



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 83881

(13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 498/18 (2006.01)

C07D 471/18 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПІРИДО- ТА ПІРИМІДОПІРИМІДИНОВІ ПОХІДНІ ЯК АНТИПРОЛІФЕРАТИВНІ АГЕНТИ

1

2

(21) а200607007

(22) 15.12.2004

(24) 26.08.2008

(86) РСТ/ЕР2004/053501, 15.12.2004

(31) РСТ/ЕР03/51058

(32) 18.12.2003

(33) ЕР

(31) РСТ/ЕР03/51062

(32) 18.12.2003

(33) ЕР

(46) 26.08.2008, Бюл.№ 16, 2008 р.

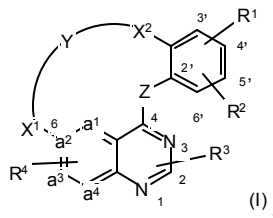
(72) ФРЕЙН ЕДДІ ДЖІН ЕДГАРД, ВЕ/ВЕ, ВІЛЛЕМС
МАРК, ВЕ/ВЕ, СТОРК ПЬЕР ХЕНРІ, FR/FR,
ПОНСЕЛЕТ ВІРДЖІНІ СОФІ, FR/FR, ВАН ЕМЕЛЕН
КРІСТОФ, ВЕ/ВЕ, БУЙДЖІНТЕРС ПІТЕР ЯКОБУС
ЙОХАННЕС АНТОНИУС, NL/ВЕ, ЕМБРЕХТС
ВЕРНЕР КОНСТАНТ ЙОХАН, ВЕ/ВЕ, ПЕРЕРА
ТІМОТІ ПЕТРО СУРЕН, GB/ВЕ

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В.

(56) WO 95/19774

WO 97/32880

(57) 1. Сполука, що має формулу

форми її N-оксидів, фармацевтично прийнятні
адитивні солі та стереохімічні ізомерні форми, де
 $a^1-a^2=a^3-a^4$ являє собою двовалентний радикал,
вибраний з N-CH=CH-CH, N-CH=N-CH або CH-
CH=N-CH,

Z являє собою O, NH або S,

Y являє собою -C₃₋₉алкіл-, -C₃₋₉алкеніл-, -C₁₋₅
алкілокси-C₁₋₅алкіл-, -C₁₋₅алкіл-NR¹³-C₁₋₅алкіл-, -C₁₋₅
алкіл-NR¹⁴-CO-C₁₋₅алкіл-, -C₁₋₅алкіл-CO-NR¹⁵-C₁₋₅
алкіл-, -C₁₋₆алкіл-CO-NH-, -C₁₋₆алкіл-NH-CO-, -CO-
NH-C₁₋₆алкіл-, -NH-CO-C₁₋₆алкіл-, -CO-C₁₋₇алкіл-, -
C₁₋₇алкіл-CO-, -C₁₋₆алкіл-CO-C₁₋₆алкіл,X¹ являє собою прямий зв'язок, O, -O-C₁₋₂алкіл-,
CO, -CO-C₁₋₂алкіл-, NR¹¹, -NR¹¹-C₁₋₂алкіл-, NR¹⁶-
CO-, NR¹⁶-CO-C₁₋₂алкіл-, -O-N=CH- або C₁₋₂алкіл,
X² являє собою прямий зв'язок, O, -O-C₁₋₂алкіл-,
CO, -CO-C₁₋₂алкіл-, NR¹², NR¹²-C₁₋₂алкіл-, NR¹⁷-CO-,
NR¹⁷-CO-C₁₋₂алкіл-, Het²⁰-C₁₋₂алкіл-, -O-N-CH- або
C₁₋₂алкіл,R¹ являє собою водень, ціано, галоген, гідрокси,
форміл, C₁₋₆алкілокси-, C₁₋₆алкіл-, C₁₋₆алкілокси-,
заміщений галогеном, C₁₋₄алкіл, заміщений одним
або, де можливо, двома або більше замісниками,
вибраними з гідрокси або галогену,R² являє собою водень, ціано, галоген, гідрокси,
гідроксикарбоніл-, Het¹⁶-карбоніл-, C₁₋₄
алкілоксикарбоніл-, C₁₋₄алкілкарбоніл-, амінокар-
боніл, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)амінокарбоніл-, Het¹,
форміл, C₁₋₄алкіл-, C₂₋₆алкініл-, C₃₋₆циклоалкіл-, C₃₋₆
циклоалкілокси-, C₁₋₆алкілокси-, Ar⁵, Ar¹-окси, ди-
гідроксиборан, C₁₋₆алкілокси-, заміщений галоген-
ом,C₁₋₄алкіл, заміщений одним або, де можливо, дво-
ма або більше замісниками, вибраними з галогену,
гідрокси або NR⁵R⁶,C₁₋₄алкілкарбоніл-, де зазначений C₁₋₄алкіл необо-
в'язково заміщений одним або, де можливо, двома
або більше замісниками, вибраними з гідрокси або
C₁₋₄алкілокси,R³ являє собою водень, C₁₋₄алкіл, ціано або C₁₋₄
алкіл, заміщений одним або більше замісниками,
вибраними з галогену, C₁₋₄алкілокси-, аміно-, моно-
або ді(C₁₋₄алкіл)аміно-, C₁₋₄алкілсульфонілу- або
фенілі,R⁴ являє собою водень, гідрокси, Ar³-окси, Ar⁴-C₁₋₄
алкілокси-, C₁₋₄алкілокси-, C₁₋₄алкенілокси-, не-
обов'язково заміщений Het¹², або R являє собою
C₁₋₄алкілокси-, заміщений одним або, де можливо,
двома або більше замісниками, вибраними із C₁₋₄
алкілокси-, гідрокси, галогену, Het²-, -NR⁷R⁸-,
карбоніл-NR⁹R¹⁰ або Het³-карбонілу,R⁵ і R⁶, кожний незалежно вибраний з водню або
C₁₋₄алкілу,

(13) C2

(11) 83881

(19) UA

Het¹⁷ являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу або піперидинілу, де зазначений гетероцикл необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними із C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, гідроксі-C₁₋₄алкілу-, C₁₋₄алкілокси-C₁₋₄алкілу або полігідроксі-C₁₋₄алкілу-, Het¹⁸ і Het¹⁹, кожний незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, або де зазначені Het¹⁸ і Het¹⁹ необов'язково заміщені одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними із C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, гідроксі-C₁₋₄алкілу-, C₁₋₄алкілокси-C₁₋₄алкілу або полігідроксі-C₁₋₄алкілу-, Het²⁰ являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу, 2-піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу або піразолідинілу, де зазначений гетероцикл необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними із C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, гідроксі-C₁₋₄алкілу-, C₁₋₄алкілокси-C₁₋₄алкілу або полігідроксі-C₁₋₄алкілу-, і Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ і Ar⁵, кожний незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано, C₁₋₄алкілсульфонілом-, C₁₋₄алкілсульфоніламіно-, аміносулфоніламіно-, гідроксі-C₁₋₄алкілом-, аміносулфонілом-, гідрокси-, C₁₋₄алкілокси- або C₁₋₄алкілом.

2. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що:

Z являє собою NH,

Y являє собою -C₃₋₉алкіл-, -C₂₋₉алкеніл-, -C₁₋₅алкілокси-C₁₋₅алкіл-, -C₁₋₅алкіл-NR¹³-C₁₋₅алкіл-, -C₁₋₅алкіл-NR¹⁴-CO-C₁₋₅алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NH-CO-, -CO-C₁₋₇алкіл-, C₁₋₇алкіл-CO- або -C₁₋₆алкіл-CO-C₁₋₆алкіл-,

X¹ являє собою O, -O-C₁₋₂алкіл-, -O-N=CH-, NR¹¹ або -NR¹¹-C₁₋₂алкіл-; в кращому варіанті здійснення X¹ являє собою прямий зв'язок, C₁₋₂алкіл-, -O-C₁₋₂алкіл-, -NR¹¹, -O- або -O-CH₂-,

X² являє собою прямий зв'язок, O, -O-C₁₋₂алкіл-, -O-N=CH-, NR¹⁷-CO-, NR¹⁷-CO-C₁₋₂алкіл-, C₁₋₂алкіл-, Het²⁰-C₁₋₂алкіл-, NR¹² або NR¹²-C₁₋₂алкіл-; у кращому варіанті здійснення X² являє собою прямий зв'язок C₁₋₂алкіл-, -O-C₁₋₂алкіл-, NR¹⁷-CO-, NR¹⁷-CO-C₁₋₂алкіл-, Het²⁰-C₁₋₂алкіл-, -O- або -O-CH₂-,

R¹ являє собою водень, ціано, галоген або гідрокси, переважно галоген,

R² являє собою водень, ціано, галоген, гідрокси, гідроксикарбоніл-, C₁₋₂алкілоксикарбоніл-, Het¹⁶-карбоніл-, C₁₋₄алкіл-, C₂₋₆алкініл-, Ar⁵ або Het¹; у додатковому варіанті здійснення R² являє собою водень, ціано, галоген, гідрокси або Ar⁵, у кращому варіанті здійснення R² являє собою водень або галоген,

R³ являє собою водень,

R⁴ являє собою водень, гідрокси, C₁₋₄алкілокси-, Ar⁴-C₁₋₄алкілокси- або R⁴ являє собою C₁₋₄алкілокси-, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними із C₁₋₄алкілокси- або Het²-,

R¹¹ являє собою водень, C₁₋₄алкіл або C₁₋₄алкілоксикарбоніл,

R¹² являє собою водень, C₁₋₄алкіл або C₁₋₄алкілоксикарбоніл,

R¹³ являє собою водень або Het¹⁴-C₁₋₄алкіл-, зокрема морфолініл-C₁₋₄алкіл-,

R¹⁴ являє собою водень або C₁₋₄алкіл,

R¹⁷ являє собою водень, C₁₋₄алкіл, Het²¹-C₁₋₄алкіл- або C₁₋₄алкілокси-C₁₋₄алкіл, зокрема R¹⁷ являє собою водень або C₁₋₄алкіл,

Het¹ являє собою тіазоліл, необов'язково заміщений аміно, C₁₋₄алкілом, гідроксі-C₁₋₄алкілом-, фенілом, феніл-C₁₋₄алкілом-, C₁₋₄алкілокси-C₁₋₄алкілом-, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміно- або аміно карбонілом-,

Het² являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідинілу, де зазначений Het² необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C₁₋₄алкілу; у додатковому варіанті здійснення Het² являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу або піперидинілу, необов'язково заміщених C₁₋₄алкілом, переважно метилом,

Het¹⁴ являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідинілу, де зазначений Het¹⁴ необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C₁₋₄алкілу;

Het¹⁶ являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу, морфолінілу або піролідинілу,

Het²⁰ являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу, 2-піролідинілу або піперидинілу,

Het²¹ являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідинілу, де зазначений Het²¹ необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C₁₋₄алкілу,

Ar⁴ являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано, гідрокси-, C₁₋₄алкілокси- або C₁₋₄алкілом,

Ar⁵ являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано, гідрокси, C₁₋₄алкілокси або C₁₋₄алкілом.

3. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що:

Z являє собою NH,

Y являє собою -C₃₋₉алкіл-, -C₁₋₅алкіл-NR¹³-C₁₋₅алкіл-, -C₁₋₅алкіл-NR³-C₁₋₅алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NH-CO- або -C-NH-1-6алкіл-,

X¹ являє собою O, -NR¹¹-, -NR¹⁶-CO- або -NR¹⁶-CO-C₁₋₂алкіл-,

X² являє собою прямий зв'язок, -C₁₋₂алкіл-, -O-C₁₋₂алкіл-, -O-, -O-CH₂- або Het²⁰-C₁₋₂алкіл-,

R¹ являє собою водень або галоген,

R² являє собою водень, ціано, галоген, гідроксикарбоніл, C₁₋₄алкілоксикарбоніл-, Het¹⁶-карбоніл або Ar⁵, зокрема R² являє собою водень або галоген,

R³ являє собою водень,

R⁴ являє собою водень, гідрокси, C₁₋₄алкілокси-, Ar⁴-C₁₋₄алкілокси-, або R⁴ являє собою C₁₋₄алкілокси-, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними із C₁₋₄алкілокси- або Het²-,

R¹¹ являє собою водень,

R¹² являє собою водень, C₁₋₄алкіл або C₁₋₄алкілоксикарбоніл,

R¹³ являє собою водень або Het¹⁴-C₁₋₄алкіл-, зокрема водень або морфолініл-C₁₋₄алкіл-,

Het² являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідинілу, де зазначений Het² необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C₁₋₄алкілу; у

додатковому варіанті здійснення Het² являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу або піперидинілу, необов'язково заміщених C₁₋₄алкілом, переважно метилом,
 Het¹⁴ являє собою морфолініл,
 Het¹⁶ являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу або піролідинілу,
 Het²⁰ являє собою піролідиніл або піперидиніл,
 Ar⁴ являє собою феніл,
 Ar⁵ являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано.

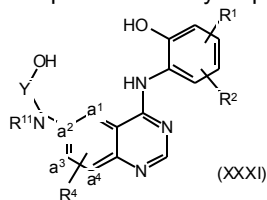
4. Сполука за п.1 або 2, яка **відрізняється** тим, що замісник R¹ перебуває в положенні 4', замісник R² перебуває в положенні 5', замісник R³ перебуває в положенні 3, і замісник R⁴ перебуває в положенні 7 структури формули (I).

5. Сполука за будь-яким з пп.1-4, яка **відрізняється** тим, що a¹-a²=a³-a⁴ являє собою N-CH=CH-CH.

6. Сполука за будь-яким з пп.1-4, яка **відрізняється** тим, що a¹-a²=a³-a⁴ являє собою N-CH=N-CH.

7. Сполука за будь-яким з пп.1-4, яка **відрізняється** тим, що a¹-a²=a³-a⁴ являє собою CH-CH=N-CH.

8. Проміжна сполука формули



форми її N-оксидів, фармацевтично прийнятні адитивні солі та стереохімічні ізомерні форми, яка **відрізняється** тим, що:

a¹-a²=a³-a⁴ являє собою двовалентний радикал, вибраний з N-CH=CH-CH або N-CH=N-CH,

Y являє собою -C₃₋₉алкіл-, -C₁₋₅алкіл-NR¹³-C₁₋₅алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NH-CO- або -C-NH-C₁₋₆алкіл-,

R¹ являє собою водень або галоген,

R² являє собою водень, ціано, галоген, гідроксикарбоніл-, C₁₋₄алкілоксикарбоніл-, Het¹⁶-карбоніл- або Ar⁵,

R⁴ являє собою гідрокси, C₁₋₄алкілокси-, Ar⁴-C₁₋₄алкілокси-, або R⁴ являє собою C₁₋₄алкілокси-, заміщений одним або, де можливо, двома або

більше замісниками, вибраними із C₁₋₄алкілокси- або Het²-,

R¹¹ являє собою водень,

R¹³ являє собою Het¹⁴-C₁₋₄алкіл-,

Het² являє собою гетероцикл, вибраний із групи, що включає морфолініл, піперазиніл, піперидиніл або піролідиніл, де зазначений Het² необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C₁₋₄алкілу,

Het¹⁴ являє собою морфолініл,

Het¹⁶ являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу або піролідинілу,

Ar⁴ являє собою феніл,

Ar³ являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано.

9. Інгібітор кінази формули (I) або формули (XXXI).

10. Сполука, вказана в будь-якому із пп.1-7, для застосування як лікарський засіб.

11. Застосування сполуки, вказаної в будь-якому з пп.1-7, для приготування лікарського засобу для лікування порушень, пов'язаних із клітинною проліферацією, таких як атеросклероз, рестеноз і рак.

12. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і, як активний інгредієнт, ефективну для інгібування кінази кількість сполуки, вказаної в будь-якому з пп.1-7.

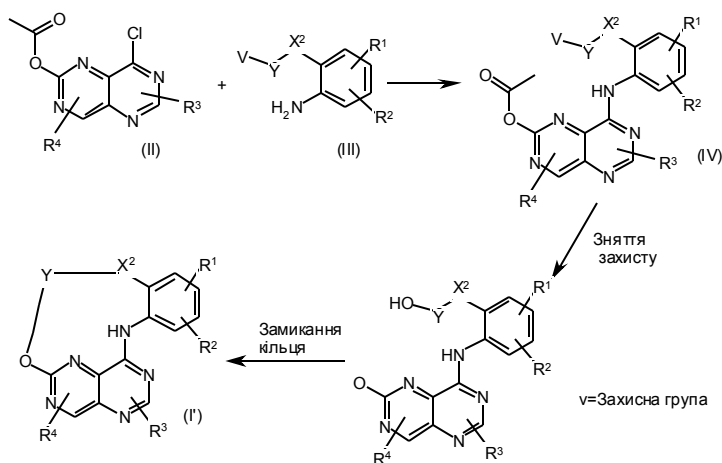
13. Проміжна сполука, вказана в п.8, для застосування як лікарський засіб.

14. Застосування проміжної сполуки, вказаної в п.8, для приготування лікарського засобу для лікування порушень, пов'язаних із клітинною проліферацією, таких як атеросклероз, рестеноз і рак.

15. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і, як активний інгредієнт, ефективну для інгібування кінази кількість проміжної сполуки, вказаної в п.8.

16. Спосіб одержання сполуки, вказаної в будь-якому з пп.1-7, при якому здійснюють:

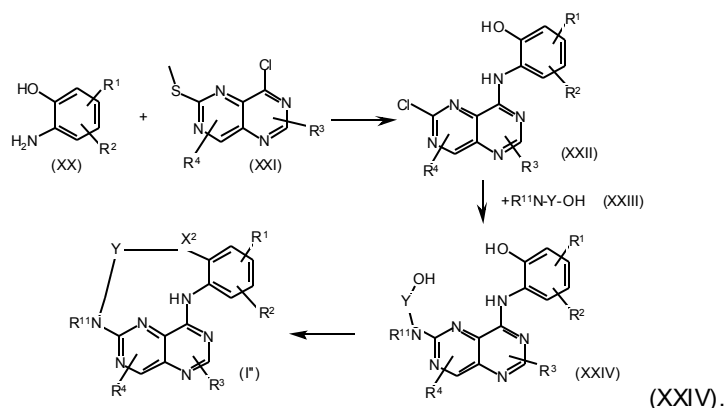
а) сполучення похідного 8-хлорпіримідо[5,4-d]піримідину (II) з придатними заміщеними анілінами (III) з одержанням проміжних сполук формули (IV), і зняття захисту із проміжних сполук формули (IV) з наступним замиканням кільця в придатних умовах,



або

b) сполучення відомого хлор-2-(метилтіо)піримідо[5,4-d]піримідину з похідним 2-амінофенолу формули (XXI) з одержанням проміжних сполук формули (XXII), потім амінування пі-

ридо[3,2-d]піримідину формули (XXII) з використанням амінувального спирту (XXIII) у відомих в даній галузі умовах з наступним замиканням кільця в умовах Міцунобу з одержанням необхідних сполук формули (I"),



17. Спосіб лікування порушення, пов'язаного із клітинною проліферацією, при якому вводять тварині, що потребує подібного лікування, терапевтично ефективну кількість сполуки, вказаної в будь-якому з пп.1-7.

18. Спосіб лікування порушення, пов'язаного із клітинною проліферацією, при якому вводять тварині, що потребує подібного лікування, терапевтично ефективну кількість проміжної сполуки, вказаної в п.8.

Даний винахід стосується макроциклів на основі піримідопіримідинів, які, як було виявлено, володіють антипроліферативною активністю, такою як протиракова активність і, відповідно, корисні в способах лікування організмів людини або тварин, наприклад, при одержанні лікарських засобів для застосування при гіперпроліферативних порушеннях, таких як атеросклероз, рестеноз і рак. Винахід стосується також способів одержання зазначених похідних піримідопіримідину, до фармацевтичних композицій, які їх включають, і їх застосуванню для виробництва лікарських засобів, які використовують для одержання антипроліферативного ефекту.

