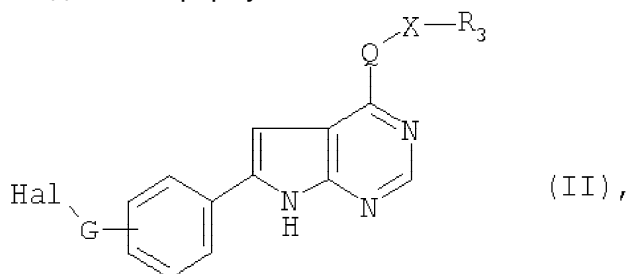
Далее, особенно предпочтительны также соединения формулы I, в которой G обозначает C_1 - C_7 алкилен, поскольку аминогруппа таких соединений позволяет получать фармацевтически приемлемые соли этих соединений, что обычно приводит к достижению

30 повышенной растворимости и к улучшению физико-химических свойств.

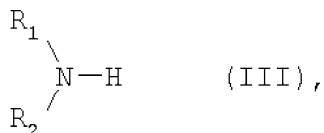
Соединения формулы I или их соли получают в соответствии со способами, которые известны (см. также EP 682027, WO 97/02266, WO 97/27199 и WO 98/07726), хотя ранее они не были описаны как применяемые при получении соединений формулы I, преимущественно следующим образом:

35 а) для получения соединения формулы I, в которой G обозначает C_1 - C_7 алкилен и в которой каждый из R_1 и R_2 независимо друг от друга обозначает водородный атом, незамещенный или замещенный алкил или циклоалкил, или гетероциклический радикал, связанный посредством кольцевого углеродного атома, при условии, что R_1 и R_2 оба не обозначают водородный атом, или в которой R_1 и R_2 совместно с атомом азота, к

40 которому они присоединены, образуют гетероциклический радикал, проводят реакцию соединения формулы II

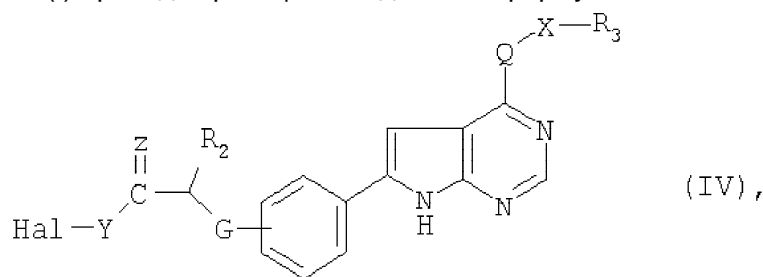


50 в которой Hal обозначает атом галогена, G обозначает C_1 - C_7 алкилен, а R_3 , Q и X имеют такие же значения, как указанные для соединений формулы I, с соединением формулы III



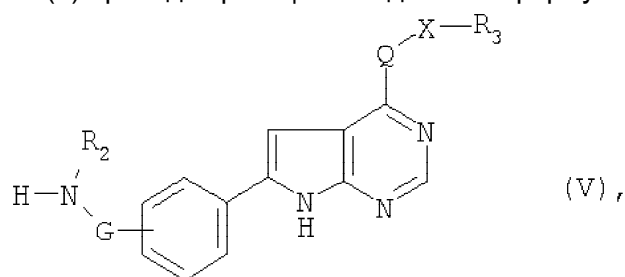
в которой каждый из R₁ и R₂ независимо друг от друга обозначает водородный атом, незамещенный или замещенный алкил или циклоалкил, или гетероциклический радикал, связанный посредством кольцевого углеродного атома, при условии, что R₁ и R₂ оба не обозначают водородный атом, или в которой R₁ и R₂ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклический радикал;

б) для получения соединения формулы I, в которой G обозначает C₁-C₇алкилен и в которой R₁ обозначает радикал формулы R₄-Y-(C=Z)-, в которой R₄ обозначает незамещенную, моно- или дизамещенную аминогруппу или гетероциклический радикал, Y либо отсутствует, либо обозначает (низш.)алкил, а Z обозначает атом кислорода или серы, (I) проводят реакцию соединения формулы IV

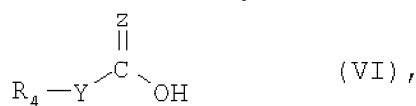


в которой Hal обозначает атом галогена, G обозначает C₁-C₇алкилен, Z обозначает атом кислорода, а остальные заместители и символы имеют такие же значения, как указанные для соединений формулы I по п.1, с соединением формулы R₄-H, в которой R₄ обозначает незамещенную, моно- или дизамещенную аминогруппу или гетероциклический радикал, содержащий по меньшей мере один азотный кольцевой атом, где гетероциклический радикал присоединен к водородному атому соединения R₄-H посредством азотного кольцевого атома, или

(II) проводят реакцию соединения формулы V



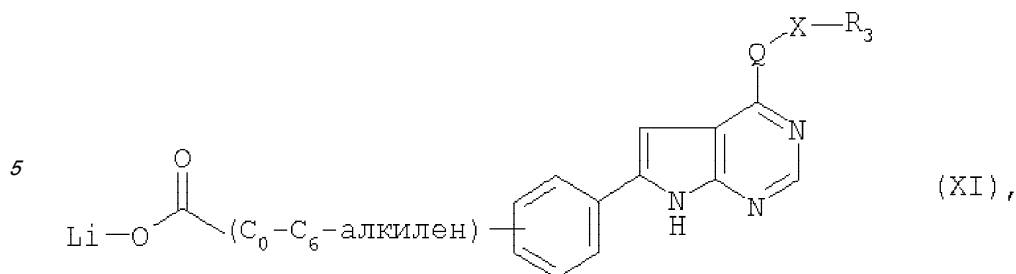
в которой G обозначает C₁-C₇алкилен, а остальные заместители и символы имеют такие же значения, как указанные для соединений формулы I, с соединением формулы VI



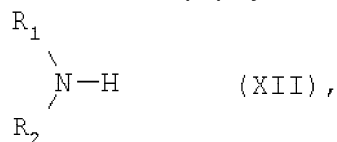
в которой R_4 и Y имеют такие же значения, как приведенные выше для формулы I, а Z обозначает атом кислорода.

посредством чего соединение формулы I, которое образуется в результате осуществления способа б) (I) или (II), необязательно превращают в соответствующее соединение, у которого Z обозначает атом серы;

в) для получения соединения формулы I, в которой G обозначает -C(=O)- или C₁-C₆алкилен-C(=O)-, где карбонильная группа связана с остатком NR₁R₂, проводят реакцию соединения формулы XI



10 в которой заместители и символы имеют такие же значения, как указанные для соединений формулы I, с соединением формулы XII



15 в которой R₁ и R₂ имеют такие же значения, как указанные для соединений формулы I; или

г) для получения соединения формулы I, в которой G обозначает C₁-C₇алкилен, проводят реакцию соединения формулы I, в которой G обозначает -C(=O)- или C₁-C₆алкилен-C(=O)-, где карбонильная группа присоединена к остатку NR₁R₂, с восстановителем с получением соответствующего соединения, у которого G обозначает C₁-C₇алкилен;

20 посредством чего функциональные группы, которые содержатся в исходных соединениях при осуществлении способов от а) до г) и не должны принимать участие в реакции, находятся, если это необходимо, в защищенной форме, и защитные группы, которые содержатся, удаляют, благодаря чему упомянутые исходные соединения могут также существовать в форме солей при условии наличия солеобразующей группы и возможности протекания реакции с образованием соли;

и, если это необходимо, полученное таким образом соединение формулы I превращают в другое соединение формулы I, свободное соединение формулы I превращают в соль, полученную соль соединения формулы I превращают в свободное соединение или другую соль и/или смесь изомерных соединений формулы I разделяют на отдельные изомеры.

Описание вариантов осуществления способов

Что касается способа а), то

35 реакцию между соединением формулы II и соединением формулы III в предпочтительном варианте проводят в приемлемом инертном растворителе, преимущественно в N,N-диметилформамиде, в присутствии основания, такого как карбонат калия, при температурах от комнатной температуры (КТ) до 100°C. По другому варианту реакцию между соединением формулы II и соединением формулы III проводят в приемлемом растворителе, например в низших спиртах, таких как этанол, в присутствии, например, приемлемого катализатора, такого как NaI, предпочтительно при температуре кипения используемого растворителя. В соединении формулы II предпочтительным значением NaI является атом хлора.

Что касается способа б), то

45 (I) реакцию соединения формулы IV и соединения формулы R₄-H в предпочтительном варианте проводят в приемлемом растворителе, преимущественно в спиртах, например в низших спиртах, таких как n-бутанол, при повышенной температуре, предпочтительно вблизи температуры кипения используемого растворителя; в соединении формулы IV предпочтительным значением NaI является атом хлора;

50 (II) реакцию между соединением формулы V и соединением формулы VI в предпочтительном варианте проводят в присутствии O-(1,2-дигидро-2-оксо-1-пиридил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторбората (ТУТФ) и N,N-диизопропилэтиламина или в присутствии (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфонийгексафторбората (БОФ) и N-метилморфолина в приемлемом инертном растворителе, таком как, например, N,N-

диметилформамид, предпочтительно при КТ.

Соединение формулы I, которое образуется в результате осуществления способа б) (I) или (II), можно превращать в соответствующее соединение формулы I, в которой Z обозначает атом серы, например с применением соответствующего соединения серы, в частности проведением реакции с реактивом Лоуссона (2,4-бис(4-метоксифенил)-2,4-дитиоксо-1,2,3,4-дитиафосфетан) в галоидированном углеводороде, таком как дихлорметан, или в апротонном растворителе, таком как толуол и ксилол, при температурах от примерно 30°C до температуры кипения.

Что касается способа в), то

реакцию соединения формулы XI с соединением формулы XII в предпочтительном варианте проводят в приемлемом инертном растворителе, таком как N,N-диметилформамид, и в инертной атмосфере, например в аргоне или азоте, в присутствии диэтилцианфосфоната, предпочтительно при примерно 0°C.

Что касается способа г), то

восстановитель, используемый в способе г), в предпочтительном варианте представляет собой алюмогидрид лития или диизобутилалюмогидрид. Эту реакцию в предпочтительном варианте проводят в тех условиях, которые описаны в примере соответственно 79 или 141.

Дополнительные стадии способов

В дополнительных стадиях способов, осуществляемых, когда это требуется, содержащиеся в исходных соединениях функциональные группы, которые не должны принимать участие в реакции, могут находиться в незащищенной форме или могут быть защищены, например одной или несколькими защитными группами. В дальнейшем эти защитные группы полностью или частично удаляют в соответствии с одним из известных способов.

Защитные группы и способы, по которым их вводят и удаляют, описаны, например, в работах "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Лондон, Нью-Йорк (1973), "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, издание 4-е, том 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Штуттгарт 1974, и Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Нью-Йорк (1981). Особенностью защитных групп является то, что они могут быть легко удалены, т.е. без протекания нежелательных побочных реакций, например вследствие сольволиза, восстановления, фотолиза или, по другому варианту, в физиологических условиях.

Однако конечные продукты формулы I тоже могут содержать заместители, которые также могут быть использованы в качестве защитных групп в исходных материалах для получения других конечных продуктов формулы I. Таким образом, в объеме данного текста понятием "защитная группа" во всех случаях, если не указано иное, обозначают только легко удаляемую группу, которая не содержится в конкретном целевом конечном продукте формулы I.

Общие условия осуществления способов

Все представленные в настоящем описании стадии способов можно осуществлять в известных реакционных условиях, предпочтительно в тех условиях, которые конкретно упомянуты, в отсутствии или обычно в присутствии растворителей или разбавителей, предпочтительно тех, которые инертны в отношении используемых реагентов и способны их растворять, в отсутствии или при наличии катализаторов, агентов конденсации или нейтрализующих агентов, например ионообменников, как правило катионообменников, например в форме H, в зависимости от типа реакции и/или реагентов при пониженной, нормальной или повышенной температуре, например в интервале от -100°C до примерно 190°C, предпочтительно от примерно -80°C до примерно 150°C, в частности от -80 до -60°C, при КТ, при температуре от -20 до 40°C, при температуре от 0 до 100°C или при температуре кипения используемого растворителя, под атмосферным давлением или в закрытом сосуде, а если необходимо, то под повышенным давлением, и/или в инертной атмосфере, например в аргоне или азоте.

Объектом изобретения являются также те варианты способа, в которых начинают с

соединения, которое может быть получено на любой стадии в качестве промежуточного продукта, и осуществляют недостающие стадии или прекращают осуществление способа на любой стадии, или получают исходный материал в реакционных условиях, или используют упомянутый исходный материал в форме реакционноспособного производного или соли, или получают соединение, которое может быть получено с помощью способа в соответствии с изобретением в этих технологических условиях, после чего соединение обрабатывают *in situ*. В предпочтительном варианте начинают с тех исходных материалов, обработка которых приводит к образованию соединений, представленных в настоящем описании выше в качестве предпочтительных.

В предпочтительном варианте соединения формулы I получают в соответствии со способами и стадиями способов, указанными в примерах.

Соединения формулы I, включая их соли, могут быть также получены в форме гидратов или их кристаллы могут включать, например, растворитель, используемый для кристаллизации (находятся в форме сольватов).

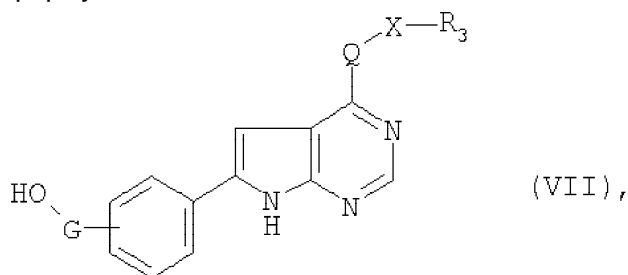
Исходные материалы

Аналогичным образом объектом настоящего изобретения являются новые исходные материалы и/или промежуточные продукты, а также способы их получения. В предпочтительном варианте используют такие исходные материалы и реакционные условия выбирают таким образом, чтобы иметь возможность получить предпочтительные соединения.

Исходные материалы, используемые в вышеописанных способах а) и б), известны, могут быть получены в соответствии с известными способами (см. также EP 682 027, WO 97/02266, WO 97/27199 и WO 98/07726) или технически доступны; их можно получить, в частности, с использованием способов, которые описаны в примерах.

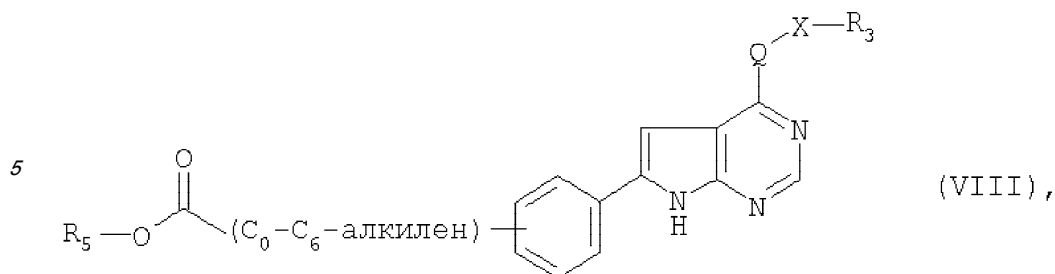
При получении исходных материалов существующие функциональные группы, которые не принимают участия в реакции, должны быть, если необходимо, защищены. Предпочтительные защитные группы, их введение и их удаление описаны выше или в примерах. Вместо соответствующих исходных материалов и промежуточных продуктов для реакции могут также быть использованы их соли при условии наличия солеобразующих групп, а также возможности реакции с солью. Когда в настоящем описании выше и в дальнейшем использовано понятие "исходные материалы", оно всегда охватывает, насколько это приемлемо и возможно, их соли.

Соединение формулы II может быть получено, например, реакцией соединения формулы VII



в которой G обозначает C₁-C₇алкилен, а R₃, Q и X имеют такие же значения, как указанные для соединений формулы I, например с тионилгалогенидом, предпочтительно с тионилхлоридом, в присутствии или отсутствии пиридина в инертном растворителе, например в толуоле или в смеси ацетонитрила и диоксана в соотношении 1:1, предпочтительно при температуре от -10 до 0°C или при КТ.

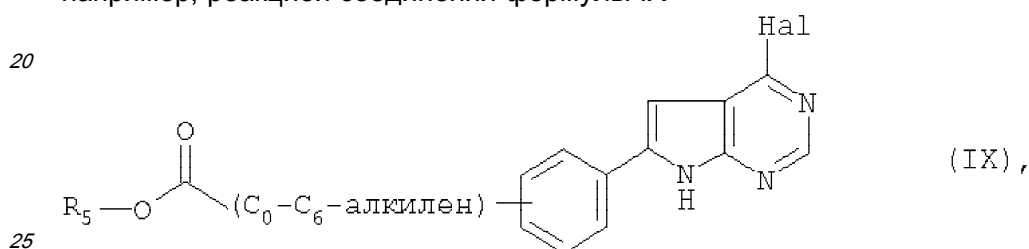
Соединение формулы VII может быть получено, например, реакцией соединения формулы VIII



10 в которой R_5 обозначает (низш.)алкил, преимущественно метил или этил, а R_3 , Q и X имеют такие же значения, как указанные для соединений формулы I, с алюмогидридом лития в инертном растворителе, преимущественно в простых эфирах, например в циклических простых эфирах, таких как тетрагидрофуран, предпочтительно при температуре кипения используемого растворителя. По другому варианту соединение формулы VII может быть получено реакцией соединения формулы VIII с

15 диизобутилалюмогидридом в инертном растворителе, например в тетрагидрофуране или в смеси дихлорметана и диоксана в соотношении 1:1, предпочтительно при КТ.