Зокрема, було виявлено, що сполуки даного винаходу інгібують тирозинкіназні ферменти, які називають також тирозинкіназами. Тирозинкінази являють собою клас ферментів, які каталізують перенос термінального фосфату аденозинтрифосфату до фенольної гідроксильної групи тирозинового залишку, що перебуває в білку-мішені. Відомо, що невелика кількість онкогенів, що беруть участь у перетворенні клітини в клітку злоякісної пухлини, кодує тирозинкіназні ферменти, включаючи деякі рецептори фактора росту, такі як EGF, FGF, IGF-1R, IR, PDGF і VEGF. Дане сімейство рецепторних тирозинкіназ і, зокрема, сімейство EGF рецепторних тирозинкіназ часто присутні у звичайних видах раку в людини, таких як рак грудей, недрібноклітинний рак легенів, включаючи аденокарциноми й рак сквамозних клітин легенів, рак сечового міхура, рак стравоходу, рак шлунково-кишкового тракту, такий як рак ободової кишки, прямої кишки або шлунка, рак передміхурової за-

лози, лейкемія й рак яєчників, рак бронхів або підшлункової залози, що є прикладами порушень, пов'язаних із проліферацією клітин. Відповідно, зрозуміло, що селективне інгібуння тирозинкіназ буде корисно при лікуванні порушень, пов'язаних із проліферацією клітин. Підтвердженням цієї думки є розробка Herceptin® (Trastuzumab) і Gleevec™ (мезилут іматинібу), перших прикладів лікарських препаратів проти раку, спрямованих на мішень. Herceptin® (Trastuzumab) спрямований проти Her2/neu, рецепторної тирозинкінази яка, як було виявлено, збільшується в 100 разів приблизно в 30% пацієнтів з інвазивним раком грудей. Клінічні випробування Herceptin® (Trastuzumab) показали, що він володіє протипухлинною активністю проти раку грудей [Review by L.K. Shawer et al, "Smart Drugs: Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy", 2002, Cancer Cell Vol.1,117], і, відповідно, надали обґрунтування принципу терапії, спрямованої на рецепторні тирозинкінази. Другий приклад, Gleevec (мезилут іматинібу), спрямований проти Abl тирозинкінази (Bcr-Abl), структурно активної цитоплазматичної тирозинкінази, що є присутнім, фактично, у всіх пацієнтів із хронічною мієлогенною лейкемією (CML) і в 15-30% дорослих пацієнтів з гострої лімфобластичною лейкемією. При клінічних випробуваннях Gleevec (мезилут іматинібу) показав вражаючу ефективність при мінімальних побічних ефектах, що приводить до поліпшення протягом місяців прийому. Швидкість проходження даного агента через клінічні випробування й регулятивну експертизу стала прикладом швидкої розробки лікарських засобів [Drucker B.J. & Lydon N., "Lessons learned from the

development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukaemia.", 2000, J.Clininvest 105,3].

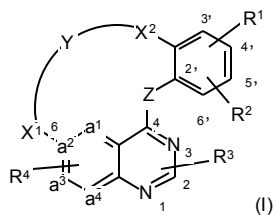
Додатковим доказом є той факт, що інгібітори EGF рецепторної тирозинкінази специфічно послаблюють ріст трансплантованої карциноми в бестимусних голих мишей, такої як карцинома молочної залози людини або карцинома сквамозних клітин людини (огляд T.R. Burke Jr., Drugs of Future, 1992, 17, 119). У результаті спостерігався значний інтерес до розробки лікарських засобів для лікування різних видів рака, мішенню для яких є EGFR рецептор. Наприклад, кілька видів антитіл, що зв'язуються з позаклітинним доменом EGFR, перебувають у процесі клінічних випробувань, включаючи Ertibux (називаний також 3225, Cetuximab), що був розроблений Imclone Systems і перебуває в III фазі клінічних випробувань для лікування декількох видів рака. Крім того, трохи багатообіцяючих перорально активних лікарських засобів, що є ефективними й відносно специфічними інгібіторами EGFR тирозинкінази, у цей час значно просунулися в клінічних випробуваннях. Сполука ZD1839 AstrZeneca, що тепер називається IRESSA (і прийнято для лікування розвиненого недрібноклітинного раку легенів, і сполука OSI-774 OSI/Genentech/Roche, що тепер називається Tarceva (erlotinib), показали помітну ефективність проти декількох видів раку при клінічних випробуваннях на людині. [Morin M.J., "From oncogene to drug: development of small molecule tyrosine kinase inhibitors as anti-tumour and anti-angiogenic agents, 2000, Oncogene 19,6574].

На додаток до сказаного вище, було показано, що EGF рецепторні тирозинкінази беруть участь у незлоякісних проліферативних порушеннях, таких як псоріаз (Elder et al., Science, 1989, 243; 811). Тому можна чекати, що інгібітори рецептора тирозинкінази типу EGF виявляться корисними для лікування незлоякісних захворювань, пов'язаних з надлишковою клітинною проліферацією, такою як псоріаз, доброякісна гіпертрофія передміхурової залози, атеросклероз і рестеноз.

[У міжнародній патентній заявці WO 96/07657 і WO 97/32880] описано, що піримідопіримідини корисні як інгібітори тирозинкінази й, зокрема, рецепторних тирозинкінази типу EGF. Несподівано було виявлено, що похідні піримідопіримідинів даної формули (I), які відрізняються по своїй структурі, володіють інгібуючою активністю стосовно тирозинкінази.

Відповідно, задачею даного винаходу є надання додаткових інгібіторів тирозинкінази, корисних для одержання лікарських засобів для лікування порушень, пов'язаних із клітинною проліферацією.

Даний винахід стосується сполук формули (I)



формам їх N-Оксидів, фармацевтично прийнятним адитивним солям і їх стереохімічним

ізомерним формам, де

$a^1-a^2=a^3-a^4$ являє собою двовалентний радикал, вибраний з N-CH=CH-CH, N-CH=N-CH або CH-CH=N-CH,

Z являє собою O, NH або S,

Y являє собою -C₃₋₉алкіл-, -C₃₋₉алкеніл-, -C₁₋₅алкілокси-C₁₋₅алкіл-, -C₁₋₅алкіл-NR¹³-C₁₋₅алкіл-, -C₁₋₅алкіл-NR¹⁴-CO-C₁₋₅алкіл-, -C₁₋₅алкіл-CO-NR¹⁵-C₁₋₅алкіл-, -C₁₋₆алкіл-CO-NH-, -C₁₋₆алкіл-NH-CO-, -CO-NH-C₁₋₆алкіл-, -NH-CO-C₁₋₆алкіл-, -CO-C₁₋₇алкіл-, -C₁₋₇алкіл-CO-, C₁₋₆алкіл-CO-C₁₋₆алкіл,

X¹ являє собою прямий зв'язок, O, -O-C₁₋₂алкіл-, CO, -CO-C₁₋₂алкіл-, NR¹¹, -NR¹¹-C₁₋₂алкіл-, NR¹⁶-CO-, NR¹⁶-CO-C₁₋₂алкіл-, -O-N=CH- або C₁₋₂алкіл,

X² являє собою прямий зв'язок, O, -O-C₁₋₂алкіл-, CO, -CO-C₁₋₂алкіл-, NR¹², NR¹²-C₁₋₂алкіл-, NR¹⁷-CO-, NR¹⁷-CO-C₁₋₂алкіл-, Het²⁰-C₁₋₂алкіл-, -O-N=CH- або C₁₋₂алкіл,

R¹ являє собою водень, ціано, галоген, гідрокси, форміл, C₁₋₆алкілокси-, C₁₋₆алкіл-, C₁₋₆алкілокси-, заміщений галогеном, C₁₋₄алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або галогену,

R² являє собою водень, ціано, галоген, гідрокси, гідроксикарбоніл-, Het⁶-карбоніл-, C₁₋₄алкілоксикарбоніл-, C₁₋₄алкілкарбоніл-, амінокарбоніл, моно- або ди(C₁₋₄алкіл)амінокарбоніл-, Het¹, форміл, C₁₋₄алкіл-, C₂₋₆алкініл-, C₃₋₆циклоалкіл-, C₃₋₆циклоалкілокси-, C₁₋₆алкілокси-, Ar⁵, Ar 1-окси, дигідроксиборан, C₁₋₆алкілокси-, заміщений галогеном,

C₁₋₄алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з галогену, гідрокси або NR⁵R⁶,

C₁₋₄алкілкарбоніл-, де зазначений C₁₋₄алкіл не обов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або C₁₋₄алкілокси,

R³ являє собою водень, C₁₋₄алкіл, ціано або C₁₋₄алкіл, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з галогену, C₁₋₄алкілокси-, аміно-, моно- або ди(C₁₋₄алкіл)аміно-, C₁₋₄алкілсульфонілу- або фенілу,

R⁴ являє собою водень, гідрокси, Ar³-окси, Ar⁴-C₁₋₄алкілокси-, C₁₋₄алкілокси-, C₁₋₄алкенілокси-, необов'язково заміщений Het¹², або R⁴ являє собою C₁₋₄алкілокси-, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C₁₋₄алкілокси-, гідрокси, галогену, Het 2⁻²-, -NR⁷R⁸, -карбоніл-NR⁹R¹⁰ або Het³-карбонілу-,

R⁵ і R⁶, кожний незалежно вибраний з водню або C₁₋₄алкілу,

R⁷ і R⁸, кожний незалежно вибраний з водню, C₁₋₄алкілу, Het⁸, аміносульфонілу-, моно- або ди(C₁₋₄алкіл)аміносульфонілу-, гідрокси- C₁₋₄алкілу-, C₁₋₄алкілокси-C₁₋₄алкілу-, гідроксикарбоніл-C₁₋₄алкілу-, C₃₋₆циклоалкілу-, Het карбоніл- C₁₋₄алкілу-, Het₁₀-карбонілу-, полігідрокси- C₁₋₄алкілу-, Het¹¹ 1-алкілу- або Ar² 1-алкілу-,

R⁹ і R¹⁰, кожний незалежно вибраний з водню, C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, Het⁴, гідрокси-C₁₋

4алкілу-, C₁₋₄алкілоксиC₁₋₄алкілу або полігідрокси-C₁₋₄алкілу-,

Het¹⁸ і Het¹⁹, кожний незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу або де зазначені Het¹⁸ і Het¹⁹ необов'язково заміщені одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними із C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, гідрокси-C₁₋₄алкілу-, C₁₋₄алкілоксиC₁₋₄алкілу або полігідрокси-C₁₋₄алкілу-,

Het²⁰ являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу, 2-піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу або піразолідинілу, де зазначений гетероцикл необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними із C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, гідрокси-C₁₋₄алкілу-, C₁₋₄алкілоксиC₁₋₄алкілу або полігідрокси-C₁₋₄алкілу-, і

Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ і Ar⁵, кожний незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано, C₁₋₄алкілсульфонілом-, C₁₋₄алкілсульфонілуміно-, аміноссульфонілуміно-, гідрокси-C₁₋₄алкілом-, аміноссульфонілом-, гідрокси-, C₁₋₄алкілокси- або C₁₋₄алкілом.