Соединение формулы VIII, в которой Q обозначает -NH-, может быть получено, например, реакцией соединения формулы IX



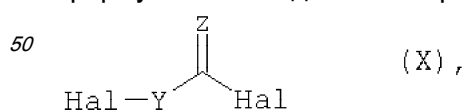
в которой Hal обозначает атом галогена, предпочтительно хлора, а R_5 имеет такие же значения, как приведенные выше для соединения формулы VIII, с соединением формулы H_2N-X-R_3 , в которой R_3 и X имеют такие же значения, как приведенные для соединения формулы I, (I) в приемлемом растворителе, таком как спирты,

30 преимущественно низшие спирты, такие как н-бутанол, предпочтительно при температуре кипения используемого растворителя, или (II) в каталитических условиях, например в соответствии с условиями реакции Бухвальда, такими как те, которые представлены в описании стадии 133.1 приведенного ниже примера 133.

Соединение формулы VIII, в которой Q обозначает -O-, может быть получено, например, реакцией соединения формулы IX, которое в предпочтительном варианте N защищено в пирролопиримидиновом остатке с соединением формулы $HO-X-R_3$, в которой R_3 и X имеют такие же значения, как указанные для соединения формулы I в приемлемом инертном растворителе, таком как N,N-диметилформамид, и в присутствии основания, такого как карбонат калия, при повышенных температурах, предпочтительно при примерно 100°C.

40 По другому варианту эфир карбоновой кислоты соединения формулы IX вначале можно восстанавливать до соответствующего спирта, например в вышеописанных условиях получения соединения формулы VII, а затем либо проводить реакцию с соединением формулы H_2N-X-R_3 , например в вышеописанных условиях получения соединения формулы VIII, в которой Q обозначает -NH-, либо проводить реакцию с соединением формулы $HO-X-R_3$, например в вышеописанных условиях получения соединения формулы VIII, в которой Q обозначает -O-.

Соединение формулы IV может быть получено, например, реакцией соединения формулы V с соединением формулы X



в которой Hal обозначает атом галогена, предпочтительно хлора, Y имеет такие же

значения, как приведенные выше для формулы I, а Z обозначает атом кислорода, в присутствии триэтиламина в инертном растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, предпочтительно при КТ.

Соединение формулы XI может быть получено, например, реакцией соединения формулы VIII с LiOH, предпочтительно в смеси диоксана и воды, при повышенных температурах, предпочтительно в тех условиях, которые представлены в описании стадии 141.4 приведенного ниже примера 141.

Остальные исходные материалы известны, могут быть получены в соответствии с известными способами или технически доступны, или, в частности, их можно получить с использованием способов, которые описаны в примерах.

Фармацевтические композиции, способы и применения

Объектом настоящего изобретения являются также фармацевтические композиции, которые в качестве действующего компонента включают соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и которые можно использовать, в частности, при лечении заболеваний, упомянутых в начале описания. Особенно предпочтительны композиции для энтерального введения, в частности назального, трансбуккального, ректального или, в частности, орального введения, и для парентерального введения, в частности внутривенного, внутримышечного или подкожного введения, теплокровным животным, в частности людям. Такие композиции включают действующий компонент самостоятельно или, что предпочтительно, совместно с фармацевтически приемлемым носителем. Доза действующего компонента зависит от заболевания, от которого предусмотрено лечение, и от вида животного, его возраста, массы и индивидуального состояния, индивидуальных фармакокинетических данных и от пути введения в организм.

Объектом настоящего изобретения являются также пролекарства на основе соединения формулы I, которые *in vivo* превращаются в соединение формулы I. Таким образом, любую ссылку на соединение формулы I следует также понимать как ссылку на соответствующие пролекарства на основе соединения формулы I как на приемлемые и целесообразные.

Объектом изобретения являются также соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли как таковые или в форме фармацевтической композиции, предусмотренной для применения в способе профилактической обработки или преимущественно терапевтического лечения организма человека или животного, способ их получения (преимущественно в форме композиций для лечения опухолей) и способ лечения пролиферативных заболеваний, главным образом опухолевых заболеваний, преимущественно тех, которые упомянуты выше.

Объектом изобретения являются также способы и применение соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей при приготовлении фармацевтических композиций, которые в качестве действующего компонента (действующего вещества) включают соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли.

При необходимости упомянутые фармацевтические композиции могут также включать другие действующие компоненты, например цитостатические, и/или могут быть использованы в сочетании с известными терапевтическими способами, например при введении гормональных лекарственных средств или облучении.

Предпочтение отдают фармацевтической композиции, которая приемлема для введения в организм теплокровным животным, преимущественно людям или имеющим промышленную ценность млекопитающим, страдающим болезнями, которые чувствительны к ингибированию протеин-тирозин-киназы, преимущественно к дуальному ингибированию представителей семейств EGF- и VEGF-рецепторов, преимущественно опухолевыми заболеваниями, включающей эффективное количество соединения формулы I для ингибирования протеин-тирозин-киназы, особенно для дуального ингибирования представителей семейств EGF- и VEGF-рецепторов, или его фармацевтически приемлемой соли совместно по крайней мере с одним фармацевтически приемлемым носителем.

Подобным же образом предпочтительна фармацевтическая композиция для профилактической обработки или преимущественно терапевтического лечения от

относящихся к опухолевым и другим пролиферативным заболеваниям теплокровного животного, преимущественно человека или имеющего промышленную ценность млекопитающего, которому требуется такое лечение, в особенности страдающего таким заболеванием, включающая в качестве действующего компонента в количестве, которое

5 является профилактически или преимущественно терапевтически эффективным при упомянутых заболеваниях, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

Фармацевтические композиции включают от приблизительно 1 до приблизительно 95% действующего компонента, причем препараты для введения в дозах на один прием в

10 предпочтительном варианте включают от приблизительно 20 до приблизительно 90% действующего компонента, а препараты, отличные от препаратов типа в дозах на один прием, в предпочтительном варианте включают от приблизительно 5 до приблизительно 20% действующего компонента. Препаратами в дозах на один прием являются, например, таблетки с покрытием и без покрытия, ампулы, пузырьки, суппозитории или капсулы.

15 Примерами служат капсулы, содержащие от примерно 0,05 до примерно 1,0 г действующего вещества.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению готовят по методам, которые известны, например по обычным методам смешения, гранулирования, нанесения покрытия, растворения или лиофилизации.

20 Аналогичным образом объектом изобретения является способ или метод лечения одного из патологических состояний, упомянутых в настоящем описании выше, преимущественно заболевания, которое чувствительно к ингибированию протеин-тирозинкиназы, преимущественно дуального ингибированию представителей семейства рецепторов EGF- и VEGF, преимущественно относящегося к соответствующим опухолевым

25 заболеваниям. Соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить в организм как таковые или в форме фармацевтических композиций с профилактическими или терапевтическими целями, предпочтительно в количестве, эффективном при упомянутых заболеваниях, теплокровным животным, например человеку, которому требуется такое лечение, причем эти соединения используют преимущественно в

30 форме фармацевтических композиций. В случае индивидуума, масса тела которого составляет примерно 70 кг, ежедневно вводимая доза соединения по настоящему изобретению равна от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 г, предпочтительно от приблизительно 0,5 до приблизительно 2 г.

Объектом настоящего изобретения является также, в частности, применение

35 соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, преимущественно соединения формулы I, которое, как сказано, является предпочтительным, или его фармацевтически приемлемой соли самостоятельно или в форме фармацевтической композиции с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем, с целью терапевтической, а также профилактической помощи при одном или нескольких

40 заболеваниях, упомянутых в настоящем описании выше, предпочтительно при заболевании, которое чувствительно к ингибированию протеин-тирозинкиназы, преимущественно дуального ингибирования представителей семейства рецепторов EGF- и VEGF, преимущественно относящегося к опухолевым заболеваниям, если, в частности, упомянутое заболевание чувствительно к ингибированию протеин-тирозинкиназы,

45 преимущественно дуальному ингибированию представителей семейства рецепторов EGF- и VEGF.

Объектом настоящего изобретения является также, в частности, применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, преимущественно

50 соединения формулы I, которое, как сказано, является предпочтительным, или его фармацевтически приемлемой соли при приготовлении фармацевтической композиции с целью терапевтической, а также профилактической помощи при одном или нескольких заболеваниях, упомянутых в настоящем описании выше, преимущественно относящегося к опухолевым заболеваниям, если, в частности, упомянутое заболевание чувствительно к

ингибированию протеин-тирозин-киназы, преимущественно дуальному ингибированию представителей семейства рецепторов EGF- и VEGF.

Соединения формулы I могут быть также эффективно использованы в сочетании с другими антипролиферативными средствами. Такие антипролиферативные средства включают, хотя ими их список не ограничен, ингибиторы ароматаз, антиэстрогены, ингибиторы топоизомеразы I, ингибиторы топоизомеразы II, средства воздействия на микротрубочки, алкилирующие агенты, ингибиторы диацетилазы гистона, ингибиторы фарнезилтрансферазы, ингибиторы COX-2, MMP ингибиторы, ингибиторы mTOR, антибластомные антиметаболиты, соединения платина, соединения, понижающие активность протеинкиназы, и кроме того, антиангиогенные соединения, агонисты гонадорелина, антиандрогены, бенгамиды, бисфосфонаты, антипролиферативные антитела и темозоломид (TEMODAL®).

Понятие "ингибиторы ароматазы" в том смысле, в котором оно использовано в настоящем описании, относится к соединениям, которые ингибируют продуцирование эстрогена, т.е. превращение субстратов андростенедиона и тестостерона соответственно в эстрон и эстрадиол. Это понятие охватывает, хотя ими их список не ограничен, стероиды, преимущественно экзестан и форместан, в частности нестероиды, преимущественно аминоглутетимид, ворозол, фадрозол, анастрозол, в наибольшей мере летрозол. Экзестан может быть введен, например, в том виде, в котором он поступает в продажу, в частности под товарным знаком AROMASIN™. Форместан может быть введен, например, в том виде, в котором он поступает в продажу, в частности под товарным знаком LENTARON™. Фадрозол может быть введен, например, в том виде, в котором он поступает в продажу, в частности под товарным знаком AFEMA™. Анастрозол можно вводить, например, в том виде, в котором он поступает в продажу, в частности под товарным знаком ARIMIDEX. Летрозол может быть введен, например, в том виде, в котором он поступает в продажу, в частности под товарным знаком FEMARA™ или FEMAR™. Аминоглутетимид может быть введен, например, в том виде, в котором он поступает в продажу, в частности под товарным знаком ORIMETEN™.

Сочетание по изобретению, включающее противоопухолевое средство, которое является ингибитором ароматазы, может быть, в частности, полезно при лечении рака груди позитивным рецептором гормона.

Понятие "антиэстрогены" в том смысле, в котором оно использовано в настоящем описании, относится к соединениям, которые конкурируют с влиянием эстрогена на уровне рецептора эстрогена. Это понятие охватывает, хотя ими их список не ограничен, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и ралоксифенгидрохлорид. Тамоксифен может быть введен, например, в том виде, в котором он поступает в продажу, в частности под товарным знаком NOLVADEX™. Ралоксифенгидрохлорид можно вводить, например, в том виде, в котором он поступает на рынок, в частности под товарным знаком EVISTA™. Фулвестрант может быть приготовлен так, как изложено в US 4659516, или он может быть введен, например, в том виде, в котором он поступает на рынок, в частности под товарным знаком FASLODEX™.

Понятие "ингибиторы топоизомеразы I" в том смысле, в котором оно использовано в настоящем описании, охватывает, хотя ими их список не ограничен, топотекан, иринотекан, 9-нитрокамπτотецин и макромолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148 (соединение A1 в WO 99/17804). Иринотекан может быть введен, например, в том виде, в котором он поступает на рынок, в частности под товарным знаком CAMPTOSAR™. Топотекан можно вводить, например, в том виде, в котором он поступает в продажу, в частности под товарным знаком Hycamtin™.

Понятие "ингибиторы топоизомеразы II" в том смысле, в котором оно использовано в настоящем описании, охватывает, хотя ими их список не ограничен, доксорубицинантрациклины (включая липосомальную композицию, например CAELYX™), эпирубицин, идарубицин и неморубицин, митоксантрон- и лозоксантронантрахиноны,

этопозид- и тенипозидподофиллотоксины. Этопозид может быть введен, например, в том виде, в котором он поступает на рынок, в частности под товарным знаком ETOPOPHOS™. Тенипозид может быть введен, например, в том виде, в котором он поступает на рынок, в частности под товарным знаком VM 26-BRISTOL™. Доксорубицин можно вводить, например, в том виде, в котором он поступает на рынок, в частности под товарным знаком ADRIBLASTIN™. Эпирубицин может быть введен, например, в том виде, в котором он поступает на рынок, в частности под товарным знаком FARMORUBICIN™. Идарубицин можно вводить, например, в том виде, в котором он поступает на рынок, в частности под товарным знаком ZAVEDOS™. Митоксантрон может быть введен, например, в том виде, в котором он поступает на рынок, в частности под товарным знаком NOVANTRON™.

Понятие "средства воздействия на микротрубочки" относится к стабилизирующим и дестабилизирующим микротрубочки средствам, охватывающим, хотя ими их список не ограничен, паклитаксел- и досетакселтаксаны, винкаалкалоиды, например винбластин, в частности винбластинсульфат, винкристин, в частности винкристинсульфат, и винорелбин, дискодермолид и эпотилоны, такие как эпотилоны В и D. Доцетаксел может быть введен, например, в том виде, в котором он поступает на рынок, в частности под товарным знаком TAXOTERE™. Винбластинсульфат можно вводить, например, в том виде, в котором он поступает на рынок, например под товарным знаком VINBLASTIN R.P.™. Винкристинсульфат может быть введен, например, в том виде, в котором он поступает на рынок, в частности под товарным знаком FARMISTIN™. Дискодермолид может быть приготовлен, например, так, как изложено в US 5010099.

Понятие "алкилирующие агенты" в том смысле, в котором оно использовано в настоящем описании, охватывает, хотя ими их список не ограничен, циклофосфамид, ифосфамид и мелфалан. Циклофосфамид может быть введен, например, в том виде, в котором он поступает на рынок, в частности под товарным знаком CYCLOSTIN™. Ифосфамид можно вводить, например, в том виде, в котором он поступает на рынок, в частности под товарным знаком HOLOXAN™.

Понятие "ингибиторы деацетилазы гистона" относится к соединениям, которые ингибируют деацетилазу гистона и которые обладают антипролиферативным действием.

Понятие "ингибиторы фарнезилтрансферазы" относится к соединениям, которые ингибируют фарнезилтрансферазу и которые обладают антипролиферативным действием.

Понятие "ингибиторы COX-2" относится к соединениям, которые ингибируют фермент циклооксигеназу типа 2 (COX-2) и которые обладают антипролиферативным действием, в частности целекоксиб (Celebrex®), рофекоксиб (Vioxx®) и лумиракоксиб (COX 189).

Понятие "ингибиторы MMP" относится к соединениям, которые ингибируют матриксометаллопротеиназу (MMP) и которые обладают антипролиферативным действием.

Понятие "ингибиторы mTOR" относится к соединениям, которые у млекопитающих ингибируют клетки-мишени рапамицина (mTOR) и которые обладают антипролиферативным действием, такие как сиролimus (Rapamune®), эверолимус (Certican™), CCI-779 и ABT578.

Понятие "антибластомные антиметаболиты" охватывает, хотя ими их список не ограничен, 5-фторурацил, тегафур, капецитабин, кладрибин, цитарабин, флударабинфосфат, фторуридин, гемцитабин, 6-меркаптопурин, гидроксимочевину, метотрексат, эдатрексат и соли таких соединений, а кроме того, ZD 1694 (RALTITREXED™), LY231514 (ALIMTA™), LY264618 (LOMOTREXOL™) и OGT719.

Понятие "соединения платина" в том смысле, в котором оно использовано в настоящем описании, охватывает, хотя ими их список не ограничен, карбоплатин, цисплатин и оксалиплатин. Карбоплатин может быть введен, например, в том виде, в котором он поступает на рынок, в частности под товарным знаком CARBOPLAT™. Оксалиплатин можно вводить, например, в том виде, в котором он поступает на рынок, в частности под товарным знаком ELOXATIN™.

Понятие "соединения, понижающие активность протеинкиназы и, кроме того, антиангиогенные соединения" в том смысле, в котором оно использовано в настоящем описании, охватывает, хотя ими их список не ограничен, соединения, которые снижают активность, например васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF),

эпидермиального фактора роста (EGF) и с-Src, протеинкиназы C, фактора роста, полученного из тромбоцитов (PDGF), Bcr-Abl тирозинкиназы, c-kit, Fit-3 и инсулинподобного рецептора фактора роста I (IGF-IR) и циклинзависимых киназ (CDKs), и антиангиогенные соединения, обладающие другим механизмом действия, чем снижение активности протеинкиназы.