У попередніх і наступних визначеннях

- галоген є загальним визначенням для фтору, хлору, бромів і йоду,

- C₁₋₂алкіл означає метил або етил,

- C₁₋₃алкіл означає лінійні й розгалужені насичені вуглеводні радикали, що містять від 1 до 3 атомів вуглецю, наприклад, такі як метил, етил, пропіл і подібні,

- C₁₋₄алкіл означає лінійні й розгалужені насичені вуглеводні радикали, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, наприклад, такі як метил, етил, пропіл, бутіл, 1-метилетил, 2-метилпропіл, 2, 2-диметилетил і подібні,

- C₁₋₅алкіл означає лінійні й розгалужені насичені вуглеводні радикали, що містять від 1 до 5 атомів вуглецю, наприклад, такі як метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, 1-метилбутіл, 2, 2-диметилпропіл, 2, 2-диметилетил і подібні,

- мається на увазі, що C₁₋₆алкіл включає C₁₋₅алкіл і його вищих гомологів, що містять 6 атомів вуглецю, наприклад, такі як гексил, 1, 2-диметилбутіл, 2-метилпентил і подібні,

- мається на увазі, що C₁₋₇алкіл включає C₁₋₆алкіл і його вищих гомологів, що містять 7 атомів вуглецю, наприклад, такі як 1,2,3-диметилбутіл, 1,2-диметилпентил і подібні,

- C₃₋₉алкіл означає лінійні й розгалужені насичені вуглеводні радикали, що містять від 3 до 9 атомів вуглецю, наприклад, такі як пропіл, бутіл, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл і подібні,

- C₂₋₄алкеніл означає лінійні й розгалужені вуглеводні радикали, що містять один подвійний зв'язок і містять від 2 до 4 атомів вуглецю, наприклад, такі як винил, 2-пропеніл, 3-бутеніл, 2-бутеніл і подібні,

- C₃₋₉алкеніл означає лінійні й розгалужені вуглеводні радикали, що містять один подвійний зв'язок і містять від 3 до 9 атомів вуглецю, наприклад, такі як 2-пропеніл, 3-бутеніл, 2-бутеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 2-бутеніл, 3-гексеніл і подібні,

- C₂₋₆алкініл означає лінійні й розгалужені вуглеводні радикали, що містять один потрійний зв'язок і містять від 2 до 6 атомів вуглецю, наприклад, такі як 2-пропініл, 3-бутиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 2-бутиніл, 3-гексиніл і подібні,

- C₃₋₆циклоалкіл є загальним визначенням для циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу й циклогексилу,

- C₁₋₄алкілокси означає лінійні й розгалужені насичені вуглеводні радикали, такі як метокси, етокси, пропокси, бутокси, 1-метилетокси, 2-метилпропокси та подібні,

- мається на увазі, що C₁₋₆алкілокси включає C₁₋₄алкілокси й вищі гомологи, такі як метокси, етокси, пропокси, бутокси, 1-метилетокси, 2-метилпропокси й подібні,

- полігідрокси-C₁₋₄алкіл є загальним визначенням для певного вище C₁₋₄алкілу, що містить два, три або, де можливо, більше гідрокси-замісники, наприклад, таких як трифторметил. При використанні в попередніх або наступних визначеннях термін форміл стосується радикала формули -CH(=O). Коли X¹ або X² являє собою двовалентний радикал -O-N=CH-, зазначений радикал зв'язаний через атом вуглецю з утримуючої R³, R⁴ циклічним радикалом, відповідно, що містить R¹, R² фенільним радикалом сполуки формули (I).

Мається на увазі, що зазначені в попередніх і наступних визначеннях гетероцикли включають всі свої можливі ізомерні форми, наприклад, піроліл включає також 2H-піроліл, тріазоліл включає 1,2,4-тріазоліл і 1,3,4-тріазоліл, оксадіазоліл включає 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл і 1,3,4-оксадіазоліл, тіадіазоліл включає 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл і 1,3,4-тіадіазоліл, піраніл включає 2H-піраніл і 4H-піраніл.

Крім того, гетероцикли, зазначені в попередніх і наступних визначеннях, можуть бути пов'язані із залишком молекули формули (I) через будь-який атом вуглецю кільця або придатний гетероатом.

Так, наприклад, коли гетероцикл являє собою імідазоліл, він може являти собою 1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 3-імідазоліл, 4-імідазоліл і 5-імідазоліл, коли він являє собою тіазоліл, він може являти собою 2-тіазоліл, 4-тіазоліл і 5-тіазоліл, коли він являє собою тріазоліл, він може являти собою 1,2,4-тріазол-1-іл, 1,2,4-тріазол-3-іл, 1,2,4-тріазол-5-іл, 1,3,4-тріазол-1-іл і 1,3,4-тріазол-2-іл, коли він являє собою бензотіазоліл, він може являти собою 2-бензотіазоліл, 4-бензотіазоліл, 5-бензотіазоліл, 6-бензотіазоліл і 7-бензотіазоліл.

Мається на увазі, що фармацевтично прийнятні адитивні солі включають форми терапевтично активних нетоксичних адитивних солей кислот, які здатні утворювати сполуки формули (I). Останні можуть бути зручно отримані обробкою форми підстави підходящою кислотою. Придатні кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогеноводневі кислоти, наприклад, хлористоводневу або бромистоводневу кислоту, сірчану, азотну, фосфорну й подібну кислоти, або органічні кислоти, наприклад, такі як оцтова, пропйоновна, гідроксипропйоновна, молочна, піровиноградна, щавлева, маліоновна, бурштинова (тобто бутандикарбонова кислота), малеїнова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, задачансульфонова, етансуль-

фонова, бензолсульфонова, п-толуосульфонова, цикламова, саліцилова, п-аміносаліцилова, памова та подібні кислоти. Мається на увазі, що зазначені вище фармацевтично прийнятні адитивні солі включають форми терапевтично активних нетоксичних адитивних солей основи, які здатні утворювати сполуки формули (I). Прикладами подібних форм адитивних солей основи є, наприклад, солі натрію, калію, кальцію, а також солі фармацевтично прийнятних амінів, наприклад, таких як аміак, алкілуміні, бензатин, метил-D-глюкамін, гідрабамін, амінокислоти, наприклад, аргінін, лізін.

Навпроти, зазначені сольові форми можна перевести у форму вільної кислоти або підстави обробкою придатною основою або кислотою.

Використовуваний вище термін «адитивна сіль» включає також сольові форми, які здатні утворювати сполуки формули (I), а також їх солі. Подібні сольові форми являють собою, наприклад, гідрати, алкоголяти та подібні.

Використовуваний вище термін стереохімічні ізомерні форми визначає можливі різні ізомерні, а також конформаційні форми, якими можуть володіти сполуки формули (I).

Якщо не наведено або не зазначено інакше, хімічне позначення сполук указує на суміш всіх можливих стереохімічно й конформаційно ізомерних форм, при цьому зазначені суміші містять всі діастереомери, енантіомери і/або конформери основної молекулярної структури. Мається на увазі, що всі стереохімічні ізомерні форми сполук формули (I) як у чистому виді, так і в суміші один з одним, входять в об'єм даного винаходу.

Деякі сполуки формули (I) можуть також існувати у вигляді своїх таутомерів. Мається на увазі, що хоча подібні форми особливо не зазначені в наведених вище формулах, вони входять в об'єм даного винаходу.

Мається на увазі, що форми N-Оксидів сполук формули (I) включають такі сполуки формули (I), де один або кілька атомів азоту окиснені до так званого N-Оксиду.

Краща група сполук складається зі сполук формули (I), для яких виконується одне або більше з наступних обмежень:

Z являє собою NH,

Y являє собою $-C_{3-9}$ алкіл-, $-C_{2-9}$ алкеніл-, $-C_{1-5}$ алкілокси- $-C_{1-5}$ алкіл-, $-C_{1-5}$ алкіл-NR¹³- $-C_{1-5}$ алкіл-, $-C_{1-6}$ алкіл-NH-CO-, $-CO-C_{1-7}$ алкіл-, $-C_{1-7}$ алкіл-CO- або $-C_{1-6}$ алкіл-CO- $-C_{1-6}$ алкіл-,

X¹ являє собою O, $-O-C_{1-2}$ алкіл-, $-O-N=CH-$, NR¹¹ або $-NR^{11}-C_{1-2}$ алкіл-; в конкретному варіанті втілення X¹ являє собою NR¹¹, $-O-$ або $-O-CH_2-$,

X² являє собою прямий зв'язок, O, $-O-C_{1-2}$ алкіл-, $-O-N=CH-$, $-C_{1-2}$ алкіл, NR¹² або $-NR^{12}-C_{1-2}$ алкіл-; у конкретному варіанті здійснення X² являє собою прямий зв'язок, $-O-N=CH-$, $-C_{1-2}$ алкіл, $-O-C_{1-2}$ алкіл-, $-O-$ або $-O-CH_2-$,

R¹ являє собою водень, ціано, галоген або гідрокси, переважно, галоген,

R² являє собою водень, ціано, галоген, гідрокси, гідроксикарбоніл-, $-C_{1-4}$ алкілоксикарбоніл-, Het⁶-карбоніл, $-C_{1-4}$ алкіл-, $-C_{2-6}$ алкініл-, Ar⁵ або Het¹; у додатковому варіанті здійснення R² являє собою водень, ціано, галоген, гідрокси або Ar⁵,

R³ являє собою водень,

R⁴ являє собою водень, гідрокси, $-C_{1-4}$ алкілокси-, Ar⁴- $-C_{1-4}$ алкілокси- або R⁴ являє собою $-C_{1-4}$ алкілокси-, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними із $-C_{1-4}$ алкілокси- або Het²-,

R¹¹ являє собою водень, $-C_{1-4}$ алкіл- або $-C_{1-4}$ алкілоксикарбоніл-,

R¹² являє собою водень, $-C_{1-4}$ алкіл- або $-C_{1-4}$ алкілоксикарбоніл-,

R¹³ являє собою Het¹⁴- $-C_{1-4}$ алкіл-, зокрема, морфолініл- $-C_{1-4}$ алкіл-,

Het¹ являє собою тіазоліл, необов'язково заміщений аміно, $-C_{1-4}$ алкілом, гідрокси- $-C_{1-4}$ алкілом-, фенілом, феніл- $-C_{1-4}$ алкілом-, $-C_{1-4}$ алкілокси- $-C_{1-4}$ алкілом-, моно- або ди($-C_{1-4}$ алкіл)аміно- або амінокарбонілом-,

Het² являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідинілу, де зазначений Het² необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або $-C_{1-4}$ алкілу-; у додатковому варіанті здійснення Het² являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу або піперидинілу, необов'язково заміщених $-C_{1-4}$ алкілом-, переважно, метилом,

Het¹⁴ являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідинілу, де зазначений Het¹⁴ необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або $-C_{1-4}$ алкілу,

Het¹⁶ являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу, морфолінілу або піролідинілу,

Ar⁴ являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано, гідрокси, $-C_{1-4}$ алкілокси- або $-C_{1-4}$ алкілом,

Ar⁵ являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано, гідрокси, $-C_{1-4}$ алкілокси або $-C_{1-4}$ алкілом.