Соединения, которые понижают активность VEGF, представляют собой преимущественно соединения, которые ингибируют рецептор VEGF, в частности активность тирозинкиназы рецептора VEGF, и соединения, связывающиеся с VEGF; эти соединения белки и моноклональные антитела в общем и конкретно представлены, в частности, в WO 98/35958 (описаны соединения формулы I), WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 и EP 0769947; они также описаны в работе M.Prewett и др. в Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, в работе F.Yuan и др. в Proc.Natl.Acad.Sci. USA, том 93, сс. 14765-14770, декабрь 1996, в работе Z.Zhu и др. в Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214, и в работе J.Mordenti и др. в Toxicologic Pathology, том 27, №1, сс. 14-21, 1999; в WO 00/37502 и WO 94/10202; Angiostatin™ описан в работе M.S.O'Reilly и др. в Cell 79, 1994, 315-328; а Endostatin™ описан в работе M.S.O'Reilly и др. в Cell 88, 1997, 277-285;

соединения, которые понижают активность EGF, представляют собой преимущественно соединения, которые ингибируют рецептор EGF, в частности активность тирозинкиназы рецептора EGF, и соединения, связывающиеся с EGF, и являются в частности такими соединениями, которые в общем и конкретно описаны в WO 97/02266 (описаны соединения формулы IV), EP 0564409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0566226, EP 0787722, EP 0837063, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983, а преимущественно WO 96/33980;

соединения, которые понижают активность с-Src, включают, хотя ими их список не ограничен, соединения, ингибирующие активность протеин-тирозин-киназы с-Src, как изложено ниже, и ингибиторы взаимодействия SH2, такие как те, что описаны в WO 97/07131 и WO 97/08193;

соединения, ингибирующие активность протеин-тирозин-киназы с-Src, включают, хотя ими их список не ограничен, соединения, принадлежащие по строению к классам пирролопиримидинов, преимущественно пирроло[2,3-d]пиримидинов, пуринов, пиазопиримидинов, преимущественно пиазо[3,4-d]пиримидинов, и пиазопиримидинов, в частности пиазо[3,4-d]пиримидинов и пиридопиримидинов, главным образом пиридо[2,3-d]пиримидинов; в предпочтительном варианте упомянутое понятие относится к соединениям, описанным в WO 96/10028, WO 97/28161, WO 97/32879 и WO 97/49706;

соединения, которые снижают активность протеинкиназы C, относятся преимущественно к тем производным стауроспорина, которые описаны в EP 0296110 (фармацевтический препарат описан в WO 00/48571), соединения, которые являются ингибиторами протеинкиназы C;

кроме того, специфическими соединениями, которые уменьшают активность протеинкиназы и которые также могут быть использованы в сочетании с соединениями по настоящему изобретению, являются Иматиниб, (GleevecT/GlivecT), PKC412, Iress™ (ZD1839), PKI166, PTK787, ZD6474, GW2016, CHIR-200131, CEP-7055/CEP-5214, CP-547632 и KRN-633; антиангиогенные соединения, обладающие другим механизмом действия, чем снижение активности протеинкиназы, включают, например, хотя ими их список не ограничен, талидомид (THALOMID), целекоксиб (Celebrex), SU5416 и ZD6126.

Понятие "гонадорелиновые агонисты" в том смысле, в котором оно использовано в настоящем описании, охватывает, хотя ими их список не ограничен, абареликс, гозерелин и ацетат гозерелина. Гозерелин описан в US 4100274 и может быть введен, например, в том виде, в котором он поступает на рынок, в частности под товарным знаком

ZOLADEX™. Абареликс может быть приготовлен, например, так, как изложено в US 5843901.

Понятие "антиандрогены" в том смысле, в котором оно использовано в настоящем описании, охватывает, хотя ими их список не ограничен, бикалутамид (CASODEX™),

Понятие "бенгамиды" относится к бенгамидам и их производным, обладающим антипролиферативными свойствами.

Понятие "бисфосфонаты" в том смысле, в котором оно использовано в настоящем описании, охватывает, хотя ими их список не ограничен, этридоновую кислоту, клодроновую кислоту, тилудоновую кислоту, памидроновую кислоту, алендроновую кислоту, ибандоновую кислоту, ризедроновую кислоту и золедроновую кислоту.

"Этридроновая кислота" может быть введена, например, в том виде, в котором она поставляется на рынок, например под товарным знаком DIDRONEL™. "Клодроновую кислоту" можно вводить, например, в том виде, в котором она поставляется на рынок, в частности под товарным знаком BONEFOS™. "Тилудоновая кислота" может быть введена, например, в том виде, в котором она поставляется на рынок, в частности под товарным знаком SKELID™. "Памидроновая кислота" может быть введена, например, в том виде, в котором она поставляется на рынок, в частности под товарным знаком AREDIA™. "Алендроновую кислоту" можно вводить, например, в том виде, в котором она поставляется на рынок, в частности под товарным знаком FOSAMAX™. "Ибандоновая кислота" может быть введена, например, в том виде, в котором она поставляется на рынок, в частности под товарным знаком BONDRANAT™. "Ризедроновая кислота" может быть введена, например, в том виде, в котором она поставляется на рынок, в частности под товарным знаком ACTONEL™. "Золедроновую кислоту" можно вводить, например, в том виде, в котором она поставляется на рынок, в частности под товарным знаком ZOMETA™.

Понятие "антипролиферативные антитела" в том смысле, в котором оно использовано в настоящем описании охватывает, хотя ими их список не ограничен, трастузумаб (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, эрлотиниб (Tarceva™), бевацизумаб (Avastin™), ритуксимаб (Rituxan®), PR064553 (anti-CD40) и антитело 2C4.

Для лечения AML соединения формулы I можно использовать в сочетании со стандартными терапевтическими средствами от лейкемии, преимущественно в сочетании с терапевтическими средствами, используемыми для лечения AML. Так, в частности, соединения формулы I можно вводить в сочетании, например, с ингибиторами фарнезилтрансферазы и/или другими лекарственными средствами, применяемыми для лечения AML, такими как даунорубин, адриамицин, ара-С, VP-16, тенипозид, митоксантрон, идарубин, карбоплатинум и РКС412.

Строение действующих веществ, идентифицированных номерами кодов, общие или торговые названия могут быть взяты из современного издания стандартного полного перечня "The Merck Index" или, например, из базы данных международных патентов (в частности, из IMS World Publications).

Вышеупомянутые соединения, которые можно использовать в сочетании с соединением формулы I, можно получать и вводить в организм так, как изложено в литературе, посвященной данной области техники, в частности в указанных выше документах.

Примеры

Следующие примеры служат для иллюстрации изобретения, не ограничивая его объем.

Температуру измеряют в градусах Цельсия. Во всех случаях, если не указано иное, реакции протекают при КТ.

Значения R_f , которые указывают отношение между расстоянием, прошедшим каждым веществом, и расстоянием, прошедшим фронтом элюента, определяют на силикагелевых тонкослойных пластинах (фирма Merck, Дармштадт, Германия) тонкослойной хроматографией с использованием соответствующей указанной системой растворителей.

Во всех случаях, если не указано иное, аналитическую ВЭЖХ проводят в следующих условиях:

Колонка: 250×4,6 мм) заполнена материалом для обращенно-фазной хроматографии CIS-Nucleosil (со средним размером частиц 5 мкм, с силикагелем, обработанным октадецилсиланами с образованием ковалентных связей, фирма Macherey & Nagel, Дюрен, Германия). Определение по УФ-поглощению при 215 нм. Время удерживания ($t_{уд}$) приведено в минутах. Скорость потока: 1 мл/мин.

Градиент: 20% А→100% а) в б) в течение 14 мин+5 мин 100% а), а): ацетонитрил+ 0,05% ТФК; б): вода+0,05% ТФК.

Использованные сокращения и аббревиатуры имеют следующие значения:

конц.	Концентрированный
ДМФ	N,N-диметилформамид
Элем.	данные элементного анализа
Et	Этил
EtOAc	Этилацетат
МС-ПЭ	масс-спектрокопия с ионизацией пучком электронов
ч	час (часов)
Me	Метил
MeOH	Метанол
мин	минута(минут)
$t_{пл}$	температура плавления
КТ	комнатная температура
ТФК	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран (перегнанный над Na/бензофеноном)
ТСХ	тонкослойная хроматография
$t_{уд}$	время удерживания

Пример 1: (3-хлор-4-фторфенил)-[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин

Смесь из 200 мг (0,5 ммоль) сырого (3-хлор-4-фторфенил)-[6-(4-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин в 15 мл абсолютного этанола обрабатывают 0,8 мл (5 ммоль) 33%-ного раствора диметиламина в этаноле (фирма Fluka, Бухс, Швейцария), а затем кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Почти прозрачный раствор охлаждают и выпаривают растворитель. Остаток растворяют в смеси дихлорметана и этанола (95:5), промывают водой, сушат над сульфатом натрия и выпаривают растворитель. Очисткой сырого материала экспресс-хроматографией с использованием вначале дихлорметана/этанола в соотношении 95:5 плюс 1% конц. аммиака, а затем дихлорметана/этанола в соотношении 9:1 плюс 1% конц. аммиака получают указанное в заглавии соединение; $t_{пл}$: 274-276°C; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=396.

Стадия 1.1: этиловый эфир 4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензойной кислоты

3,6 г (12 ммоль) этилового эфира 4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)бензойной кислоты (WO 97/02266) суспендируют в 80 мл н-бутанола и обрабатывают 3,5 г (24 ммоль) 3-хлор-4-фторанилина. Смесь нагревают с перемешиванием до 145°C. Спустя 30 мин образуется прозрачный коричневый раствор, который после 2 ч превращается в густую суспензию. По прошествии в общем 3 ч реакционную смесь охлаждают на ледяной бане и продукт собирают фильтрованием; $t_{пл}$: >300°C; R_f (дихлорметан/этанол в соотношении 95:5 плюс 1% конц. аммиака) составляет 0,29; ВЭЖХ: $t_{уд}$ составляет 11,66 мин.

Стадия 1.2: {4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]фенил} метанол

570 мг (15 ммоль) алюмогидрида лития при КТ суспендируют в 150 мл сухого ТГФ. Добавляют этилового эфира 4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензойной кислоты (1,23 г, 3 ммоль) и образовавшуюся смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь охлаждают на ледяной бане и обрабатывают

последовательно водой (0,57 мл), 15%-ным раствором гидроксида натрия (0,57 мл) и водой (1,71 мл). Твердый алюминиевый комплекс удаляют фильтрованием (продукт Hyflo Super Cel[®], фирма Fluka, Бухс, Швейцария), фильтрат сушат над сульфатом натрия и выпаривают растворитель. Остаток суспендируют в воде, фильтруют и сушат с получением

указанного в заглавии соединения; $t_{пл}$: $>300^{\circ}\text{C}$; ВЭЖХ: $t_{уд}$ составляет 9,14 мин.

Стадия 1.3: (3-хлор-4-фторфенил)-[6-(4-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амин

184 мг (0,5 ммоль) {4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-ил]фенил}метанола суспендируют в 15 мл толуола. Добавляют пиридина (44 мкл, 0,55 ммоль) и тионилхлорида (40 мкл, 0,55 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Затем добавляют вторую порцию из тех же количеств пиридина и тионилхлорида и смесь перемешивают в течение еще 1 ч. Выпаривают растворитель и остаток суспендируют в воде, содержащей небольшое количество бикарбоната натрия (рН~8). После фильтрования продукт тщательно промывают водой и диэтиловым эфиром и сушат с получением сырого указанного в заглавии соединения; $t_{пл}$: $>300^{\circ}\text{C}$; R_f (дихлорметан/этанол в соотношении 95:5 плюс 1% конц. аммиака) составляет 0,42; ВЭЖХ: $t_{уд}$ составляет 11,33 мин.

Примеры со 2 по 8 г

В следующих примерах из (3-хлор-4-фторфенил)-[6-(4-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амин аналогично примеру 1 синтезируют следующие соединения:

Пример номер	Название	$t_{пл}$ [$^{\circ}\text{C}$]	МС-ПЭ+: (М+Н) ⁺	ТЛХ R_f	ВЭЖХ $t_{уд}$ [мин]
2	(3-Хлор-4-фторфенил)-[6-(4-диэтиламинметилфенил)-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил]амин	285-287	424	0,32 а	8,54
3	(3-Хлор-4-фторфенил)-[6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил]амин	266-268	465	0,42 б	7,7
4	(3-Хлор-4-фторфенил)-[6-(4-пирролидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил]амин	268-270	422	0,45 б	8,4
5	(3-Хлор-4-фторфенил)-[6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил]амин	264-266	451	0,33 б	7,5
6	(3-Хлор-4-фторфенил)-[6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил]амин	267-269	436	0,40 б	8,66
7	(3-Хлор-4-фторфенил)-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил]амин	298-300	438	0,21 а	8,07
8	(3-Хлор-4-фторфенил)-[6-[4-(3,5-диметилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил]амин	261-263	465	0,35 б	7,53
8а	(3-Хлор-4-фторфенил)-[6-[4-[(тетрагидропиран-4-иламино)метил]фенил]-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил]амин	288-290	452	0,43 в	7,68
8б	(3-Хлор-4-фторфенил)-[6-[4-[(2-морфолин-4-илэтиламино)метил]фенил]-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил]амин	224-226	481	0,3г	7,22
8в	N-[4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-6-ил]бензил]-N',N'-диэтилэтан-1,2-диамин	229-231	467	0,18 г	7,41
8г	(3-Хлор-4-фторфенил)-[6-[4-(изопропиламинметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил]амин	282-284	410	0,72 г	8,14
^а дихлорметан/этанол в соотношении 95:5+1% конц. аммиака ^б дихлорметан/этанол в соотношении 9:1+1% конц. аммиака ^в дихлорметан/этанол в соотношении 9:1+2% конц. аммиака ^г дихлорметан/этанол в соотношении 7:3 + 1% конц. Аммиака					

Пример 9: {6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил}-((R)-1-фенилэтил)амин

Смесь из 10,8 г (30 ммоль) [6-(4-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин в 450 мл ДМФ обрабатывают 6,8 мл (63 ммоль) N-метилпиперазина и 20,7 г (150 ммоль) безводного карбоната калия и смесь выдерживают при 65 $^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают и фильтрованием удаляют неорганические соли (продукт Hyflo Super Cel[®], фирма Fluka, Бухс, Швейцария). Под пониженным давлением выпаривают ДМФ и остаток очищают экспресс-хроматографией с использованием вначале дихлорметана/этанола в соотношении 9:1, а затем дихлорметана/этанола в соотношении 9:1 плюс 1% конц. аммиака. Кристаллизацией чистых фракций из ТГФ (20 мл) и гексанов (80 мл) получают указанное в заглавии соединение; $t_{пл}$:

248-250°C; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=427.

Стадия 9.1: этиловый эфир 4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензойной кислоты

1,8 г (6 ммоль) этилового эфира 4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)бензойной кислоты (WO 97/02266) суспендируют в 40 мл н-бутанола и обрабатывают 1,5 мл (12 ммоль) (R)-фенетиламина. Смесь с перемешиванием нагревают до 145°C. Спустя 3 ч образуется прозрачный коричневый раствор, который обрабатывают второй порцией (R)-фенетиламина (0,75 мл, 6 ммоль). После перемешивания в течение еще 2 ч реакционную смесь охлаждают на ледяной бане и указанное в заглавии соединение отфильтровывают и промывают холодным н-бутанолом и диэтиловым эфиром; $t_{пл}$: 288-290°C; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=387.

Стадия 9.2: {4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]фенил} метанол

570 мг (15 ммоль) алюмогидрида лития при КТ суспендируют в 150 мл сухого ТГФ. Добавляют 1,23 г (3 ммоль) этилового эфира 4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензойной кислоты и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь охлаждают на ледяной бане и обрабатывают последовательно водой (0,57 мл), 15%-ным раствором гидроксида натрия (0,57 мл) и водой (1,71 мл). Твердый алюминиевый комплекс удаляют фильтрованием (продукт Hyflo Super Cel®, фирма Fluka, Бухс, Швейцария), фильтрат сушат над сульфатом натрия и выпаривают. Остаток суспендируют в воде, фильтруют и сушат с получением указанного в заглавии соединения; $t_{пл}$: >300°C; R_f (дихлорметан/этанол в соотношении 9:1 плюс 1% конц. аммиака) составляет 0,43; ВЭЖХ: $t_{уд}$ составляет 8,71 мин.

Стадия 9.3: [6-(4-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин

Раствор тионилхлорида (25,7 мл, 0,328 моля) в 180 мл толуола охлаждают до -10°C. В течение промежутка времени в 1 ч 8-ю порциями добавляют твердого {4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]фенил}метанола (11,3 г, 0,0328 моля). Затем температуру медленно повышают до 0°C и смесь перемешивают в течение 2 ч. Холодную реакционную смесь фильтруют и твердый продукт промывают толуолом и диэтиловым эфиром. Сырой продукт суспендируют в воде и обрабатывают насыщенным раствором бикарбоната натрия до тех пор, пока смесь не становится основной. Смесь активно перемешивают в течение примерно 10 мин и фильтруют. Твердый продукт тщательно промывают водой и сушат под пониженным давлением с получением указанного в заглавии соединения; $t_{пл}$: >320°C; R_f (дихлорметан/этанол в соотношении 9:1) составляет 0,46; ВЭЖХ: $t_{уд}$ составляет 10,63 мин; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=363.

Примеры с 10 по 16ж

В приведенных ниже примерах из [6-(4-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин аналогично примеру 9 синтезируют следующие соединения:

Пример номер	Название	$t_{пл}$ [°C]	МС-ПЭ ⁺ : (M+H) ⁺	ТЛХ R _f	ВЭЖХ $t_{уд}$ [мин]
10	[6-(4-Диэтиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин	246-248	400	0,5 ^а	7,96
11	{6-[4-(4-Этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин	245-247	441	0,38 ^а	7,14
12	((R)-1-фенилэтил)-[6-(4-пирролидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	254-256	398	0,5 ^а	7,91
13	[6-(4-Диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин	241-243	427	0,39 ^а	6,35
14	((R)-1-фенилэтил)-[6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	246-248	412	0,53 ^а	8,1
15	[6-(4-Морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин	263-265	414	0,6 ^а	7,5
16	{6-[4-(3,5-Диметилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин	208-210	441	0,3 ^а	7,16

16 а [6-[4-[(2-Морфолин-4-илэтиламино)метил]фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин | 222-224 | 457 | 0,46^б | 6,66

16 б	((R)-1-фенилэтил)-[6-(4-[(тетрагидропиран-4-иламино)метил]фенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)амин	253-255	428	0,42 ^в	7,18
16 в	N,N-диэтил-N'-[4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-6-ил]бензил]этан-1,2-диамин	145-150	443	0,55 ^б	6,73
16 г	{6-[4-(трет-Бутиламинометил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил}-((R)-1-фенилэтил)амин	>300	400	0,53 ^в	7,68
16 д	{6-[4-(Изопропиламинометил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил}-((R)-1-фенилэтил)амин	266-268	386	0,5 ^в	7,66
16 е	[6-(4-Этиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин	236-238	372	0,33 ^в	7,41
16 ж	[6-(4-Метиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин	234-236	358	0,1 ^в	7,27
^а дихлорметан/этанол в соотношении 9:1+1% конц. аммиака ^б дихлорметан/этанол в соотношении 7:3+2% конц. аммиака ^в дихлорметан/этанол в соотношении 9:1+2% конц. Аммиака					

Пример 17: (4-бензилоксифенил)-[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]амин

Смесь из 220 мг (0,5 ммоль) сырого (4-бензилоксифенил)-[6-(4-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]амин в 15 мл абсолютного этанола обрабатывают 0,8 мл (5 ммоль) 33%-ного раствора диметиламина в этаноле (фирма Fluka, Бухс, Швейцария), а затем кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Образовавшийся раствор охлаждают и выпаривают растворитель. Остаток растворяют в смеси дихлорметана и этанола (95:5), промывают водой, сушат над сульфатом натрия и выпаривают растворитель. Далее твердый материал суспендируют в диэтиловом эфире перемешиванием в течение 5 мин и фильтруют. Очисткой сырого материала экспресс-хроматографией с использованием дихлорметана/этанола в соотношении 9:1 плюс 1% конц. аммиака получают указанное в заглавии соединение; $t_{пл}$: 272-274°C; МС-ПЭ⁺: (М+Н)⁺=450.

Стадия 17.1 (4-бензилоксифенил)-[6-(4-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]амин

Этот материал готовят аналогично стадиям с 1.1 по 1.3; $t_{пл}$: >300°C; ВЭЖХ: $t_{уд}$ составляет 12,19 мин; МС-ПЭ⁺: (М+Н)⁺=441.

Примеры с 18 по 24

В приведенных ниже примерах из (4-бензилоксифенил)-[6-(4-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил] амина аналогично примеру 17 синтезируют следующие соединения:

Пример номер	Название	$t_{пл}$ [°C]	МС-ПЭ ⁺ : (М+Н) ⁺	ТЛХ R_f	ВЭЖХ $t_{уд}$ [мин]
18	(4-Бензилоксифенил)-[6-(4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]амин	256-258	505	0,28 ^а	8,37
19	(4-Бензилоксифенил)-[6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]амин	256-258	490	0,5 ^б	9,4
20	(4-Бензилоксифенил)-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]амин	272-274	492	0,25 ^б	9,03
21	(4-Бензилоксифенил)-[6-(4-диэтиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]амин	271-273	478	0,15 ^а	9,30
22	(4-Бензилоксифенил)-[6-(4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]амин	256-258	519	0,6 ^б	8,37
23	(4-Бензилоксифенил)-[6-(4-пирролидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]амин	265-267	476	0,44 ^б	9,23
24	(4-Бензилоксифенил)-[6-(4-(3,5-диметилпиперазин-1-илметил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]амин	269-271	519	0,3 ^б	8,32
^а дихлорметан/этанол в соотношении 95:5+1% конц. аммиака ^б дихлорметан/этанол в соотношении 9:1+1% конц. Аммиака					

Пример 25: [6-(3-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин

Смесь из 240 мг (0,5 ммоль) сырого [6-(3-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин в 15 мл этанола обрабатывают 0,8 мл (5 ммоль) 33%-ного раствора диметиламина в этаноле (фирма Fluka, Бухс, Швейцария), а затем кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Прозрачный раствор охлаждают и выпаривают растворитель. Остаток очищают экспресс-хроматографией с использованием дихлорметана/этанола в соотношении 95:5, а затем дихлорметана/этанола в соотношении

9:1 плюс 1% конц. аммиака с получением указанного в заглавии соединения; $t_{пл}$: 108-110°C; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=372.

Стадия 25.1: {3-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]фенил} метанол

Этот материал готовят аналогично стадиям с 9.1 по 9.2; $t_{пл}$: 217-219°C; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=345.

Стадия 25.2: [6-(3-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин

Смесь 688 мг (2 ммоль) {3-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]фенил}метанола и 578 мг (2,2 ммоль) трифенилфосфина в 60 мл дихлорметана при 0°C обрабатывают 293 мг (2,2 ммоль) N-хлорсукцинимидом. После перемешивания в течение 1 ч при 0°C весь материал переходит в раствор. Растворитель выпаривают и указанное в заглавии соединение очищают экспресс-хроматографией с использованием дихлорметана/этанола в соотношении 95:5 (указанное в заглавии соединение загрязнено небольшим количеством трифенилфосфиноксида); R_f (дихлорметан/этанол в соотношении 95:5) составляет 0,35; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=363.

Примеры с 26 по 32

В приведенных ниже примерах из [6-(3-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин аналогично примеру 25 синтезируют следующие соединения:

Пример номер	Название	$t_{пл}$ [°C]	МС-ПЭ ⁺ : (M+H) ⁺	ТЛХ R_f	ВЭЖХ $t_{уд}$ [мин]
26	[6-(3-Диэтиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин	110-113	400	0,6 ^а	8,15
27	{6-[3-(4-Этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин	128-130	441	0,34 ^б	7,3
28	((R)-1-фенилэтил)-[6-(3-пирролидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	90-92	398	0,50 ^б	7,97
29	{6-[3-(4-Метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин	112-115	427	0,27 ^б	7,25
30	((R)-1-фенилэтил)-[6-(3-пиперидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	108-110	412	0,6 ^б	8,19
31	[6-(3-Морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин	242-243	414	0,28 ^а	7,8
32	{6-[3-(3,5-Диметилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин	128-130	441	0,3 ^б	7,18

^а дихлорметан/этанол в соотношении 95:5+1% конц. аммиака

^б дихлорметан/этанол в соотношении 9:1+1% конц. Аммиака

Пример 33: (3-хлор-4-фторфенил)-[6-(3-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин

Указанное в заглавии соединение синтезируют аналогично примеру 1, исходя из (3-хлор-4-фторфенил)-[6-(3-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин; $t_{пл}$: 218-220°C; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=396.

Стадия 33.1: (3-хлор-4-фторфенил)-[6-(3-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин

Указанное в заглавии соединение готовят аналогично стадиям с 1.1 по 1.3; R_f (дихлорметан/этанол в соотношении 95:5 плюс 1% конц. аммиака) составляет 0,45; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=387.

Примеры с 34 по 39

В приведенных ниже примерах из (3-хлор-4-фторфенил)-[6-(3-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин аналогично примеру 33 синтезируют следующие соединения:

Пример номер	Название	$t_{пл}$ [°C]	МС-ПЭ ⁺ : (M+H) ⁺	ТЛХ R_f	ВЭЖХ $t_{уд}$ [мин]
34	(3-Хлор-4-фторфенил)-[6-(3-диэтиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	210-212	424	0,32 ^а	8,76
35	(3-Хлор-4-фторфенил)-[6-[3-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	238-240	465	0,4 ^б	7,7

36	(3-Хлор-4-фторфенил)-[6-(3-пирролидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	238-240	422	0,45 ^б	8,44
37	(3-Хлор-4-фторфенил)-[6-[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	221-223	451	0,33 ^б	7,6
38	(3-Хлор-4-фторфенил)-[6-(3-пиперидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	233-235	436	0,45 ^б	8,75
39	(3-Хлор-4-фторфенил)-[6-(3-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	290-292	438	0,21 ^а	8,15

^а дихлорметан/этанол в соотношении 95:5+1% конц. аммиака

^б дихлорметан/этанол в соотношении 9:1+1% конц. аммиака

Пример 40: N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-пиперидин-1-илацетамид

Смесь из 80 мг (0,19 ммоль) 2-хлор-N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}ацетамида в 1,5 мл н-бутанола обрабатывают 47 мкл (0,48 ммоль) пиперидина, а затем выдерживают при 100°C в течение 2 ч. Прозрачный раствор охлаждают и выпаривают растворитель. Остаток очищают экспресс-хроматографией с использованием смеси этилацетата/метанола при повышающейся концентрации метанола, начиная со 100:2,5 и заканчивая 10:1. Указанное в заглавии соединение получают в виде бесцветного порошка; $t_{пл}$: 194-196°C; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=469.

Стадия 40.1: этиловый эфир 2-амино-5-(4-цианофенил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты

Смесь из 42,53 г (0,255 моля) гидрохлорида этилового эфира карбамидоилуксусной кислоты в 70 мл абсолютного этанола при температуре от 0 до 5°C обрабатывают 95,3 мл 21%-ного раствора этоксида натрия в этаноле (0,255 моля) и перемешивают в течение 5 мин при температуре от 0 до 5°C. Затем при температуре от 0 до 5°C порциями в течение 20 мин добавляют 4-бромацетилбензонитрила (28,6 г, 0,128 моля). При этой температуре перемешивание продолжают в течение 5 мин, после чего баню со льдом удаляют и желтую суспензию перемешивают в течение ночи при КТ. Твердый продукт отфильтровывают, промывают этанолом и диэтиловым эфиром и повторно суспендируют в 450 мл ацетонитрила. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 мин, фильтруют в горячем состоянии, а затем охлаждают на ледяной бане. Указанное в заглавии соединение собирают фильтрацией под вакуумом и сушат. Экспресс-хроматографией (смесь дихлорметана/этилацетата) маточных растворов в виде желтого твердого вещества получают дополнительное количество указанного в заглавии соединения; $t_{пл}$: 228-229°C; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=254.

Стадия 40.2: 4-(4-гидрокси-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)бензонитрил

Смесь 36,6 г (0,143 моля) этилового эфира 2-амино-5-(4-цианофенил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты, 140 мл ДМФ, 305 мл формамида и 14,6 мл 85%-ной муравьиной кислоты в течение 16 ч выдерживают при 150°C. Образовавшуюся желтую суспензию охлаждают до 10°C и фильтруют. Твердый продукт промывают метанолом (120 мл) и диэтиловым эфиром (150 мл) и сушат. Указанное в заглавии соединение получают в виде желтоватых кристаллов; $t_{пл}$: >410°C; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=254.

Стадия 40.3: 4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)бензонитрил

4-(4-Гидрокси-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)бензонитрил (2,36 г, 0,01 моля) суспендируют в 40 мл ацетонитрила и 4,99 мл (0,02 моля) 4 н. раствора соляной кислоты в диоксане. После добавления 3,66 мл (0,04 моля) оксихлорида фосфора смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 дней. Твердый продукт отфильтровывают и маточный раствор выпаривают. Остаток и твердый продукт при 60°C растворяют в 30 мл ДМФ и добавляют 25 мл конц. раствора бикарбоната натрия и 25 мл воды, образовавшуюся суспензию охлаждают, фильтруют и твердый продукт промывают водой. Указанное в заглавии соединение сушат при 100°C в течение 6 ч под пониженным давлением; $t_{пл}$: 296-297°C; ВЭЖХ: $t_{уд}$ составляет 11,59 мин.

Стадия 40.4: 4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензонитрил

Смесь 1,27 г (5 ммоль) 4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)бензонитрила, 1,4 мл (10 ммоль) триэтиламина и 0,955 мл (7,5 ммоль) R(+)-1-фенилэтиламина в 25 мл диоксана кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч. Добавляют вторую порцию R(+)-1-фенилэтиламина (0,32 мл, 2,5 ммоль) и выдержку при повышенной температуре продолжают в течение 24 ч. После добавления третьей порции R(+)-1-фенилэтиламина (0,32 мл, 2,5 ммоль) и дополнительных 24 ч реакционную смесь охлаждают до 10°C и указанное в заглавии соединение отфильтровывают и промывают диоксаном. После концентрации раствора из маточного раствора получают вторую порцию продукта; $t_{пл}$: 333-336°C; МС-ПЭ⁺: (M+N)⁺=340.

Стадия 40.5: [6-(4-аминометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин

Катализированной никелем Ренея (0,1 г) гидрогенизацией 0,206 г (0,6 ммоль) 4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензонитрила в смеси из 5%-ного аммиака в метаноле (20 мл) и ТГФ (4 мл) в течение 6 ч под атмосферным давлением с последующими фильтрованием и выпариванием растворителя получают указанное в заглавии соединение; $t_{пл}$: 253-256°C; МС-ПЭ⁺: (M+N)⁺=344.

Стадия 40.6: 2-хлор-N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}ацетамид

Смесь 0,21 г (0,6 ммоль) [6-(4-аминометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин и 94 мкл (0,67 ммоль) триэтиламина в 5 мл сухого ТГФ обрабатывают добавлением по каплям раствора хлорацетилхлорида (51 мкл, 0,64 ммоль) в 0,5 мл сухого ТГФ при КТ. После перемешивания в течение 30 мин небольшие количества нерастворимого материала удаляют фильтрованием и фильтрат выпаривают. Остаток очищают экспресс-хроматографией с использованием в качестве элюента этилацетата/метанола в соотношении от 100:2 до 100:4. Указанное в заглавии соединение получают в виде светло-коричневого твердого вещества; ВЭЖХ: $t_{уд}$ составляет 9,36 мин; МС-ПЭ⁺: (M+N)⁺=420.

Примеры с 41 по 45

В приведенных ниже примерах из 2-хлор-N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}ацетамида аналогично примеру 40 синтезируют следующие соединения:

Пример номер	Название	$t_{пл}$ [°C]	МС-ПЭ ⁺ : (M+N) ⁺	ТЛХ R _f	ВЭЖХ $t_{уд}$ [мин]
41	N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-пирролидин-1-илацетамид	196-198	455	0,25 а	7,92
42	2-Морфолин-4-ил-N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}ацетамид	199-202	471	0,28 а	7,78
43	2-(4-Метилпиперазин-1-ил)-N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}ацетамид	150-152	484	0,29 б	7,45
44	2-Диметиламино-N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}ацетамид	263-266	429	0,21 а	7,64
45	2-(4-Этилпиперазин-1-ил)-N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}ацетамид	121-124	498	0,26 б	7,66
^а дихлорметан/метанол в соотношении 9:1					
^б дихлорметана/метанол/конц. аммиак в соотношении 90:10:1					

Пример 46: N-{4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-диметиламиноацетамид

2-Хлор-N-{4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}ацетамид (100 мг, 0,225 ммоль) в 2 мл н-бутанола и 0,12 мл (0,67 ммоль) 5,6 н.

диметиламина в этаноле (фирма Fluka, Бухс, Швейцария) перемешивают и выдерживают при 100°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают, фильтруют и твердый материал повторно

суспендируют в 3 мл горячего этанола. После охлаждения указанное в заглавии соединение собирают фильтрованием, промывают этанолом и сушат; $t_{пл}$: 278-282; R_f (этилацетат/метанол в соотношении 8:2) составляет 0,14; ВЭЖХ: $t_{уд}$ составляет 8,04 мин; МС-ПЭ⁺: (M+N)⁺=453.

Стадия 46.1: 2-хлор-N-{4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}ацетамид

Это соединение синтезируют осуществлением последовательности, аналогичной описанной для случая 2-хлор-N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}ацетамида (стадии с 40.4 по 40.6); $t_{пл}$: 320-325°C; R_f (дихлорметан/метанол/конц. аммиак в соотношении 90:10:1) составляет 0,39; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=444.

Примеры с 47 по 50

В приведенных ниже примерах из 2-хлор-N-{4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}ацетамида аналогично примеру 46 синтезируют следующие соединения:

Пример номер	Название	$t_{пл}$ [°C]	МС-ПЭ ⁺ : (M+H) ⁺	ТЛХ R_f	ВЭЖХ $t_{уд}$ [мин]
47	N-{4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-(4-этилпиперазин-1-ил)ацетамид	245-247	522	0,53 ^а	8,04
48	N-{4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-морфолин-4-илацетамид	272-275	495	0,48 ^б	8,19
49	N-{4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-пиперидин-1-илацетамид	229-232	495	0,48 ^а	8,52
50	N-{4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамид	246-249	508	0,61 ^а	7,93
^а дихлорметан/метанол/конц. аммиак в соотношении 40:10:1					
^б этилацетат/метанол в соотношении 8:2					

Пример 51: N-{4-[4-(4-бензилоксифениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-диметиламиноацетамид

N-{4-[4-(4-бензилоксифениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-хлорацетамид (0,2 г, 0,4 ммоль) в 3 мл н-бутанола и 0,215 мл (1,2 ммоль) 5,6 н. диметиламина в этаноле (фирма Fluka, Бухс, Швейцария) перемешивают и выдерживают при 100°C в течение 6 ч. После добавления второй порции диметиламинового раствора (0,3 мл, 1,68 ммоль) смесь выдерживают в течение еще 6 ч. Затем смесь охлаждают, фильтруют и твердый материал повторно суспендируют в 3 мл теплой смеси дихлорметана/метанола в соотношении 2:1. После охлаждения указанное в заглавии соединение собирают фильтрованием и в дальнейшем очищают экспресс-хроматографией с использованием градиента дихлорметана/метанола в соотношениях от 100:2,5 до 10:1; $t_{пл}$: 233-235; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=507.