Наступна група сполук складається з таких сполук формули (I), для яких виконується одне або більше з наступних обмежень:

Z являє собою NH,

Y являє собою $-C_{3-9}$ алкіл-, $-C_{1-5}$ алкіл-NR¹³- $-C_{1-5}$ алкіл-, $-C_{1-6}$ алкіл-NH-CO- або $-3-NH-C_{1-6}$ алкіл-,

X¹ являє собою $-O-$ або $-NR^{11}-$,

X² являє собою прямий зв'язок, $-C_{1-2}$ алкіл-, $-O-$ або $-O-CH_2-$,

R¹ являє собою водень або галоген,

R² являє собою водень, ціано, галоген, гідроксикарбоніл-, $-C_{1-4}$ алкілоксикарбоніл-, Het⁶-карбоніл- або Ar⁵,

R³ являє собою водень,

R⁴ являє собою водень, гідрокси, $-C_{1-4}$ алкілокси-, Ar⁴- $-C_{1-4}$ алкілокси-, або R⁴ являє собою $-C_{1-4}$ алкілокси-, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними із $-C_{1-4}$ алкілокси- або Het²-,

R¹¹ являє собою водень,

R¹² являє собою водень, $-C_{1-4}$ алкіл- або $-C_{1-4}$ алкілоксикарбоніл-,

R¹³ являє собою Het¹⁴- $-C_{1-4}$ алкіл-, зокрема, морфолініл- $-C_{1-4}$ алкіл-,

Het² являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідинілу, де зазначений Het² необов'язково замі-

щений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C_{1-4} алкілу; у додатковому варіанті здійснення Het^2 являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу або піперидинілу, необов'язково заміщених C_{1-4} алкілом, переважно, метилом,

Het^{14} являє собою морфолініл,

Het^{16} являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу або піролідінілу,

Ar^4 являє собою феніл,

Ar^5 являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано.

Наступна група сполук складається з таких сполук формули (I), для яких виконується одне або більше з наступних обмежень:

Z являє собою NH,

Y являє собою $-C_{3-9}$ алкіл-, $-C_{2-9}$ алкенил-, $-C_{1-5}$ алкілокси- C_{1-5} алкіл-, $-C_{1-5}$ алкіл-NR¹³- C_{1-5} алкіл-, $-C_{1-6}$ алкіл-NH-CO-, $-CO-C_{1-7}$ алкіл-, $-C_{1-7}$ алкіл-CO- або $-C_{1-6}$ алкіл-CO- C_{1-6} алкіл-,

X^1 являє собою O-, $-O-C_{1-2}$ алкіл-, $-O-N=CH-$, NR¹¹ або $-NR^{11}-C_{1-2}$ алкіл-, у конкретному варіанті здійснення X^1 являє собою прямий зв'язок, C_{1-2} алкіл-, $-O-C_{1-2}$ алкіл-, NR¹¹, $-O-$ або $-O-CH_2-$,

X^2 являє собою прямий зв'язок, $-O-$, $-O-C_{1-2}$ алкіл-, $-O-N=CH-$, NR¹⁷-CO-, NR³- C_{1-2} алкіл-, C_{1-2} алкіл-, $Het^{20}-C_{1-2}$ алкіл-, NR¹² або NR¹²- C_{1-2} алкіл-; у конкретному варіанті здійснення X^2 являє собою прямий зв'язок, C_{1-2} алкіл-, $-O-C_{1-2}$ алкіл-, NR¹⁷-CO-, NR¹⁷-CO- C_{1-2} алкіл-, $Het^{20}-C_{1-2}$ алкіл-, $-O-$ або $-O-CH_2-$,

R^1 являє собою водень, ціано, галоген або гідрокси, переважно, галоген,

R^2 являє собою водень, ціано, галоген, гідрокси, гідроксикарбоніл-, Салкілоксикарбоніл-, Het^{16} -карбоніл, C_{1-4} алкіл-, C_{2-6} алкініл-, Ar^5 або Het^1 ; у додатковому варіанті здійснення R^2 являє собою водень, ціано, галоген, гідрокси або Ar^5 , у більше конкретному варіанті здійснення R^2 являє собою водень або галоген,

R^3 являє собою водень,

R^4 являє собою водень, гідрокси, C_{1-4} алкілокси-, Ar^4-C_{1-4} алкілокси- або R^4 являє собою C_{1-4} алкілокси-, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними із C_{1-4} алкілокси- або Het^2 -,

R^{11} являє собою водень, C_{1-4} алкіл- або C_{1-4} алкілоксикарбоніл-,

R^{12} являє собою водень, C_{1-4} алкіл- або C_{1-4} алкілоксикарбоніл-,

R^{13} являє собою водень або $Het^{14}-C_{1-4}$ алкіл-, зокрема, морфолініл- C_{1-4} алкіл-,

R^{14} являє собою водень або C_{1-4} алкіл-,

R^{17} являє собою водень, C_{1-4} алкіл-, $Het^{21}-C_{1-4}$ алкіл або C_{1-4} алкілокси- C_{1-4} алкіл-, зокрема, R^{17} являє собою водень або C_{1-4} алкіл-,

Het^1 являє собою тіазоліл, необов'язково заміщений аміно, C_{1-4} алкілом, гідрокси- C_{1-4} алкілом, фенілом, феніл- C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкілокси- C_{1-4} алкілом, моно- або ди(C_{1-4} алкіл)аміно- або амінокарбонілом,

Het^2 являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідінілу, де зазначений Het^2 необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше

замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C_{1-4} алкілу; у додатковому варіанті здійснення Het^2 являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу або піперидинілу, необов'язково заміщених C_{1-4} алкілом, переважно, метилом,

Het^{14} являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідінілу, де зазначений Het^{14} необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C_{1-4} алкілу,

Het^{16} являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу, морфолінілу або піролідінілу,

Het^{20} являє собою гетероцикл, вибраний з піролідінілу, 2-піролідінілу або піперидинілу,

Het^{21} являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідінілу, де зазначений Het^{21} необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C_{1-4} алкілу,

Ar^4 являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано, гідрокси, C_{1-4} алкілокси або C_{1-4} алкілом,

Ar^5 являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано, гідрокси, C_{1-4} алкілокси або C_{1-4} алкілом.

Наступна група сполук складається з таких сполук формули (I), для яких виконується одне або більше з наступних обмежень:

Z являє собою NH,

Y являє собою C_{3-9} алкіл-, $-C_{1-5}$ алкіл-NR¹³- C_{1-5} алкіл-, $-C_{1-5}$ алкіл-NR¹⁴-CO- C_{1-5} алкіл-, $-C_{1-6}$ алкіл-NH-CO- або $-CO-NH-C_{1-7}$ алкіл-,

X^1 являє собою прямий зв'язок, C_{1-2} алкіл-, $-O-C_{1-2}$ алкіл-, $-O-$, $-O-CH_2-$ або $-NR^{11}-$,

X^2 являє собою $-O-$, $-O-C_{1-2}$ алкіл-, $-O-C_{1-2}$ алкіл-, $-NR^{12}-$, $-NR^{12}-C_{1-2}$ алкіл-, NR¹⁷-CO-, NR¹⁷-CO- C_{1-2} алкіл- або $Het^{20}-C_{1-2}$ алкіл-,

R^1 являє собою водень або галоген,

R^2 являє собою водень, ціано, галоген, гідрокси, гідроксикарбоніл-, C_{1-4} алкілоксикарбоніл-, Het^{16} -карбоніл або Ar^5 , зокрема, R^2 являє собою водень або галоген,

R^3 являє собою водень,

R^4 являє собою водень, гідрокси, Салкілокси-, Ar^4-C_{1-4} алкілокси- або R^4 являє собою C_{1-4} алкілокси-, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними із C_{1-4} алкілокси- або Het^2 -,

R^{11} являє собою водень,

R^{12} являє собою водень, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} алкілоксикарбоніл,

R^{13} являє собою водень або $Het^{14}-C_{1-4}$ алкіл-, зокрема, водень або морфолініл- C_{1-4} алкіл-,

R^{14} являє собою водень,

R^{17} являє собою водень,

Het^2 являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідінілу, де зазначений Het^2 необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C_{1-4} алкілу; у додатковому варіанті здійснення Het^2 являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу або піперидинілу, необов'язково заміщених C_{1-4} алкілом, переважно, метилом,

Het^{14} являє собою морфолініл,

Het¹⁶ являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу або піролідінілу,

Het²⁰ являє собою піролідініл або піперидиніл,

Ar⁴ являє собою феніл,

Ar⁵ являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано.

Іншу особливу групу сполук становлять:

- такі сполуки формули (I), де $a^1-a^2=a^3-a^4$ являє собою N-CH=CH-CH,

- такі сполуки формули (I), де $a^1-a^2=a^3-a^4$ являє собою N-CH=N-CH,

- такі сполуки формули (I), де $a^1-a^2=a^3-a^4$ являє собою CH-CH=N-CH,

- такі сполуки формули (I), де $-X^1$ - являє собою -O-,

- такі сполуки формули (I), де $-X^1$ - являє собою -NR¹¹-, зокрема, -NH-,

- такі сполуки формули (I), де $-X^2$ - являє собою -NR¹⁷-CO-C₁₋₂алкіл, зокрема, -NH-CO-C₁₋₂алкіл-,

- такі сполуки формули (I), де $-X^2$ - являє собою -NR¹²-C₁₋₂алкіл, зокрема, -NH-C₁₋₂алкіл-,

- такі сполуки формули (I), де -Y- являє собою -C₁₋₅алкіл-NR¹⁴-CO-C₁₋₅алкіл-, зокрема, -C₁₋₅алкіл-NH-CO-C₁₋₅алкіл-,

- такі сполуки формули (I), де R¹ являє собою фтор, хлор або бром,

- такі сполуки формули (I), де R² являє собою фтор, хлор або бром,

- такі сполуки формули (I), де R¹ і R² являють собою галоген, зокрема, такі сполуки формули (I), де R¹ являє собою фтор, і R² являє собою хлор,

- такі сполуки формули (I), де R² являє собою Het¹, зокрема, тiazоліл, необов'язково заміщений метилом,

- такі сполуки формули (I), де R² являє собою C₂₋₆алкініл-, зокрема, етиніл,

- такі сполуки формули (I), де R² являє собою Ar⁵, зокрема, феніл, необов'язково заміщений ціано,

- такі сполуки формули (I), де R³ являє собою ціано,

- такі сполуки формули (I), де R⁴ являє собою метокси, і де вказаний метокси знаходиться в 7 положенні структури формули (I),

- такі сполуки формули (I), де R⁴ являє собою C₁₋₄алкілокси, заміщений одним замісником, вибраним з C₁₋₄алкілокси- або Het²-, зокрема, пропокси, заміщеного морфолінілом,

- такі сполуки формули (I), де R¹² являє собою водень або C₁₋₄алкіл, зокрема, метил або де R¹² являє собою C₁₋₄алкілоксикарбоніл-, зокрема, трет-бутоксикарбоніл-,

- такі сполуки формули (I), де Het² являє собою морфолініл, необов'язково заміщений C₁₋₄алкілом, переважно, морфолініл, зв'язаний по атому азоту із залишком сполук формули (I),

- такі сполуки формули (I), де Het³ являє собою морфолініл, необов'язково заміщений C₁₋₄алкілом, переважно, морфолініл, зв'язаний по атому азоту із залишком сполук формули (I),

- такі сполуки формули (I), де Het¹² являє собою морфолініл, необов'язково заміщений C₁₋

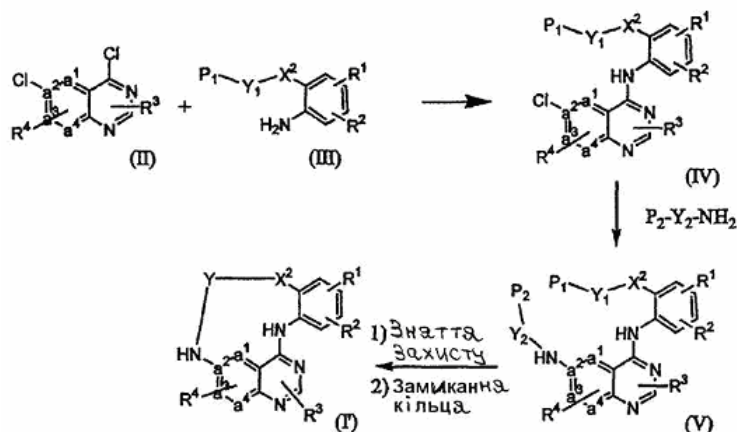
алкілом, зокрема, морфолініл, зв'язаний по атому азоту із залишком сполук формули (I).

У наступному варіанті здійснення даного винаходу замісник R¹ перебуває в положенні 4', замісник R² перебуває в положенні 5', замісник R³ перебуває в положенні 2, і замісник R⁴ перебуває в положенні 6 структури формули (I). Особливу групу сполук відповідно до даного винаходу становлять такі сполуки формули (I), де аніліновий фрагмент містить замісник R^u у положенні 5', і замісник R¹ у положенні 4' і де зазначений замісник R¹ являє собою галоген, зокрема, фтор і де зазначений замісник R² вибраний із групи, що включає галоген, C₁₋₄алкілоксикарбоніл-, Het¹²-карбоніл-, гідроксикарбоніл-, ціано або Ar⁵, зокрема, зазначений R² вибраний із хлору, бром, метоксикарбонілу, піролідинокарбонілу, морфолінокарбонілу, гідроксикарбонілу, ціано або фенілу.

Сполуки даного винаходу можуть бути отримані кожним з декількох стандартних способів синтезу, які звичайно використовують фахівці в галузі органічної хімії, і які описані, наприклад, у наступних посиланнях: ["Heterocyclic Compounds" - Vol.24 (part4) p 261-304 Fused pyrimidines, Wiley-Interscience; Chem. Pharm. Bull., Vol 41 (2) 362-368 (1993); J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1,2001, 130-137].

Коротко, для сполук формули (I), де $-X^1$ - являє собою -NH-, зазначені сполуки звичайно одержують по реакції 6-фторпіридопіримідинів або 4,6-дихлорпіридопіримідинів формули (II) з відповідним аніліном (III), використовуючи відомі в даній галузі умови реакції, наприклад, такі як застосування основи, такої як триетілмін, N-етил-N-(1-метилетил)-2-пропанамін (DIPEA) тощо, або неорганічної основи, такої як Na₂CO₃, K₂CO₃ тощо, у підходящому полярному розчиннику, такому як пропан-2-ол, 1-бутанол, ацетонітрил тощо, при підвищеній температурі (60-90°C або температурі кипіння зі зворотним холодильником). На наступній стадії отримані при цьому анілінопіридопіримідини (IV) заміщають відповідним аміном формули (VII), одержуючи проміжну сполуку формули VIII. Другу реакцію заміщення проводять у відомих умовах реакції, наприклад, таких як перемішування реагентів при підвищеній температурі (70-100°C), необов'язково, в придатному розчиннику, такому як пропан-2-ол, 1-бутанол або ДМСО в присутності основи, наприклад, такої як триетілмін, N-етил-N-(1-метилетил)-2-пропанамін (DIPEA) тощо. В остаточному підсумку сполуки відповідно до даного винаходу одержують після зняття захисту й замикання кільця при використанні відомих у даній галузі умов реакції. Замикання кільця звичайно здійснюють у присутності агента сполучення, наприклад, такого як 1,3-дициклогексилкарбодімід (DCC), N,N'-карбонілдіімідазол (CDI), POCl₃, TiCl₄, хлоридфторид сірки (SO₂Cl) або 1-1-(3-диметілумшопропіл)-3-етилкарбодімід (EDCI), у присутності гідроксibenзотріазола (HOBt).

Схема 0

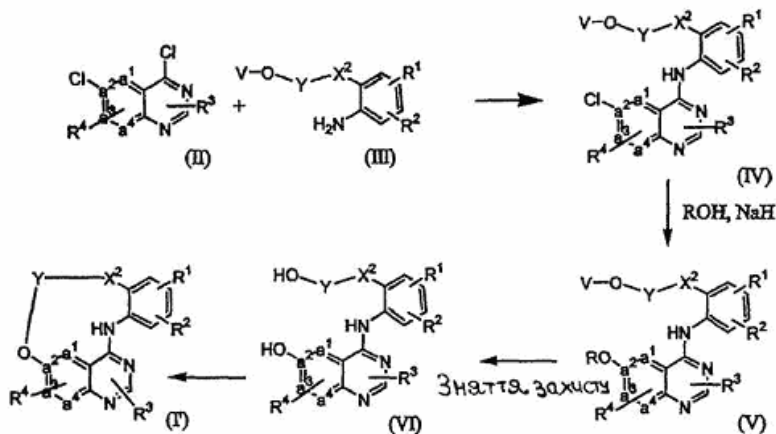


P_1 і P_2 , кожний незалежно являють собою необов'язково захищені функціональні групи, наприклад, такі як первинний або вторинний амін, гідроксил, гідроксикарбоніл або галоген (Cl, Br або I), які в результаті реакції дають разом із замісниками Y_b відповідно, Y_2 , з якими вони зв'язані, двовалентний радикал Y , що визначений для наведених вище сполук формули (I). Визначення X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , і R^4 аналогічні наведеними вище для сполук формули (I).

Як наведено нижче як приклади в експериментальній частині опису, групу сполук формули (I), у якій $-X^1$ - являє собою $-O-$, названих далі сполуками формули (I'), звичайно одержують за наступною схемою синтезу. Сполуки даного винаходу

можна одержати сполученням відомого 6-хлорпіримідопіримідину (II) з придатними замісними анілінами (III), які, у свою чергу, можна одержати по схемах реакцій 3-7, одержуючи проміжні сполуки (IV). Заміщення групи 6-хлор у відомі в даній галузі умовах відповідним алкоголем, наприклад, таким як бензилут, метилут, 2-триметилсилілетанол, приведе, після зняття захисту, відповідно, каталітичного гідролізу, TMSCl, Na_2S , TFA, до бажаного попередника Міцунобу формули (VI) (схема 1). Потім у результаті замикання кільця в умовах Міцунобу одержують бажані сполуки (I').

Схема 1

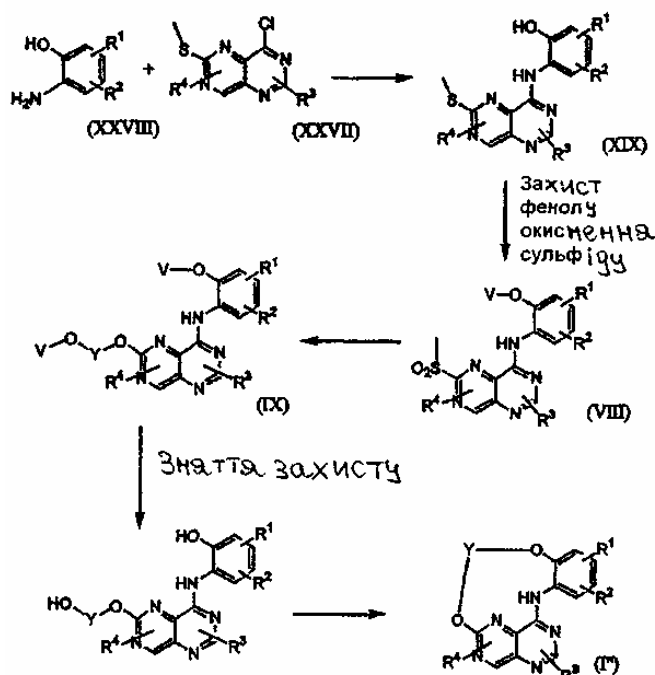


V =водень або захисна група, наприклад, така як метилкарбонільна, трет-бутильна, метална, етильна, бензильна або тріалкілсилільна групи, R являє собою бензил або метил, і $a^1-a^2=a^3-a^4$, Y , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 і R^4 аналогічні наведеними вище для сполук формули (I).

Сполуки формули (I'), де X^2 являє собою $-O-$, і $a^1-a^2=a^3-a^4$ являє собою $N-C=N-C$, одержують сполученням відомого хлор-2-(метилтіо)піримідо[5,4-

d]піримідину (XXVII) з похідними 2-амінофенола формули (XXVIII), одержуючи проміжні сполуки формули (XXIX). Далі, після захисту фенолу й окислювання метилтіо, піримідопіримідин формули (VIII) перетворюють у проміжну сполуку формули (IX) при використанні відповідного алкоглята. Наступне зняття захисту, за яким треба замикання кільця в умовах Міцунобу, буде приводити до необхідних сполук формули (I').

Схема 2

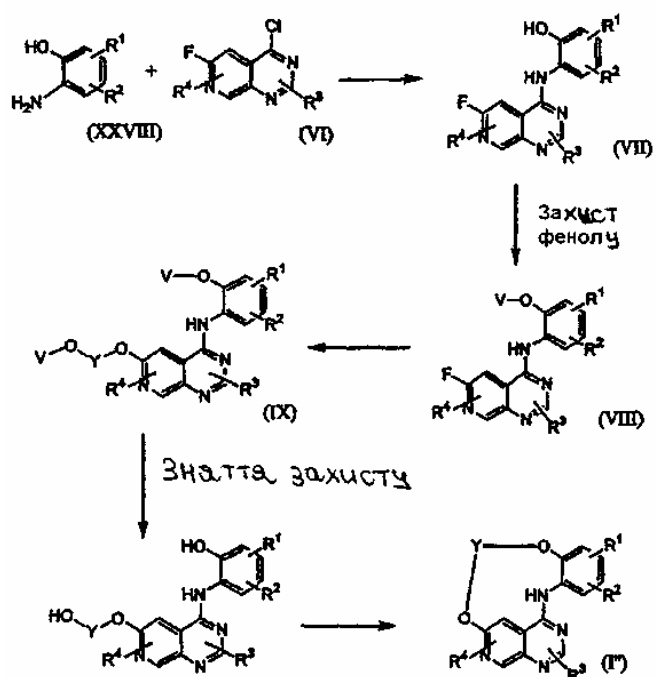


V=водень або захисна група, наприклад, така як метилкарбонільна, трет-бутильна, метильна, етильна, бензильна або тріалкілсилільна групи, і Y, X², R¹, R², R³, і R⁴ аналогічні наведеними вище для сполук формули (I).