Стадия 51.1: N-{4-[4-(4-бензилоксифениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-хлорацетамид

Это соединение синтезируют с использованием последовательности, аналогичной описанной для случая 2-хлор-N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}ацетамида (стадии с 40.4 по 40.6); R_f (дихлорметан/метанол/конц. аммиак в соотношении 90:10:1) составляет 0,40; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=498.

Примеры 52 и 53

В приведенных ниже примерах из N-{4-[4-(4-бензилоксифениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-хлорацетамида аналогично примеру 51 синтезируют следующие соединения:

Пример номер	Название	$t_{пл}$ [°C]	МС-ПЭ ⁺ : (M+H) ⁺	ТЛХ R_f	ВЭЖХ $t_{уд}$ [мин]
52	N-{4-[4-(4-бензилоксифениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамид	232-234	562	0,18 ^а	8,69
53	N-{4-[4-(4-бензилоксифениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-пиперидин-1-илацетамид	246-248	547	0,42 ^б	9,31
^а дихлорметан/метанол/конц. аммиак в соотношении 90:10:1					
^б дихлорметан/метанол в соотношении 85:15					

Пример 54: N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-3-пиперидин-1-илпропионамид

В атмосфере азота смесь 0,0865 г (0,55 ммоль) 3-пиперидин-1-илпропионовой кислоты и

0,117 мл (0,68 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в ДМФ (5 мл) при КТ в течение 5-минутного периода обрабатывают раствором 0,163 г (0,55 ммоль) 0-(1,2-дигидро-2-оксо-1-пиридил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийтетрафторбората (ТУТФ, фирма Fluka, Бухс, Швейцария) в 2 мл ДМФ. После перемешивания в течение 5 мин образовавшийся раствор при КТ медленно (1,5 ч) добавляют к 0,172 г (0,5 ммоль) [6-(4-аминометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин (стадия 40.5) в 3 мл ДМФ.

Реакционной смеси дают постоять в течение ночи, после чего под пониженным давлением выпаривают ДМФ. Полученный остаток очищают экспресс-хроматографией с использованием градиентов вначале дихлорметана/метанола в соотношениях от 100:2,5 до 10:1, а затем смеси дихлорметана/метанола/конц. аммиака в соотношениях от 90:10:0,5 до 40:10:1. Указанное в заглавии соединение получают в виде желтоватого твердого вещества; $t_{пл}$: 140°C; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=483. В качестве второго продукта этой реакции получают N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}акриламид; $t_{пл}$: 249-250°C; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=398.

Примеры с 55 по 57

В приведенных ниже примерах из [6-(4-аминометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин (стадия 40.5) аналогично примеру 54 синтезируют следующие соединения:

Пример номер	Название	$t_{пл}$ [°C]	МС-ПЭ ⁺ : (M+H) ⁺	ТЛХ R _f	ВЭЖХ $t_{уд}$ [мин]
55	3-Диэтиламино-N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}пропионамид	175-177	471	0,19 а	8,11
56	4-Диметиламино-N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}бутирамид	195-203	457	0,04 а	7,76
57	4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензиламидпиримидин-2-карбоновой кислоты	221-223	449	0,51 а	10,16

^а дихлорметан/метанол/конц. аммиак в соотношении 90:10:1

Пример 58: N-{4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-3-диэтиламинопропионамид

Указанное в заглавии соединение синтезируют из [6-(4-аминометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-(3-хлор-4-фторфенил)амин аналогично примеру 54. В этом случае активацию карбоновой кислоты осуществляют (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфонийгексафторборатом (БОФ, фирма Fluka, Бухс, Швейцария) и TV-метилморфолином; $t_{пл}$: 229-232; ВЭЖХ: $t_{уд}$ составляет 8,52 мин; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=495.

Стадия 58.1: [6-(4-аминометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-(3-хлор-4-фторфенил)амин

Указанное в заглавии соединение синтезируют аналогично стадиям с 40.4 по 40.5; $t_{пл}$: 350-351; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=368.

Примеры с 59 по 61

В приведенных ниже примерах из [6-(4-аминометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-(3-хлор-4-фторфенил)амин (стадия 58.1) аналогично примеру 58 синтезируют следующие соединения:

Пример номер	Название	$t_{пл}$ [°C]	МС-ПЭ ⁺ : (M+H) ⁺	ТЛХ R _f	ВЭЖХ $t_{уд}$ [мин]
59	4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензиламидпиримидин-2-карбоновой кислоты	340-342	473	-	10,62
60	N-{4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-4-диметиламинобутирамид	272-273	481	0,31 ^а	8,15
61	N-{4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-3-пиперидин-1-илпропионамид	230-235	507	0,76 ^а	8,66

^а дихлорметан/метанол/конц. аммиак в соотношении 40:10:1

Пример 62: 2-диметиламино-N-{3-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}ацетамид

Смесь из 210 мг (0,5 ммоль) 2-хлор-N-{3-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]

пиримидин-6-ил]бензил}ацетамида в 3 мл сухого диоксана обрабатывают 268 мкл (1,5 ммоль) 5,6 н. диметиламинового раствора в этаноле (фирма Fluka, Бухс, Швейцария), а затем при 100°C выдерживают в течение 6 ч. Прозрачный желтый раствор охлаждают и выпаривают растворитель. Остаток очищают экспресс-хроматографией с использованием смеси дихлорметана/метанола с постепенным повышением концентрации метанола, начиная со 100:2,5 и заканчивая 100:5, с последующим переключением на дихлорметан/метанол/конц. аммиак, начиная со 100:5:0,25 и заканчивая 100:10:0,5.

Указанное в заглавии соединение получают в виде бесцветной пены; R_f (дихлорметан/метанол/конц. аммиак в соотношении 90:10:1) составляет 0,41; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=429.

Стадия 62.1: 2-хлор-N-{3-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}ацетамид

Указанное в заглавии соединение синтезируют аналогично стадиям с 40.1 по 40.6; $t_{пл}$: 300-310 (с разложением); R_f (дихлорметан/метанол/конц. аммиак в соотношении 90:10:1) составляет 0,54; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=420.

Пример 63: 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-{3-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}ацетамид

Указанное в заглавии соединение получают в виде желтовато-коричневой смолы аналогично примеру 62; R_f (дихлорметан/метанол/конц. аммиак в соотношении 90:10:1) составляет 0,20; ВЭЖХ: $t_{уд}$ составляет 7,77 мин; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=484.

Пример 64: N-{3-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-диметиламиноацетамид

2-Хлор-N-{3-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}ацетамид (120 мг, 0,222 ммоль) в 2 мл диоксана и 0,145 мл (0,81 ммоль) 5,6 н. диметиламина в этаноле (фирма Fluka, Бухс, Швейцария) перемешивают и выдерживают при 100°C в течение 4,5 ч. Смесь охлаждают и выпаривают растворитель. Остаток встряхивают с ТГФ (5 мл), дихлорметаном (3 мл), метанолом (2 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 мл). Оба прозрачных слоя отделяют и органическую фазу обрабатывают 1 г силикагеля. Содержащий силикагель раствор выпаривают и твердый материал помещают в верхнюю часть колонки для экспресс-хроматографии, содержащей 33 г силикагеля. Элюирование в колонке осуществляют с использованием смеси дихлорметана/метанола при постепенном повышении концентрации метанола, начиная со 100:2,5 и заканчивая 100:5, с последующим переключением на дихлорметан/метанол/конц. аммиак, начиная со 100:5:0,25 и заканчивая 100:10:0,5. Указанное в заглавии соединение получают в виде бесцветных кристаллов; $t_{пл}$: 272-273°C; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=453.

Стадия 64.1: 2-хлор-N-{3-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}ацетамид

Указанное в заглавии соединение синтезируют аналогично стадиям с 40,1 по 40,6; R_f (дихлорметан/метанол/конц. аммиак в соотношении 90:10:1) составляет 0,47; ВЭЖХ: $t_{уд}$ составляет 9,98 мин; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=444.

Примеры 65 и 66

В приведенных ниже примерах из 2-хлор-N-{3-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}ацетамида (стадия 64.1) аналогично примеру 64 синтезируют следующие соединения:

Пример номер	Название	$t_{пл}$ [°C]	МС-ПЭ ⁺ : (M+H) ⁺	ТЛХ R_f	ВЭЖХ $t_{уд}$ [мин]
65	N-{3-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамид	214-214	508	0,21	8,08
66	N-{3-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-пиперидин-1-илацетамид	252-254	493	0,53	8,65

^a дихлорметан/метанол/конц. аммиак в соотношении 90:10:1

Примеры с 67 по 78

В приведенных ниже примерах синтез проводят аналогично примеру 1. Однако

получение промежуточных продуктов осуществляют по модифицированному протоколу: вместо восстановления этилового эфира алюмогидридом лития в ТГФ (как это изложено на стадии 1.2) 4-гидроксиметильные производные получают восстановлением диизобутилалюмогидридом в смеси дихлорметана и диоксана в соотношении 1:1 при комнатной температуре (примеры с 67 по 72 и с 76 по 78). При получении промежуточных продуктов примеров с 73 по 75 в результате восстановления этилового эфира 4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)бензойной кислоты диизобутилалюмогидридом в ТГФ при комнатной температуре образуется [4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил]метанол (см. стадию 108.3). Затем замещением атома хлора 2-метокси-5-аминофенолом так, как изложено на стадии 1.1, получают 5-[6-(4-гидроксиметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино]-2-метоксифенол.

Пример номер	Название	t _{пл} [°C]	МС-ПЭ ⁺ : (M+H) ⁺	ТЛХ R _f	ВЭЖХ t _{уд} [мин]
67	2-Метил-5-[6-[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино]фенол	256-258	429	0,14 б	6,8
68	5-[6-(3-Диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино]-2-метилфенол	258-260	374	0,21 б	7,2
69	2-Метокси-5-[6-[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино]фенол	251-252	445	0,16 б	6,1
70	5-[6-(3-Диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино]-2-метоксифенол	250-251	390	0,17 б	6,8
71	5-[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино]-2-метилфенол		374	0,31 б	7,2
72	2-Метил-5-[6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино]фенол	>300	429		6,9
73	5-[6-(4-Диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино]-2-метоксифенол				
74	2-Метокси-5-[6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино]фенол		445	0,19 ^г	6,3
75	2-Метокси-5-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино]фенол				
76	[(R)-1-(4-хлорфенил)этил]-[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	273-274	406	0,32 б	9,1
77	[(R)-1-(4-хлорфенил)этил]-[6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	232-233	461	0,31 б	8,6
78	[(R)-1-(4-хлорфенил)этил]-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин		448	0,16 в	9,2

^а ВЭЖХ:

Колонка: (250×4,6 мм) заполнена материалом для обращенно-фазной хроматографии C18-Nucleosil (со средним размером частиц 5 мкм с силикагелем, обработанным октадецилсиланами с образованием ковалентных связей, фирма Macherey & Nagel, Дюрен, Германия). Определение по УФ-поглощению при 215 нм. Время удерживания (t_{уд}) приведено в минутах. Скорость потока: 1 мл/мин.

Градиент: 20% А→100% а) в б) в течение 13 мин + 5 мин 100% а), а): ацетонитрил + 0,05% ТФК; б): вода + 0,05% ТФК;

^б дихлорметан/этанол в соотношении 4:1 + капля конц. аммиака ^в EtOAc/этанол в соотношении 9:1;

^г ТГФ/метанол в соотношении 9:1 + капля конц. аммиака.

Пример 79: (3-хлорфенил)-[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амингидрохлорид

Алюмогидрид лития (72 мг, 1,9 ммоль) в азотной атмосфере суспендируют в сухом ТГФ (12 мл). Добавляют твердого 4-[4-(3-хлорфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]-N,N-диметилбензамида (описан в WO 97/02266, 140 мг, 0,37 ммоль) и смесь выдерживают при 60°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гидролизуют при 0°C последовательным добавлением воды (0,072 мл), 15%-ного гидроксида натрия (0,072 мл) и воды (0,21 мл). Осадок удаляют фильтрованием и фильтрат концентрируют в роторном испарителе. Желтый кристаллический остаток суспендируют в метаноле, отфильтровывают, суспендируют в толуоле, отфильтровывают, вновь суспендируют в метаноле и

отфильтровывают с получением свободного основания указанного в заглавии соединения [R_f (дихлорметан/метанол 9:1 плюс 1 капля конц. аммиака) составляет 0,36]. Этот продукт суспендируют в метаноле (2 мл) и обрабатывают 1 н. соляной кислотой (0,2 мл). Суспензию активно перемешивают и фильтруют. Кристаллы растирают в порошок в метаноле/воде в соотношении 9:1 и вновь отфильтровывают с получением указанного в заглавии соединения; t_{пл}: 280-283°C; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=378.

Примеры 80 и 81

В приведенных ниже примерах из соответствующих амидов (WO 97/02266) аналогично примеру 79 синтезируют следующие соединения:

Пример номер	Название	t _{пл} [°C]	МС-ПЭ ⁺ : (M+H) ⁺	ТЛХ R _f	ВЭЖХ t _{уд} [мин]
80	(3-Хлорфенил)-{6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}аминдигидрохлорид	227-229	433	0,35	6,74
81	(3-Хлорфенил)-{6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}аминдигидрохлорид	278-280	420	0,49	7,25

^a свободного основания с использованием дихлорметана/метанола в соотношении 9:1 плюс 1 капля конц. аммиака.

Пример 82: 2-((2-гидроксиэтил)-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}амино)этанол

[6-(4-Аминометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин (стадия 40.5, 0,5 г, 1,46 ммоль) растворяют в ТГФ (7,5 мл) и воде (0,75 мл) и охлаждают до -10°C. Затем через раствор в течение примерно 40 мин пропускают поток этиленоксида (количество абсорбированного этиленоксида составляет от 5 до 6 г). Колбу герметизируют и смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин, а затем при 50°C в течение 16 ч. Прозрачный желтый раствор охлаждают и растворители выпаривают. Остаток очищают экспресс-хроматографией на 34 г силикагеля. Элюирование в колонке осуществляют с использованием смеси дихлорметана/метанола при постепенном повышении концентрации метанола, начиная со 100:1,25 и заканчивая 100:2,5, с последующим переключением на дихлорметан/метанол/конц. аммиак, начиная с 100:2,5:0,125 и заканчивая 100:10:0,5. Фракции, содержащие указанное в заглавии соединение, объединяют и концентрируют в роторном испарителе. Остаток растворяют в небольшом количестве дихлорметана и полученный твердый продукт собирают фильтрованием; t_{пл}: 194-197°C; R_f (дихлорметан/метанол/конц. аммиак в соотношении 90:10:1) составляет 0,21; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=432.

Пример 83: (3-хлорбензил)-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин

(3-Хлорбензил)-{6-(4-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин (150 мг, 0,35 ммоль) суспендируют в 5 мл диоксана и обрабатывают N-этилпиперазином. Смесь выдерживают при 90°C в течение 7 ч. Растворитель выпаривают и остаток очищают экспресс-хроматографией на 34 г силикагеля. Элюирование в колонке осуществляют с использованием смеси дихлорметана/метанола при постепенном повышении концентрации метанола, начиная со 100:1,25 и заканчивая 100:5, с последующим переключением на дихлорметан/метанол/конц. аммиак, начиная со 100:5:0,25 и заканчивая 100:10:0,5. Фракции, содержащие указанное в заглавии соединение, объединяют и концентрируют в роторном испарителе с получением указанного в заглавии соединения; t_{пл}: 241-243°C; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=461.

Стадия 83.1: этиловый эфир 4-[4-(3-хлорбензиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензойной кислоты

Это соединение синтезируют аналогично примеру 1, стадия 1.1, исходя из этилового эфира 4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)бензойной кислоты (WO 97/02266) и 3-хлорбензиламина; t_{пл}: 305-306°C; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=407.

Стадия 83.2: {4-[4-(3-хлорбензиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]фенил}метанол

2,236 г (0,059 моля) алюмогидрида лития при КТ суспендируют в 600 мл сухого ТГФ.

Порциями в течение 5 мин добавляют этилового эфира 4-[4-(3-хлорбензиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензойной кислоты (4,8 г, 0,0118 моля) и образовавшуюся смесь выдерживают при 60°C в течение 1 ч. Смесь охлаждают на ледяной бане до

примерно 10°C и обрабатывают последовательно ТГФ/водой в соотношении 1:1 (2,24 мл), 15%-ным раствором гидроксида натрия (4,48 мл) и водой (6,72 мл). Твердый алюминиевый комплекс удаляют фильтрованием (продукт Hyflo Super Cel®, фирма Fluka, Бухс, Швейцария) и тщательно промывают ТГФ. Фильтрат концентрируют до примерно 50 мл и образовавшуюся суспензию обрабатывают водой/этанолом в соотношении 9:1 (50 мл). После перемешивания в течение 10 мин кристаллы собирают фильтрованием и сушат под пониженным давлением с получением указанного в заглавии соединения; $t_{пл}$: 296-298°C; МС-ПЭ⁺: (М+Н)⁺=365.