Альтернативно, сполуки формули (I'), де X² являє собою -O-, і a¹-a²=a³-a⁴ являє собою C-C=N, одержують сполученням відомого 6-фторпіримідопіримідину (II) з похідними 2-

амінофенолу формули (XXVIII), одержуючи проміжні сполуки формули (VII). Далі, після захисту фенолу, піримідопіримідин формули (VIII) перетворюють у проміжну сполуку формули (IX) при використанні відповідного алкоголята. Наступне зняття захисту, за яким треба замикання кільця в умовах Міцунобу, буде приводити до одержання необхідних сполук формули (I').

Схема 3

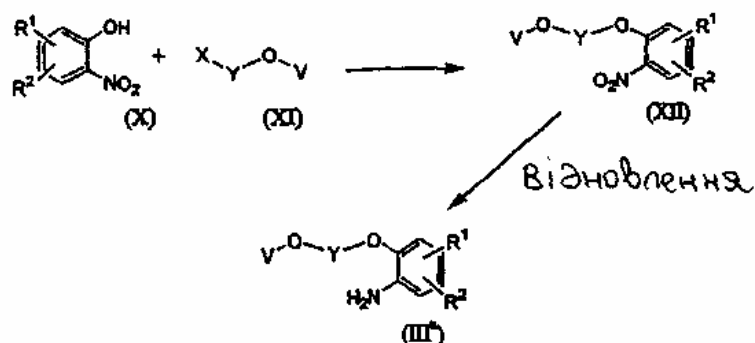


V=водень або захисна група, наприклад, така як метилкарбоніл, трет-бутил, метильна, етильна, бензильна або триалкілсилільна групи, і Y, X², R¹, R², R³ і R⁴ аналогічні наведеними вище для сполук формули (I).

Для сполук, де X² являє собою -PRO-, що підходять заміщені аніліни формули (III^a), як правило, одержують із комерційно доступних нітрофенолів

(X) і α,ω-захищених галогензамещених спиртів (XI) у лужних умовах у нерекційноздатному розчиннику, наприклад, при використанні диметилуцетамиду (DMA) у присутності K₂CO₃. Потім отримане нітрофенільне похідне (XII) відновлюють у стандартних умовах, наприклад, при використанні заліза/оцтової кислоти, одержуючи заміщені аніліни формули (III^a) (схема 4).

Схема 4



X являє собою галоген, такий як Cl, Br і I;

V являє собою захисну групу, наприклад, таку як метилкарбонільна.

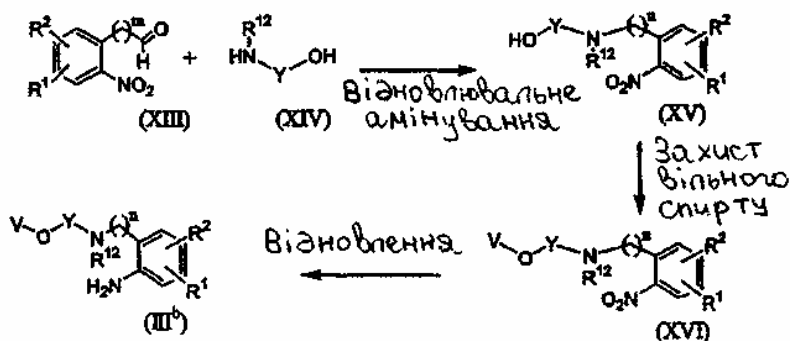
Для сполук, де X² являє собою -NR¹²- або -NR¹²-C₁₋₂алкіл, що підходять заміщені аніліни формули (III^b), як правило, одержують із комерційно доступних 2-нітробензальдегідів (XIII) і амінозаміщених спиртів (XIV) відбудовним амінуванням у стандартних умовах, наприклад, при використанні NaBH₄ та ізопропоксиду титану(IV) як відновлюва-

льних агентів в етанолі як розчиннику, одержуючи на першій стадії нітробензілуміни формули (XV).

Затим вільний первинний спирт захищають по відомим у даній галузі методикам, наприклад, при використанні реакції етерифікації оцтовим ангідридом у присутності піридину.

Потім одержану в результаті проміжну сполуку формули (XVI) відновлюють у стандартних умовах, наприклад, при використанні заліза/оцтової кислоти, одержуючи заміщені аніліни формули (III^b) (схема 5).

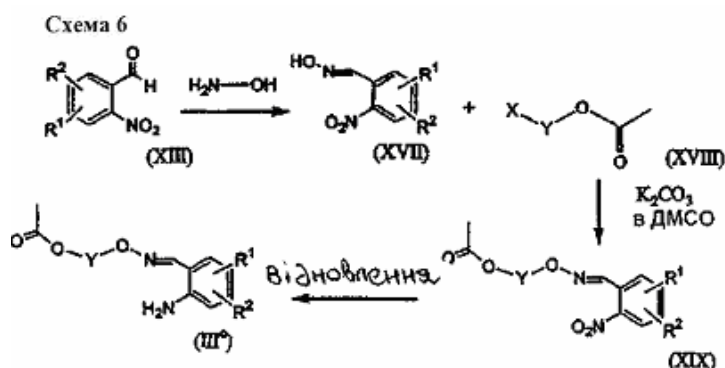
Схема 5



V являє собою захисну групу, наприклад, таку як метилкарбонільна, m=0 або 1, і n=1 або 2.

Для сполук, де X² являє собою -O-N=CH-, придатні заміщені аніліни формули (III^c), як правило, одержують за схемою реакції 5. На першій стадії відомі 2-нітробензальдеїди (XIII) переводять у відповідний оксим (XVII) наприклад, за допомогою відомої в даній галузі реакції з гідроксілуїном.

Потім зазначеному оксиму формули XVII дають прореагувати, наприклад, з галогензаміщеним алкілуцетатом у лужних умовах, наприклад, при використанні K₂CO₃ у ДМСО або з більш стійкою силільною захисною групою типу TBDMS або TBDPS, і NaH у ТГФ як умові реакції, з наступним відновленням нітрогрупи, наприклад, дією заліза/оцтової кислоти, одержуючи відповідний заміщений анілін формули (III^c).



X являє собою галоген, наприклад, такий як Cl, Br і I.

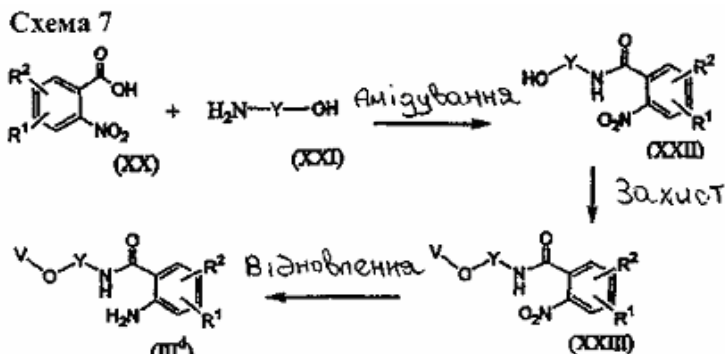
Для сполук, де X² являє собою безпосередній зв'язок, і Y являє собою C₁-алкіл-NH-CO-, придатні заміщені аніліни формули (III^d), як правило, одержують за схемою реакції 7.

На першій стадії відомі 2-нітробензойні кислоти (XX) амідують до проміжних сполук формули (XXII) у відомих в даній галузі умовах, наприклад, при використанні гідроксильованого аміну формули (XXI), який додають по краплях до суміші

(XX) в CH₂Cl₂ у присутності 1,1'-карбонілбіс-1H-імідазолу.

Потім вільний первинний спирт захищають по відомим у даній галузі методикам, наприклад, за допомогою етерифікації оцтовим ангідридом у присутності піридину.

Потім одержану в результаті проміжну сполуку формули (XXII) відновлюють у стандартних умовах, наприклад, при використанні заліза/оцтової кислоти, одержуючи заміщені аніліни формули (III^d).



V являє собою захисну групу, наприклад, таку як метилкарбоніл.

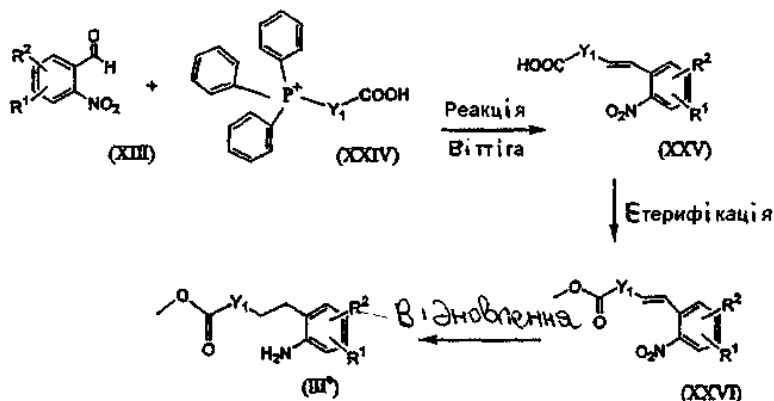
Для сполук, де X² являє собою безпосередній зв'язок, придатні заміщені аніліни формули (III^e), як правило, одержують за схемою реакції 8.

На першій стадії відомі 2-нітробензальдегіди (XIII) алкенілюють, одержуючи проміжні сполуки формули (XXV) у відомих в даній галузі умовах, на-

приклад, по реакції Віттіга з відповідною фосфоніевою сіллю формули (XXIV).

Після етерифікації вільної карбонової кислоти в стандартних умовах, наприклад, при використанні етанолу в кислих умовах, проміжну сполуку формули (XXVI) відновлюють, одержуючи необхідні заміщені аніліни формули (III^e).