Стадия 83.3: (3-хлорбензил)-[6-(4-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин

Раствор 0,79 мл (10 ммоль) тионилхлорида в 5,5 мл толуола охлаждают до -10°C. Добавляют твердого {4-[4-(3-хлорбензиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]фенил} метанола и при 0°C суспензию перемешивают в течение 2 ч, а затем при КТ в течение 17 ч. Твердый продукт отфильтровывают, промывают толуолом и суспендируют в воде (3 мл). Смесь обрабатывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (3 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Кристаллы собирают фильтрованием, промывают водой, небольшим количеством этанола и диэтиловым эфиром и сушат с получением указанного в заглавии соединения; $t_{пл}$: (с разложением) ~300°C; R_f (дихлорметан/метанол/конц. аммиак в соотношении 90:10:1) составляет 0,61; МС-ПЭ⁺: (М+Н)⁺=383.

Примеры с 84 по 107к:

В следующих примерах аналогично примеру 83 синтезируют следующие соединения:

Пример номер	Название	$t_{пл}$ [°C]	МС-ПЭ ⁺ : (М+Н) ⁺	ТЛХ R_f	ВЭЖХ $t_{уд}$ [мин]
84	(3-Хлорбензил)-[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	219-222	393	-	7,46
85	(3-Хлорбензил)-[6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	234-235	432	0,44 а	7,95
86	(3-Хлорбензил)-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	253-254,5	434	-	7,55
87	(3-Хлорбензил)-[6-(4-диэтиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	231-233	420	0,35 а	7,86
88	(3-Хлорбензил)-[6-(4-пирролидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	222-225	418	0,32 а	7,77
89	(3-Хлорбензил)-[6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	235-237	447	0,34 а	6,99
90	(2-Хлорбензил)-[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	256-258	392	0,30 а	7,65

Пример номер	Название	$t_{пл}$ [°C]	МС-ПЭ ⁺ : (М+Н) ⁺	ТЛХ R_f	ВЭЖХ $t_{уд}$ [мин]
91	(2-Хлорбензил)-[6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	255-256	461	0,23 а	7,37
92	(2-Хлорбензил)-[6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	262-264	432	0,54 а	7,77
93	(2-Хлорбензил)-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	276-279	434	0,42	7,39
94	(2-Хлорбензил)-[6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	267-269	447	0,37 а	6,80
95	(2-Хлорбензил)-[6-(4-пирролидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	264-265	418	0,33 а	7,59
96	(2-Хлорбензил)-[6-(4-диэтиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	257-258	420	0,42 а	7,69
97	(2,5-Дихлорбензил)-[6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	249-251	495	0,30 а	7,44
98	(2,5-Дихлорбензил)-[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	254-257	426	0,30 а	7,91

Пример номер	Название	t _{пл} [°C]	МС-ПЭ ⁺ : (М+Н) ⁺	ТЛХ R _f	ВЭЖХ t _{уд} [мин]
99	(2,5-Дихлорбензил)-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	272-274	468	0,42 б	7,97
100	(2,5-Дихлорбензил)-[6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	258-260	466	-	8,44
101	(2,5-Дихлорбензил)-[6-(4-диэтиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	255-257	454	0,50 в	8,26
102	(2,5-Дихлорбензил)-[6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	244-246	481	0,37 в	7,43
103	(2,5-Дихлорбензил)-[6-(4-пирролидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	266-268	452	0,48 а	8,20
104	[6-(4-Диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-(3-метоксибензил)амин	227-229	388	0,40 ^г	6,91
105	[6-(4-диэтиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-(3-метоксибензил)амин	230-232	416	0,57 ^г	7,36
106	(3-Метоксибензил)-[6-(4-пирролидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	220-222	414	0,50 ^г	7,29

Пример номер	Название	t _{пл} [°C]	МС-ПЭ ⁺ : (М+Н) ⁺	ТЛХ R _f	ВЭЖХ t _{уд} [мин]
107	(3-Метоксибензил)-[6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	227-229	428	0,30 д	7,48
107 а	(3-Метоксибензил)-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	263-265	430	0,42 е	7,02
107 б	(3-Метоксибензил)-[6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	225-227	443	0,12 е	6,43
107 в	{6-[4-(4-Этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-(3-метоксибензил)амин	231-233	457	0,45 е	6,66
107 г	(3-Метилбензил)-[6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	246-248	412	0,46 е	7,88
107 д	(3-Метилбензил)-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	259-261	414	0,37 е	7,74
107 е	[6-(4-Диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-(3-метилбензил)амин	230-232	372	0,58 ^г	7,23
107 ж	[6-(4-Диэтиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-(3-метилбензил)амин	241-243	400	0,6 ^г	7,71

Пример номер	Название	t _{пл} [°C]	МС-ПЭ ⁺ : (М+Н) ⁺	ТЛХ R _f	ВЭЖХ t _{уд} [мин]
107 з	(3-Метилбензил)-[6-(4-пирролидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	241-243	398	0,5 ^г	7,63
107 и	(3-Метилбензил)-[6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	244-246	427	0,5 ^г	6,87
107 к	{6-[4-(4-Этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-(3-метилбензил)амин	250-252	441	0,4 ^г	6,9
^а дихлорметан/метанол/конц. аммиак в соотношении 90:10:1 ^б дихлорметан/этанол/конц. аммиак в соотношении 92:8:1 ^в дихлорметан/этанол/конц. аммиак в соотношении 93:7:1 ^г дихлорметан/этанол/конц. аммиак 90:10:1 ^д дихлорметан/метанол в соотношении 80:20 ^е дихлорметан/метанол в соотношении 80:20					

Пример 108: бензо[1,3]диоксол-5-ил{6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин

Смесь 200 мг (0,53 ммоль) бензо[1,3]диоксол-5-ил[6-(4-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин, 0,59 мл (5,3 ммоль) 1-метилпиперазина и следов NaI в 15 мл этанола в атмосфере N₂ перемешивают в течение 4 ч при 65°C и 2 ч при 80°C.

Оранжевый раствор концентрируют под вакуумом и остаток растворяют в этилацетате и растворе NaHCO₃. Водный слой отделяют и дважды экстрагируют этилацетатом.

Органические фазы промывают водой и рассолом, сушат (MgSO₄) и частично концентрируют.

Затем указанное в заглавии кристаллизовавшееся соединение может быть отфильтровано; МС-ПЭ⁺: (М+Н)⁺=443; ВЭЖХ (условия см. в примерах с 67 по 78); t_{уд} составляет 7,1 мин.

Стадия 108.1: [4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил]метанол

В суспензию 30,0 г (100 ммоль) этилового эфира 4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]

пиримидин-6-ил)бензойной кислоты (WO 97/02266) в 450 мл сухого ТГФ при 10°C в атмосфере N₂ по каплям добавляют 500 мл диизобутилалюмогидрида (1 М в ТГФ). Образовавшийся прозрачный раствор перемешивают в течение 1 ч, а затем разбавляют 2,1 л сухого ТГФ. Далее добавляют 98 мл этилацетата, после чего по прошествии 15 мин 45 мл воды и после 1 ч 22,5 мл 4 н. гидроксида натрия. По истечении 1 ч перемешивания добавляют 200 г Na₂SO₄ и перемешивание продолжают в течение еще одного часа. Смесь фильтруют через брουνмиллерит (фирма Fluka, Бухс, Швейцария), остаток промывают ТГФ и выбрасывают. Концентрированием фильтрата до остаточного объема ≈0,1 л, добавлением 0,3 л дихлорметана и фильтрованием получают указанное в заглавии соединение; данные анализа для C₁₃H₁₀ClN₃O: расщ.: С 60,13%, Н 3,88%, N 16,18%, Cl 13,65%; обнаруж.: С 60,23%, Н 4,03%, N 16,51%, Cl 13,28%.

Стадия 108.2: {4-[4-(бензо[1,3]диоксол-5-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]фенил}метанол

Смесь 1,5 г (5,8 ммоль) [4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил]метанола и 1,58 г (11,5 ммоль) 3,4-метилendioксианилина в 30 мл н-бутанола перемешивают в течение 16 ч при 115°C в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры указанное в заглавии соединение может быть отфильтровано и промыто н-бутанолом; МС-ПЭ⁺: (М+Н)⁺=361; ВЭЖХ (условия см. в примерах с 67 по 78); t_{уд} составляет 8,7 мин.

Стадия 108.3: бензо[1,3]диоксол-5-ил[6-(4-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин

В суспензию 1,83 г {4-[4-(бензо[1,3]диоксол-5-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]фенил}метанола в 56 мл диоксана/ацетонитрила в соотношении 1:1 в атмосфере N₂ добавляют 3,1 мл тионилхлорида. По истечении 16 ч перемешивания суспензию разбавляют этилацетатом и раствором NaHCO₃. Водный слой отделяют и дважды экстрагируют этилацетатом. Органические фазы промывают водой и рассолом, сушат (MgSO₄) и концентрируют с получением указанного в заглавии соединения; МС-ПЭ⁺: (М+Н)⁺=379; ВЭЖХ (условия см. в примерах с 67 по 78); t_{уд} составляет 11,4 мин.

Примеры со 108 по 114

В следующих примерах аналогично примеру 108 синтезируют следующие соединения:

Пример номер	Название	t _{пл} [°C]	МС-ПЭ ⁺ : (М+Н) ⁺	ТЛХ R _f	ВЭЖХ t _{уд} [мин]
108	Бензо[1,3]диоксол-5-ил[6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин		457	0,32 ^в	7,3
109	Бензо[1,3]диоксол-5-ил[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин		388	0,08 ^б	7,6
110	Бензо[1,3]диоксол-5-ил[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин		430	0,16 ^б	7,7
111	(6-Метоксипиридин-3-ил)-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	263-264	417	0,78 ^в	7,2
112	(6-Метоксипиридин-3-ил)-[6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин	241-242	430	0,07 ^б	6,9
113	(6-Метоксипиридин-3-ил)-[6-[4-(диметиламинометил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин		375	0,49 ^в	7,0
114	(6-Метоксипиридин-3-ил)-[6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин		444	0,41 ^в	6,8

^а ВЭЖХ: условия см. в примерах с 67 по 78;

^б дихлорметан/метанол/конц. аммиак в соотношении 90:10:1;

^в ТГФ/метанол/конц. аммиак в соотношении 90:10:1.

Пример 115: 5-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино]-1Н-пиридин-2-он

К 84 мг (0,20 ммоль) (6-метоксипиридин-3-ил)-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин и 10 мл хлороформа в ампуле в атмосфере N₂ добавляют 0,1 мл (0,73 ммоль) Me₃SiI. После перемешивания в течение 6 ч при 70°C в суспензию при КТ добавляют разбавленного раствора NaHCO₃ и EtOAc. Перемешиванием, фильтрованием и промывкой водой получают указанное в заглавии соединение; ТСХ

(ТГФ/метанол/конц. аммиак в соотношении 90:10:1); $R_f=0,23$; МС-ПЭ⁺: (М+Н)⁺=403; ВЭЖХ (условия см. в примерах с 67 по 78); $t_{уд}$ составляет 4,7 мин.

Примеры со 116 по 118

В следующих примерах аналогично примеру 115 (в конечном счете после очистки хроматографией на SiO₂ или жидкостной хроматографией с обращенной фазой под умеренным давлением: Nucleosil Cig, CH₃CH/H₂O+ТФК) синтезируют следующие соединения:

Пример номер	Название	МС-ПЭ ⁺ : (М+Н) ⁺	ТЛХ R _f	ВЭЖХ $t_{уд}$ [мин]
116	5-[6-(4-Диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-иламино]-1Н-пиридин-2-он	361	0,09 ^г	9,2 ^б
117	5-[6-[4-(4-Метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-иламино]-1Н-пиридин-2-он	416		9,0 ^в
118	5-[6-[4-(4-Этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-иламино]-1Н-пиридин-2-он	430		9,1 ^в

^а ВЭЖХ: растворительная система: а): ацетонитрил + 0,05% ТФК; б): вода + 0,05% ТФК;

^б Градиент: 20% А→100% а) в б) в течение 13 мин + 5 мин 100% а);

^в Градиент: 5% А→40% а) в б) в течение 9 мин + 7 мин 40% а);

^г ТГФ/метанол/конц. аммиак в соотношении 90:10:1.

Пример 119: (6-метоксипиридин-3-илметил)-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил}амин

(6-Метоксипиридин-3-илметил)-[6-(4-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амин (400 мг, 1,05 ммоль), 1,34 мл N-этилпиперазина и следы NaI перемешивают в течение 2,5 ч в 30 мл кипящего этанола. Растворитель выпаривают и остаток повторно растворяют в EtOAc и разбавленном растворе NaHCO₃. Выделенный водный слой повторно экстрагируют EtOAc и органические фазы промывают водой и рассолом, сушат (Na₂SO₄) и частично концентрируют под вакуумом. Указанное в заглавии соединение кристаллизуется и может быть отфильтровано; МС-ПЭ⁺: (М+Н)⁺=458; данные элементного анализа на С, Н и N находятся в пределах 0,5% расчетных значений.

Стадия 119.1: этиловый эфир 4-[4-(6-метоксипиридин-3-илметиламино)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-ил]бензойной кислоты

Смесь 5,0 г (16,6 ммоль) этилового эфира 4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)бензойной кислоты (WO 97/02266) и 2,52 г (18 ммоль) 6-метоксипиридин-3-илметиламина (CAS: 262295-96-5; получен из 6-метоксиникотиннитрила гидрогенизацией в присутствии никеля Ренея в метаноле, содержащем NH₃) в 3,5 мл (25 ммоль) Et₃N и 100 мл н-бутанола в течение 8 ч выдерживают при 140°C. Затем добавляют дополнительно 0,69 г 6-метоксипиридин-3-илметиламина и 1,2 мл Et₃N. Выдержку при повышенной температуре продолжают в течение 6 ч, горячую суспензию фильтруют и остаток промывают н-бутанолом и гексаном с получением указанного в заглавии соединения; $t_{пл}$: 305°C; данные элементного анализа на С, Н и N находятся в пределах 0,5% расчетных значений.

Стадия 119.2: {4-[4-(6-метоксипиридин-3-илметиламино)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-ил]фенил}метанол

5,0 г (12 ммоль) этилового эфира 4-[4-(6-метоксипиридин-3-илметиламино)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-ил]бензойной кислоты в 200 мл ТГФ охлаждают до -10°C. Далее по каплям добавляют 80 мл 1 н. раствора диизобутилалюмогидрида в ТГФ. После перемешивания в течение 3 ч при КТ добавляют 200 мл ТГФ и 100 мл EtOAc, после чего 10 мл 10%-ного раствора NH₄Cl в воде. По прошествии 30 мин интенсивного перемешивания добавляют 20 г Na₂SO₄, затем смесь фильтруют через бромиллерит. Концентрированием фильтрата, перемешиванием в метаноле и фильтрованием получают указанное в заглавии соединение; МС-ПЭ⁺: (М+Н)⁺=362.

Стадия 119.3: (6-метоксипиридин-3-илметил)-[6-(4-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амин

Суспензию 3,28 г (9,1 ммоль) {4-[4-(6-метоксипиридин-3-илметиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-6-ил]фенил}метанола в 40 мл ацетонитрила, 40 мл диоксана и 4 мл SOCl₂ в течение 1 ч перемешивают при КТ. Смесь растворяют в EtOAc и растворе NaHCO₃, водный слой отделяют и экстрагируют EtOAc. Органические слои промывают раствором NaHCO₃, водой и рассолом, сушат (Na₂SO₄) и частично концентрируют. Указанное в заглавии кристаллизовавшееся соединение может быть отфильтровано; данные элементного анализа на С, Н и N находятся в пределах 0,4% расчетных значений.

Примеры со 120 по 125

В приведенных ниже примерах синтезируют следующие соединения:

Пример номер	Название	t _{пл} [°C]	МС-ПЭ ⁺ : (M+H) ⁺	ИЭЖХ t _{уд} [мин]	Элем. Анализ ^б
120	(6-Метоксипиридин-3-илметил)-{6-[4-(морфолин-4-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил}амин		431	7,2	CHN
121	(6-Метоксипиридин-3-илметил)-{6-[4-(диметиламинометил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил}амин		389	7,1	CHN
122	(2-Метоксипиридин-4-илметил)-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил}амин ^в	210-212	458	6,6	
123	(2-Метоксипиридин-4-илметил)-{6-[4-(морфолин-4-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил}амин ^в		431	7,0	
124	(2-Метоксипиридин-4-илметил)-{6-[4-(диметиламинометил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил}амин ^в	210-211	389	6,8	CHN
125	(2-Метоксипиридин-4-илметил)-{6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил}амин ^в	211-212	444	6,3	CHN

^а ВЭЖХ: растворительная система: а): ацетонитрил + 0,05% ТФК; б): вода + 0,05% ТФК. Градиент: 20% А→100% а) в б) в течение 13 мин + 5 мин 100% а).

^б Экспериментальное значение находится в пределах 0,4% расчетных значений.

^в Используют 2-метоксипиридин-4-илметиламин [получение см. в J.Med.Chem. 36 (1993), 2362]

Примеры со 126 по 132

В результате расщепления метиловых эфиров вышеуказанных соединений аналогично примеру 115 получают:

Пример номер	Название	t _{пл} [°C]	МС-ПЭ ⁺ : (M+H) ⁺	ВЭЖХ t _{уд} [мин]	Элем. Анализ
126	5-({6-[4-(4-Этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-иламино}метил)-1Н-пиридин-2-он		444	9,4 ^б	
127	5-({6-[4-(4-Диметиламинометил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-иламино}метил)-1Н-пиридин-2-он		375	9,6 ^б	CHN
128	5-({6-[4-(4-Морфолин-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-иламино}метил)-1Н-пиридин-2-он		417	9,7 ^б	CHN
129	4-({6-[4-(4-Этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-иламино}метил)-1Н-пиридин-2-он	291-292	444	9,4 ^б	
130	4-({6-[4-(4-Морфолин-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-иламино}метил)-1Н-пиридин-2-он		417	5,7 ^в	CHN
131	4-({6-[4-(4-Диметиламинометил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-иламино}метил)-1Н-пиридин-2-он	330-332	375	5,6 ^в	CHN
132	4-({6-[4-(4-Метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-иламино}метил)-1Н-пиридин-2-он			5,0 ^в	CHN

^а ВЭЖХ: растворительная система: а): ацетонитрил + 0,05% ТФК; б): вода + 0,05% ТФК;

^б Градиент: 5% А→40% а) в б) в течение 9 мин + 7 мин 40% а);

^в Градиент: 20% А→100% а) в б) в течение 13 мин + 5 мин 100% а);

^г Экспериментальное значение находится в пределах 0,4% расчетных значений.

Пример 133: (2-метоксипиридин-4-ил)-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил]амин

330 мг (0,90 ммоль) (2-метоксипиридин-4-ил)-[6-(4-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил]амина, 0,81 мл морфолина и следы NaI перемешивают в течение 2 ч в 20 мл кипящего этанола. Образуется прозрачный раствор, из которого при охлаждении до КТ указанное в заглавии соединение кристаллизуется и может быть отфильтровано; ТСХ (CH₂Cl₂/метанол в соотношении 9:1); R_f=0,33; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=417.

Стадия 133.1: {4-[4-(2-метоксипиридин-4-иламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-6-ил]фенил}метанол

К 4,16 г (16 ммоль) [4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-6-ил)фенил]метанола (см, стадию 108.3) и 1,99 г (16 ммоль) 2-метоксипиридин-4-иламина [см. Рес. Trav. Chim. (1955) 74, 1160; получен из 2-метокси-4-нитропиридин-1-оксида гидрогенизацией в присутствии никеля Ренея в метаноле/ТГФ] в 90 мл дегазированного ДМФ в атмосфере N₂ последовательно добавляют 996 мг R(+)-ДИНАФ [R(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-динафталин; 1,6 ммоль], 414 мг комплекса Pd₂(dba)₃·CHCl₃ [трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) и хлороформа; 0,40 ммоль] и 3,08 г (32 ммоль) натрийтрет-бутилата. Красный раствор перемешивают при 70°C в течение ночи, а затем выливают в смесь 0,5 л EtOAc и 1 л буфера (7,8 г NaH₂PO₄·2H₂O, 5 г Na₂HPO₄·2H₂O в 1 л H₂O). После перемешивания в течение 1 ч указанное в заглавии соединение отфильтровывают и промывают водой и EtOAc; ВЭЖХ (условия см. в примерах с 67 по 78); t_{уд} составляет 8,2 мин; МС-ПЭ⁺: (М+Н)⁺=348.

Стадия 133.2: (2-метоксипиридин-4-ил)-[6-(4-хлорметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]амин

При 0°C готовят суспензию 1,23 г (3,5 ммоль) {4-[4-(2-метоксипиридин-4-иламино)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-6-ил]фенил}метанола в 18 мл ацетонитрила, 18 мл диоксана и 1,5 мл SOCl₂, а затем перемешивают в течение 4,5 ч при КТ. Смесь разбавляют 0,2 л EtOAc и 0,1 л насыщенного раствора NaHCO₃, перемешивают и отфильтровывают указанное в заглавии соединение; МС-ПЭ⁺: (М+Н)⁺=366. Экстракцией фильтрата может быть получено дополнительное количество продукта.

Примеры с 134 по 140

Получением соответствующих метоксипиридинов аналогично примеру 133 с последующим деметилированием до соответствующих пиридонов аналогично примеру 115 синтезируют следующие соединения:

Пример номер	Название	МС-ПЭ ⁺ : (М+Н) ⁺	ВЭЖХ t _{уд} [мин]	Элем. анализ б	ТЛХ R _f
134	4-[6-(4-Морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-иламино]-1Н-пиридин-2-он	403	7,3		0,24 ^в
135	(2-Метоксипиридин-4-ил)-{6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил}амин	430	7,2		0,35 ^в
136	4-[6-[4-(4-Метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-иламино]-1Н-пиридин-2-он	416	7,0		0,08 ^в
137	(2-Метоксипиридин-4-ил)-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил}амин	444	7,7		0,48 ^г
138	4-[6-[4-(4-Этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-иламино]-1Н-пиридин-2-он	430	7,2		0,10 ^в
139	[6-(4-Диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]-(2-метоксипиридин-4-ил)амин	375	7,2	CHN	0,47 ^г
140	4-[6-(4-Диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-иламино]-1Н-пиридин-2-он	361	7,2		0,08 ^в

^а ВЭЖХ: растворительная система: а): ацетонитрил + 0,05% ТФК; б): вода + 0,05% ТФК. Градиент: 20% А→100% а) в б) в течение 13 мин + 5 мин 100% а).
^б Экспериментальное значение находится в пределах 0,4% расчетных значений.
^в CH₂Cl₂/MeOH/конц. NH₃ в соотношении 80:20:1
^г ТГФ/MeOH/конц. NH₃ в соотношении 90:10:0,3

Пример 141: 6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-4-(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин

1,56 мл диизобутилалюмогидрида (1 М в ТГФ) в атмосфере N₂ вводят в раствор 130 мг (0,26 ммоль) (4-этилпиперазин-1-ил)-{4-[4-(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-6-ил]фенил}метанола в 13 мл ТГФ при -15°C. Спустя 3 ч в раствор добавляют 4 мл EtOAc, после чего 0,2 мл насыщенного раствора NH₄Cl в воде. После добавления твердого Na₂SO₄ реакционную смесь фильтруют через бромиллерит. Фильтрат концентрируют совместно с 3 г SiO₂. Полученный порошок помещают в верхнюю часть хроматографической колонки (SiO₂), а затем элюируют EtOAc/метанолом в соотношении 4:1 и, наконец, EtOAc/метанолом/NEt₃ в соотношении 80:20:1, получая указанное в заглавии соединение; ВЭЖХ (условия см. в примерах с 67 по 78); t_{уд} составляет 10,5 мин; МС-ПЭ⁺: (М+Н)⁺=485.

Стадия 141.1: этиловый эфир 4-[4-хлор-1-(4-метоксибензил)-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензойной кислоты

Суспензию 3,0 г (10 ммоль) этилового эфира 4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)бензойной кислоты (WO 97/02266), 2,4 г (17 ммоль) K_2CO_3 , 0,32 г (1 ммоль)

5 тетрабутиламмонийбромида и 2,0 мл (15 ммоль) 4-метоксибензилхлорида в 25 мл 2-бутанона в течение 18 ч перемешивают при 80°C. Затем суспензию фильтруют, остаток промывают 2-бутанолом и выбрасывают. Фильтрат разбавляют EtOAc и водой, водный слой отделяют и дважды экстрагируют EtOAc. Органические слои промывают водой и рассолом, сушат (Na_2SO_4) и после добавления 13 г SiO_2 концентрируют. Полученный
10 порошок помещают в верхнюю часть хроматографической колонки (SiO_2), а затем элюируют гексаном/EtOAc в соотношении 2:1. Первым элюируют этиловый эфир 4-[4-хлор-7-(4-метоксибензил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензойной кислоты [ТСХ (гексан/EtOAc в соотношении 2:1); $R_f=0,40$; МС-ПЭ⁺: (М+Н)⁺=422], после чего указанное в заглавии соединение; ТСХ (гексан/EtOAc в соотношении 2:1); $R_f=0,23$; МС-ПЭ⁺: (М+Н)⁺=422.

15 Стадия 141.2: этиловый эфир 4-[4-(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-1-(4-метоксибензил)-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензойной кислоты

Смесь 3,96 г (9,4 ммоль) этилового эфира 4-[4-хлор-1-(4-метоксибензил)-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензойной кислоты, 2,14 г (13 ммоль) 4-фтор-5-гидрокси-2-метил-1Н-индола (получение см. в WO 00/47212, прим. 237) и 2,44 г (17,7 ммоль) K_2CO_3 в 90 мл
20 ДМФ выдерживают в течение 9 ч при 95°C. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом, остаток растворяют в EtOAc и воде, водный слой отделяют и дважды экстрагируют EtOAc. Органические слои промывают водой и рассолом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Хроматографией в колонке (SiO_2 , EtOAc/гексан в соотношении 1:1) получают указанное в заглавии соединение; ТСХ (EtOAc/гексан в соотношении 1:1);
25 $R_f=0,24$; МС-ПЭ⁺: (М+Н)⁺=551.

Стадия 141.3: этиловый эфир 4-[4-(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензойной кислоты

Гидрогенизацией 0,50 г (0,91 ммоль) этилового эфира 4-[4-(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-1-(4-метоксибензил)-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензойной кислоты в 150
30 мл ТГФ и 15 мл 1,3-диметил-2-имидазолидинона в присутствии 0,2 г Pd/C (10%-ный, "Engelhard 5125"), фильтрованием и концентрированием получают сырой продукт. Перемешиванием в ТГФ/воде, фильтрованием и промывкой водой выделяют указанное в заглавии соединение; МС-ПЭ⁺: (М+Н)⁺=431; данные элементного анализа на С, Н, N и F находятся в пределах 0,4% расчетных значений.

35 Стадия 141.4: литиевая соль 4-[4-(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензойной кислоты

Суспензию 2,87 г (6,7 ммоль) этилового эфира 4-[4-(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензойной кислоты и 520 мг (12 ммоль)
40 $LiOH \cdot H_2O$ в 240 мл диоксана и 5 мл воды при 120°C перемешивают в течение 24 ч. Вначале твердый материал растворяется, затем образуется новый осадок. В результате фильтрования при КТ и промывки диоксаном и диэтиловым эфиром получают указанное в заглавии соединение; ВЭЖХ (условия см. в примерах с 67 по 78); $t_{уд}$ составляет 13,5 мин; МС-ПЭ⁺: (М+Н)⁺=403.

45 Стадия 141.5: (4-этилпиперазин-1-ил)-{4-[4-(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]фенил}метанол

К 340 мг (0,83 ммоль) литиевой соли 4-[4-(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензойной кислоты в 5 мл ДМФ в атмосфере N_2 при 0°C добавляют 0,38 мл (3 ммоль) N-этилпиперазина и 0,31 мл 95%-ного (2 ммоль)
50 диэтилцианфосфоната. По прошествии 60 мин суспензию разбавляют EtOAc и промывают насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой и рассолом. Водные слои дважды повторно экстрагируют EtOAc, органические слои сушат (Na_2SO_4) и после добавления SiO_2 концентрируют. Полученный порошок помещают в верхнюю часть хроматографической

колонки (SiO₂) и указанное в заглавии соединение элюируют EtOAc/метанолом/конц.NH₃ в соотношении 80:20:1; ВЭЖХ (условия см. в примерах с 67 по 78); t_{уд} составляет 10,4 мин; МС-ПЭ⁺: (M+H)⁺=499.

Примеры со 142 по 144

В следующих примерах аналогично примеру 141 синтезируют следующие соединения:

Пример номер	Название	МС-ПЭ ⁺ : (M+H) ⁺	ВЭЖХ t _{уд} [мин]	Элем. анализ. б	T _{пл} [° C]	ТЛХ R _f
142	6-[4-(4-Метилпиперазин-1-илметил)фенил]-4-(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин	471	12,8	CHN F		
143	4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин	458	10,7		280- 282	0,19 ^в
144	{4-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-диметиламин	416	10,7			0,21 ^г
^а ВЭЖХ: растворительная система: а): ацетонитрил + 0,05% ТФК; б): вода + 0,05% ТФК. Градиент: 20% А→100% а) в б) в течение 13 мин + 5 мин 100% а). ^б Экспериментальное значение находится в пределах 0,4% расчетных значений. ^в EtOAc/MeOH в соотношении 19:1 ^г EtOAc/MeOH/NEt ₃ в соотношении 80:20:1						

Пример 145: наполненные сухим содержимым капсулы

5000 капсул, каждая из которых в качестве действующего компонента включает 0,25 г одного из соединений формулы I, упомянутых в предыдущих примерах, готовят следующим образом:

Состав

Действующий компонент	1250 г
Тальк	180 г
Пшеничный крахмал	120 г
Стеарат магния	80 г
Лактоза	20 г

Процесс изготовления. Упомянутые вещества измельчают в порошок и продавливают через сетку с размерами ячеек 0,6 мм. С помощью устройства для наполнения капсул эту смесь вводят в желатиновые капсулы порциями по 0,33 г.

Пример 146: мягкие капсулы

5000 мягких желатиновых капсул, каждая из которых в качестве действующего компонента включает 0,05 г одного из соединений формулы I, упомянутых в предыдущих примерах, готовят следующим образом:

Состав

Действующий компонент	250 г
Продукт PEG 400	1 л
Продукт Tween 80	1 л

Процесс изготовления. Действующий компонент измельчают в порошок и суспендируют в продукте PEG 400 (полиэтиленгликоль, Mr которого составляет от приблизит. 380 до приблизит. 420, фирма Fluka, Швейцария) и продукте Tween[®] 80 (полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, фирма Atlas Chem.Ind.Inc., США, поставляемый фирмой Fluka, Швейцария) и измельчают в мельнице мокрого тонкого помола до размеров частиц приблизит, от 1 до 3 мкм. Затем с помощью устройства для наполнения капсул эту смесь вводят в мягкие желатиновые капсулы порциями по 0,43 г.

Пример 147: ингибирование активности тирозинкиназы EGF-R (HER-1), ErbB-2 (HER-2) и рецептора VEGF (KDR)

Тесты на ингибирование проводят так, как изложено выше. Ниже приведены значения ИК₅₀ для некоторых соединений формулы I.

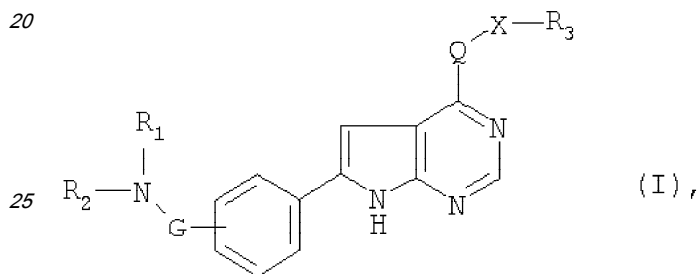
Соединение из примера №	HER-1 ИК ₅₀ [μM]	HER-2 ИК ₅₀ [μM]	KDR ИК ₅₀ [μM]
3	0,0031	0,008	0,0107
4	0,0031	0,0072	0,0093
5	0,0031	0,0067	0,006
6	0,007	0,005	0,0127
7	0,004	0,011	0,058

8	0,0024	0,0094	0,017
10	0,004	0,009	0,0293
11	0,0043	0,005	0,0497
12	0,0047	0,005	0,1387
13	0,006	0,005	0,088
14	0,0063	0,0085	0,0927
15	0,005	0,0065	0,0493

Соединение из примера №	HER-1 ИК ₅₀ [μМ]	HER-2 ИК ₅₀ [μМ]	KDR ИК ₅₀ [μМ]
16	0,0012	0,016	0,061
18	0,0165	0,0315	0,0245
43	0,005	0,0115	0,0515
48	0,0057	0,0075	0,058
52	0,0157	0,014	0,125
86	0,0055	0,016	0,105
94	0,0018	0,016	0,042
107e	0,0025	0,045	0,019
116	0,039	0,0155	0,0155

Формула изобретения

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль



в которой

R₁ и R₂ каждый независимо друг от друга обозначает атом водорода, метил, этил, изопропил, гидроксиэтил, пиперидин-1-илметилкарбонил, пирролидин-1-илметилкарбонил, морфолин-4-илметилкарбонил, 4-метилпиперазин-1-илметилкарбонил, N,N-диметиламинометилкарбонил, 4-этилпиперазин-1-илметилкарбонил, пиперидин-1-илэтилкарбонил, N,N-диэтиламиноэтилкарбонил, N,N-диметиламинопропилкарбонил, 2-пиридилкарбонил, тетрагидропиран-4-ил, морфолин-4-илэтил, N,N-диэтиламиноэтил, трет-бутил; или

R₁ и R₂ совместно с атомом азота, с которым они соединены, образуют 4-этилпиперазин-1-ил, пирролидин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, 3,5-диметилпиперазин-1-ил;

R₃ выбран из 3-хлор-4-фторфенила, фенила, 4-бензилоксифенила, 3-гидрокси-4-метилфенила, 3-гидрокси-4-метоксифенила, 4-хлорфенила, 3-хлорфенила, 2-хлорфенила, 2,5-дихлорфенила, 3-метоксифенила, бензо[1,3]диоксол-5-ила, 6-метоксипиридин-3-ила, 2-метоксипиридин-4-ила, пиридин-2(1H)-он-5-ила, пиридин-2(1H)-он-4-ила, 3-метоксифенила, 3-метилфенила, пиридин-2(1H)-он-4-ила;

G обозначает -CH₂-;

Q обозначает -NH-; и

X либо отсутствует, либо обозначает -CH(CH₃)-, -CH₂- при условии, что если X отсутствует, R₃ связан посредством кольцевого углеродного атома.

2. Соединение формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой

R₁ и R₂ каждый независимо друг от друга обозначает атом водорода, метил, этил, морфолин-4-илметилкарбонил, 4-метилпиперазин-1-илметилкарбонил, тетрагидропиран-4-ил, морфолин-4-илэтил;

или

R₁ и R₂ совместно с атомом азота, с которым они соединены, образуют 4-

этилпиперазин-1-ил, пирролидин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил;

R₃ выбран из 3-хлор-4-фторфенила, фенила, 4-бензилоксифенила, 3-хлорфенила, 2-хлорфенила, пиридин-2(1H)-он-5-ила, 3-метилфенила;

5 G обозначает -CH₂-;

Q обозначает -NH-; и

X либо отсутствует, либо обозначает -CH(CH₃)-, -CH₂- при условии, что если X отсутствует, R₃ связан посредством кольцевого углеродного атома.

3. Соединение формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой
10 R₁ и R₂ совместно с атомом азота, с которым они соединены, образуют 4-этилпиперазин-1-ил;

R₃ обозначает фенил;

G обозначает -CH₂-;

Q обозначает -NH-; и

15 X обозначает -CH(CH₃)-.

4. Соединение формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из группы, включающей

(3-хлор-4-фторфенил)-(6-{4-[(тетрагидропиран-4-иламино)метил]фенил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амин,

20 (3-хлор-4-фторфенил)-(6-{4-[(2-морфолин-4-илэтиламино)метил]фенил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амин,

N{4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-N',N'-диэтилэтан-1,2-диамин,

(3-хлор-4-фторфенил)-{6-[4-(изопропиламинометил)фенил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин,

25 (6-{4-[(2-морфолин-4-илэтиламино)метил]фенил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-((R)-1-фенилэтил)амин,

((R)-1-фенилэтил)-(6-{4-[(тетрагидропиран-4-иламино)метил]фенил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амин,

30 N,N-диэтил-N'-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}этан-1,2-диамин,

{6-[4-(трет-бутиламинометил)фенил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}-((R)-1-фенилэтил)амин,

{6-[4-(изопропиламинометил)фенил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}-((R)-1-фенилэтил)амин,

35 [6-(4-этиламинометилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин,

[6-(4-метиламинометилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин,

(3-метоксибензил)-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

40 (3-метоксибензил)-{6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин,

{6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}-(3-метоксибензил)амин,

45 (3-метилбензил)-[6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

(3-метилбензил)-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

[6-(4-диметиламинометилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-(3-

50 метилбензил)амин,

[6-(4-диэтиламинометилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-(3-метилбензил)амин,

(3-метилбензил)-[6-(4-пирролидин-1-илметилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]

амин,

(3-метилбензил)-{6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин,

{6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}-(3-метилбензил)амин,

5 бензо[1,3]диоксол-5-ил{6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин,

(6-метоксипиридин-3-ил)-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин,

10 5-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино}-1Н-пиридин-2-он,

(6-метоксипиридин-3-илметил)-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин,

(6-метоксипиридин-3-илметил)-{6-[4-(морфолин-4-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин,

15 (6-метоксипиридин-3-илметил)-{6-[4-(диметиламинометил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин,

(2-метоксипиридин-4-илметил)-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин,

20 (2-метоксипиридин-4-илметил)-{6-[4-(морфолин-4-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин,

(2-метоксипиридин-4-илметил)-{6-[4-(диметиламинометил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин,

(2-метоксипиридин-4-илметил)-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин,

25 5-({6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино}метил)-1Н-пиридин-2-он,

5-({6-[4-(диметиламинометил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино}метил)-1Н-пиридин-2-он,

30 5-({6-[4-(4-морфолинилметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино}метил)-1Н-пиридин-2-он,

4-({6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино}метил)-1Н-пиридин-2-он,

4-({6-[4-(4-морфолинилметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино}метил)-1Н-пиридин-2-он,

35 4-({6-[4-(диметиламинометил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино}метил)-1Н-пиридин-2-он,

4-({6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино}метил)-1Н-пиридин-2-он,

40 (2-метоксипиридин-4-ил)-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

(2-метоксипиридин-4-ил)-{6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин,

(2-метоксипиридин-4-ил)-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин,

45 4-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино}-1Н-пиридин-2-он.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из группы, включающей

50 (4-метилпиперазин-1-ил)-{4-[4-(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]фенил}метанон,

{4-[4-(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]фенил}морфолин-4-илметанон,

4-[4-(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]-N,N-

диметилбензамид.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из группы, включающей

6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-4-(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин,

6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-4-(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин,

4-(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин,

{4-[4-(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}диметиламин.

7. Соединение формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из группы, включающей

(3-хлор-4-фторфенил)-[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

(3-хлор-4-фторфенил)-[6-(4-диэтиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

(3-хлор-4-фторфенил)-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин,

(3-хлор-4-фторфенил)-[6-(4-пирролидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

(3-хлор-4-фторфенил)-{6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин,

(3-хлор-4-фторфенил)-[6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

(3-хлор-4-фторфенил)-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

(3-хлор-4-фторфенил)-{6-[4-(3,5-диметилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил}амин,

{6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}-((R)-1-фенилэтил)амин,

[6-(4-диэтиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин,

{6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}-((R)-1-фенилэтил)амин,

((R)-1-фенилэтил)-[6-(4-пирролидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин,

((R)-1-фенилэтил)-[6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин,

{6-[4-(3,5-диметилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}-((R)-1-фенилэтил)амин,

(4-бензилоксифенил)-[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

(4-бензилоксифенил)-{6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин,

(4-бензилоксифенил)-[6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

(4-бензилоксифенил)-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

(4-бензилоксифенил)-[6-(4-диэтиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил] амин,

(4-бензилоксифенил)-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил}амин,

5 (4-бензилоксифенил)-[6-(4-пирролидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

(4-бензилоксифенил)-{6-[4-(3,5-диметилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил}амин,

10 [6-(3-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин,

[6-(3-диэтиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин,

{6-[3-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин,

15 ((R)-1-фенилэтил)-[6-(3-пирролидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил] амин,

{6-[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин,

20 ((R)-1-фенилэтил)-[6-(3-пиперидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил] амин,

[6-(3-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-((R)-1-фенилэтил)амин,

{6-[3-(3,5-диметилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-{(R)-1-фенилэтил)амин,

25 (3-хлор-4-фторфенил)-[6-(3-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

(3-хлор-4-фторфенил)-[6-(3-диэтиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил] амин,

(3-хлор-4-фторфенил)-{6-[3-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил}амин,

30 (3-хлор-4-фторфенил)-[6-(3-пирролидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

(3-хлор-4-фторфенил)-{6-[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил}амин,

35 (3-хлор-4-фторфенил)-[6-(3-пиперидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

(3-хлор-4-фторфенил)-[6-(3-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

40 N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-пиперидин-1-илацетамид,

N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-пирролидин-1-илацетамид,

2-морфолин-4-ил-N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил] бензил}ацетамид,

45 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}ацетамид,

2-диметиламино-N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил] бензил}ацетамид,

50 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}ацетамид,

N-{4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-диметиламиноацетамид,

N-{4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-(4-

- этилпиперазин-1-ил)ацетамид,
 N-{4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-
 морфолин-4-илацетамид,
 N-{4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-
 5 пиперидин-1-илацетамид,
 N-{4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-(4-
 метилпиперазин-1-ил)ацетамид,
 N-{4-[4-(4-бензилоксифениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-
 диметиламиноацетамид,
 10 N-{4-[4-(4-бензилоксифениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-(4-
 метилпиперазин-1-ил)ацетамид,
 N-{4-[4-(4-бензилоксифениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-
 пиперидин-1-илацетамид,
 N{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-3-пиперидин-1-
 15 илпропионамид,
 3-диэтиламино-N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]
 бензил}пропионамид,
 4-диметиламино-N-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]
 бензил}бутирамид,
 20 4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензиламид пиридин-2-
 карбоновой кислоты,
 N-{4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-3-
 диэтиламинопропионамид,
 4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензиламид пиридин-
 25 2-карбоновой кислоты,
 N-{4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-4-
 диметиламинобутирамид,
 N-{4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-3-
 пиперидин-1-илпропионамид,
 30 2-диметиламино-N-{3-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]
 бензил}ацетамид,
 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-{3-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-
 6-ил]бензил}ацетамид,
 N-{3-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-
 35 диметиламиноацетамид,
 N-{3-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-(4-
 метилпиперазин-1-ил)ацетамид,
 N-{3-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}-2-
 пиперидин-1-илацетамид,
 40 2-метил-5-{6-[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-
 иламино}фенол,
 5-[6-(3-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино]-2-
 метилфенол,
 2-метокси-5-{6-[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-
 45 иламино}фенол,
 5-[6-(3-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино]-2-
 метоксифенол,
 5-[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино]-2-
 метилфенол,
 50 2-метил-5-{6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-
 иламино}фенол,
 5-[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино]-2-
 метоксифенол,

2-метокси-5-{6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино}фенол,

2-метокси-5-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино]фенол,

5 [(R)-1-(4-хлорфенил)этил]-[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

[(R)-1-(4-хлорфенил)этил]-{6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин,

[(R)-1-(4-хлорфенил)этил]-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]

10 пиримидин-4-ил]амин,

(3-хлорфенил)-[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амингидрохлорид,

(3-хлорфенил)-{6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}аминдигидрохлорид,

15 (3-хлорфенил)-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амингидрохлорид,

2-((2-гидроксиэтил)-{4-[4-((R)-1-фенилэтиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензил}амино)этанол,

(3-хлорбензил)-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил} амин,

20 (3-хлорбензил)-[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

(3-хлорбензил)-[6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]

амин,

(3-хлорбензил)-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]

25 амин,

(3-хлорбензил)-[6-(4-диэтиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

(3-хлорбензил)-[6-(4-пирролидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]

амин,

(3-хлорбензил)-{6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-

30 4-ил}амин,

(2-хлорбензил)-[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

(2-хлорбензил)-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-

ил}амин,

(2-хлорбензил)-[6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]

35 амин,

(2-хлорбензил)-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]

амин,

(2-хлорбензил)-{6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-

4-ил}амин,

40 (2-хлорбензил)-[6-(4-пирролидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]

амин,

(2-хлорбензил)-[6-(4-диэтиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

(2,5-дихлорбензил)-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]

пиримидин-4-ил}амин,

45 (2,5-дихлорбензил)-[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]

амин,

(2,5-дихлорбензил)-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]

амин,

(2,5-дихлорбензил)-[6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]

50 амин,

(2,5-дихлорбензил)-[6-(4-диэтиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]

амин,

(2,5-дихлорбензил)-{6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]

пиримидин-4-ил}амин,

(2,5-дихлорбензил)-[6-(4-пирролидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-(3-

5 метоксибензил)амин,

[6-(4-диэтиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-(3-

метоксибензил)амин,

(3-метоксибензил)-[6-(4-пирролидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

10 (3-метоксибензил)-[6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

бензо[1,3]диоксол-5-ил{6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин,

бензо[1,3]диоксол-5-ил[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

15 бензо[1,3]диоксол-5-ил[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

(6-метоксипиридин-3-ил)-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин,

20 (6-метоксипиридин-3-ил)-{6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}амин,

(6-метоксипиридин-3-ил)-{6-[4-(диметиламинометил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]

пиримидин-4-ил}амин,

(2-метоксипиридин-4-ил)-{6-[4-(диметиламинометил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]

25 пиримидин-4-ил}амин,

5-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино]-1Н-пиридин-2-он,

5-[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино]-1Н-пиридин-2-он,

30 5-{6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино}-1Н-пиридин-2-он,

4-[6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино]-1Н-пиридин-2-он,

4-[6-(4-диметиламинометилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино]-1Н-пиридин-2-он,

35 4-{6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино}-1Н-пиридин-2-он.

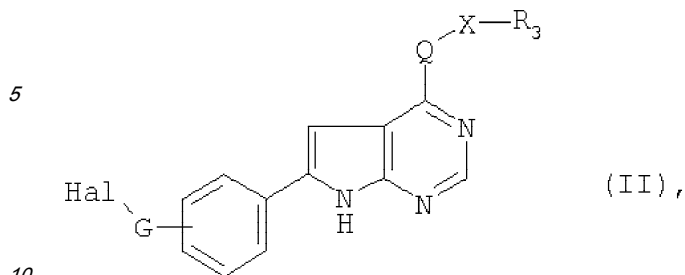
8. Соединение формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, обладающее ингибирующим действием в отношении действия тирозинкиназы.

40 9. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующим действием в отношении действия тирозинкиназы, включающая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль по одному из пп.1-8 совместно с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем.

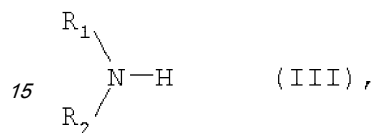
10. Применение соединения формулы I по одному из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемой соли при приготовлении фармацевтической композиции для лечения заболевания, которое чувствительно к ингибированию тирозинкиназы.

11. Способ получения соединения формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, отличающийся тем, что для получения соединения формулы I, в котором R₁ и R₂ каждый независимо друг от друга обозначает атом водорода, метил, этил, изопропил, гидроксиэтил, тетрагидропиран-4-ил, морфолин-4-илэтил, N,N-диэтиламиноэтил, трет-бутил; или R₁ и R₂ совместно с атомом азота, с которым они соединены, образуют 4-этилпиперазин-1-ил, пирролидин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, 3,5-диметилпиперазин-1-ил; G обозначает -CH₂-; R₃, Q и

X имеют значения, определенные в п.1 для соединения формулы I, включающий стадию взаимодействия соединения формулы II



в которой Hal обозначает атом галогена, G обозначает -CH₂-, а R₃, Q и X имеют значения, определенные в п.1 для соединения формулы I, с соединением формулы III



в которой R₁ и R₂ определены выше.

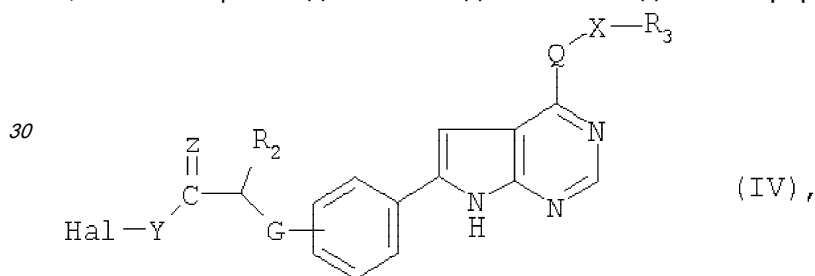
12. Способ получения соединения формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, в которой R₁ и R₂ каждый независимо друг от друга обозначает атом

20

водорода, пиперидин-1-илметилкарбонил, пирролидин-1-илметилкарбонил, морфолин-4-илметилкарбонил, 4-метилпиперазин-1-илметилкарбонил, N,N-диметиламинометилкарбонил, 4-этилпиперазин-1-илметилкарбонил, пиперидин-1-илэтилкарбонил, N,N-диэтиламиноэтилкарбонил, N,N-диметиламинопропилкарбонил, 2-пиридилкарбонил, при условии, что R₁ и R₂ оба не обозначают водород; G

25

обозначает -CH₂-; R₃, Q и X имеют значения, определенные в п.1 для соединения формулы I, включающий стадию взаимодействия соединения формулы IV



35

в которой Hal обозначает атом галогена, Y отсутствует либо обозначает метил, этил, пропил, G обозначает -CH₂-, Z обозначает атом кислорода, а остальные заместители имеют значения, как указано выше, с соединением формулы R₄-H, в которой R₄ обозначает пиперидин-1-ил, пирролидин-1-ил, морфолин-4-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, N,N-диметиламино, 4-этилпиперазин-1-ил, пиперидин-1-ил, N,N-диэтиламино, N,N-

40

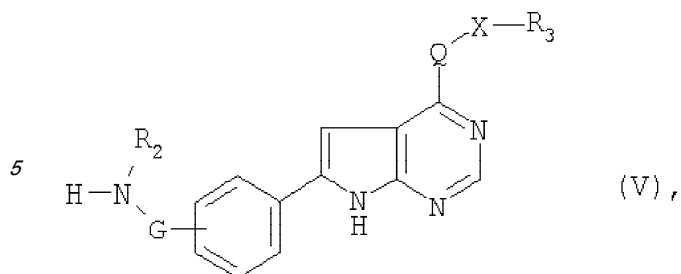
диметиламино, 2-пиридил.

13. Способ получения соединения формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, в которой R₁ и R₂ каждый независимо друг от друга обозначает атом

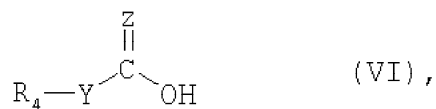
45

водорода, пиперидин-1-илметилкарбонил, пирролидин-1-илметилкарбонил, морфолин-4-илметилкарбонил, 4-метилпиперазин-1-илметилкарбонил, N,N-диметиламинометилкарбонил, 4-этилпиперазин-1-илметилкарбонил, пиперидин-1-илэтилкарбонил, N,N-диэтиламиноэтилкарбонил, N,N-диметиламинопропилкарбонил, 2-пиридилкарбонил, при условии, что R₁ и R₂ оба не обозначают водород; G обозначает -CH₂-; R₃, Q и X имеют значения, определенные в п.1 для соединения формулы I, включающий стадию взаимодействия соединения формулы V

50



10 в которой G обозначает -CH₂-, а остальные заместители имеют значения, определенные в п.1 для соединения формулы I, с соединением формулы VI



15 в которой значение R₄ обозначает пиперидин-1-ил, пирролидин-1-ил, морфолин-4-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, N,N-диметиламино, 4-этилпиперазин-1-ил, пиперидин-1-ил, N,N-диэтиламино, N,N-диметиламино, 2-пиридил, а Y соответственно либо отсутствует, либо обозначает метил, этил, пропил, и Z обозначает атом кислорода.

20

25

30

35

40

45

50