Схема 8



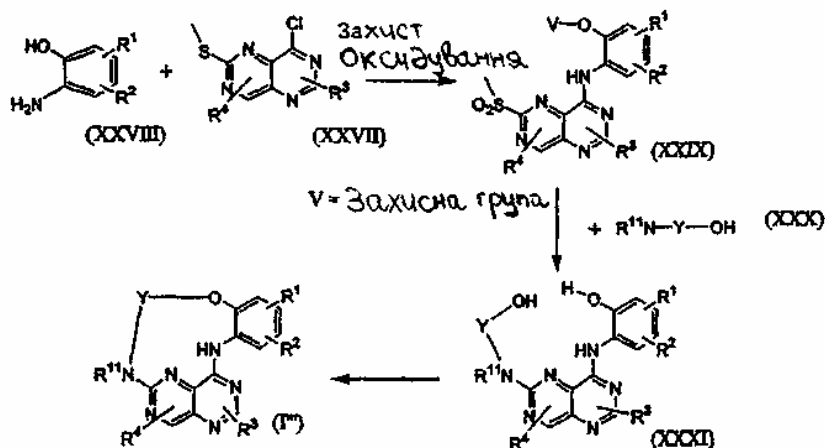
Y^1 являє собою C_{1-7} алкіл.

Як наведено нижче як приклади в експериментальній частині опису, груп у сполук формули (I), де $-X^{1-1}$ являє собою $-NR^{11}$, і $a^1-a^2=a^3-a^4$ являє собою $N-CH=N-CH$, названу далі сполукою формули (I'''), як правило, одержують за наступною схемою синтезу (схема 9). Зазначені сполуки можна одержати сполученням відомого хлор-2-

(метилтіо)піримідо[5,4-d]піримідину з похідними 2-амінофенолу формули (XXVIII), одержуючи проміжні сполуки формули (XXIX).

Потім піримідо[5,4-d]піримідин формули (XXIX) амінують, використовуючи амінуючий спирт (XXX), у відомих в даній галузі умовах з наступним замиканням кільця в умовах Міцунобу, одержуючи необхідні сполуки формули (I''').

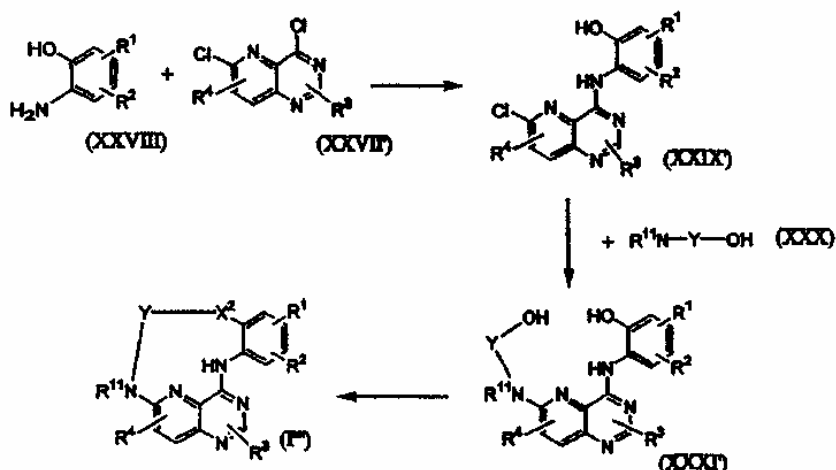
Схема 9



Альтернативно, у випадку сполук формули (I), де $-X^{1-1}$ являє собою $-NR^{11}$, і $a^1-a^2=a^3-a^4$ являє собою $N-CH=CH-CH$, дані сполуки одержують сполученням відомих 4,6-дихлор-(XXVIF) з похідними 2-амінофенолу формули (XXVIII), одержуючи проміжні сполуки формули (XXIX').

Потім піридо[3,2-d]піримідин формули (XXIX') амінують, використовуючи амінуючий спирт (XXX), у відомих в даній галузі умовах з наступним замиканням кільця в умовах Міцунобу, одержуючи необхідні сполуки формули (I''') (схема 10).

Схема 10



При необхідності або бажанні можна здійснити одну або більше наступних додаткових стадій:

(i) зняття будь-якої захисної групи, що залишилась(груп),

(ii) перетворення сполуки формули (I) або його захищеної форми в додаткову сполуку формули (I) або його захищену форму,

(iii) перетворення сполуки формули (I) або його захищеної форми в N-Оксид, сіль, четвертинний

амін або сольват сполуки формули (I) або їх захищену форму,

(iv) перетворення N-Оксиду, солі, четвертинного аміну або сольвату сполуки формули (I) або його захищеної форми в сполуку формули (I) або його захищену форму,

(v) перетворення N-оксиду, солі, четвертинного аміну або сольвату сполуки формули (I) або його захищеної форми в інший N-оксид, фармацев-

втично прийнятну адитивну сіль, четвертинний амін або сольват сполуки формули (I) або його захищену форму,

(vi) у випадку, коли сполука формули (I) одержують у вигляді суміші (R) і (S) енантіомерів, поділ даної суміші для одержання необхідного енантіомера.

Сполуки формули (I), їх N-оксиди, адитивні солі, четвертинні аміни й стереохімічні ізомерні форми можна перевести в інші сполуки відповідно до даного винаходу за допомогою відомих у даній галузі методик.

Фахівцям у даній галузі буде зрозуміло, що в описані вище способах для функціональних груп проміжних сполук може знадобитися блокування за допомогою захисних груп.

Функціональні групи, які бажано захистити, включають гідрокси, аміно та карбонову кислоту. Придатні захисні групи для гідроксилу включають тріалкілсилільні групи (наприклад, трет-бутилдиметилсилільну, трет-бутилдіфенілсилільну або триметилсилільну), бензильну і тетрагідропіранільну. Придатні захисні групи для аміно включають трет-бутоксикарбонільну або бензилоксикарбонільну. Придатні захисні групи для карбонової кислоти включають C₍₁₋₆₎алкіловий або бензиловий ефіри.

Захист або зняття захисту з функціональних груп можна проводити до або після стадії реакції.

Крім того, N-атоми в сполуках формули (I) можна метилувати за допомогою відомих у даній галузі методів з використанням CH₃-I придатному розчиннику, наприклад, такому як 2-пропанон, тетрагідрофуран або диметилформамід.

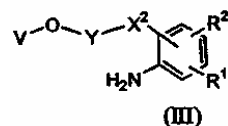
Сполуки формули (I) можна також перетворювати друг у друга по відомих у даній галузі методикам перетворення функціональних груп, деякі приклади яких згадані нижче. Сполуки формули (I) можна також переводити у форми відповідних N-оксидів по відомих у даній галузі методикам трансформації тривалентного атома азоту у форму його N-оксиду. Зазначену реакцію N-окислювання, як правило, можна здійснити взаємодією вихідної сполуки формули (I) з феніл-2-(фенілсульфоніл)оксазиридином або з відповідним органічним або неорганічним пероксидом. Відповідні неорганічні перoksиди включають, наприклад, пероксид водню, перoksиди лужних або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; відповідні органічні перoksиди можуть включати пероксикислоти, наприклад, такі як надбензойна кислота або галогензаміщена надбензойна кислота, наприклад, 3-хлорнадбензойна кислота, пероксоалканові кислоти, наприклад, пероксооцтова кислота, алкілгідроперoksиди, наприклад, трет-бутилгідропероксид. Придатними розчинниками є, наприклад, вода, нижчі алканолі, наприклад, етанол тощо, вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогензаміщені вуглеводні, наприклад, дихлорзадачан, і суміші подібних розчинників. Стереохімічно чисті ізомерні форми сполук формули (I) можна одержати за допомогою відомих у даній галузі методів. Діастереомери можна розділити фізичними методами, такими як дробова кри-

сталізація, і хроматографічними методами, наприклад, протиточним розподілом, рідинною хроматографією і т.д.

Деякі сполуки формули (I) і деякі проміжні сполуки даного винаходу можуть містити асиметричний атом вуглецю. Стереохімічно чисті ізомерні форми зазначених сполук і зазначених проміжних сполук можна одержати при застосуванні відомих у даній галузі методів. Наприклад, діастереомери можна розділити фізичними методами, такими як дробова кристалізація, і хроматографічними методами, наприклад, протиточним розподілом, рідинною хроматографією й подібними методами. Енантіомери можна виділити з рацемічних сумішей, переводячи спочатку зазначені рацемічні суміші в суміші діастереомерних солей або сполук за допомогою підходящих поділяючих агентів, наприклад, таких як хіральні кислоти, потім фізично розділяючи зазначені суміші діастереомерних солей або сполук, наприклад, дробовою кристалізацією або хроматографічними методами, наприклад, протиточним розподілом, рідинною хроматографією й подібними методами, і, нарешті, переводячи зазначені розділені діастереомерні солі або сполуки у відповідні енантіомери. Стереохімічно чисті ізомерні форми можна також одержати із чистих стереохімічних ізомерних форм відповідних проміжних сполук і вихідних речовин за умови, що проміжні реакції протікають стереоспецифічно.

Альтернативний метод поділу енантіомерних форм сполук формули (I) включає рідинну хроматографію, зокрема, рідинну хроматографію з використанням хіральної нерухливої фази.

Деякі проміжні сполуки й вихідні сполуки, використовувані в наведені вище методиках реакції, є описаними сполуками й можуть бути комерційно доступні або їх можна одержати згідно з відовими у даній галузі методикам. Однак при синтезі сполук формули (I) у справжньому винаході пропонуються проміжні сполуки формули (III)



їх фармацевтично прийнятні адитивні солі й стереохімічні ізомерні форми, де

V являє собою водень або захисну групу, переважно обрану із групи, що включає метилкарбоніл, трет-бутил, метил, етил, бензил або тріалкілсиліл,

Y являє собою -C₃₋₉алкіл-, -C₃₋₉алкенил-, -C₁₋₅алкілокси-C₁₋₅алкіл-, -C₁₋₅алкіл-NR¹³-, -C₁₋₅алкіл-NR¹⁴-CO-C₁₋₅алкіл-, -C₁₋₅алкіл-CO-NR¹⁵-, -C₁₋₅алкіл-, -C₁₋₆алкіл-CO-NH-, -C₁₋₆алкіл-NH-CO-, -C₁₋₇алкіл-CO-, -C₁₋₆алкіл-CO-C₁₋₆алкіл-,

X² являє собою прямий зв'язок, -O-, -O-C₁₋₂алкіл-, CO, -CO-C₁₋₂алкіл-, NR¹²-, -NR¹²-, C₁₋₂алкіл-, -CH₂-, -O-N=CH- або C₁₋₂алкіл,

R¹ являє собою водень, ціано, галоген, гідрокси, форміл, C₁₋₆алкілокси-, C₁₋₆алкіл-, C₁₋₆алкілокси-, заміщену галогеном, C₁₋₆алкіл-, заміщений гідрокси або галогеном, і

R² являє собою водень, ціано, галоген, гідрокси, гідроксикарбоніл-, Het¹⁶-карбоніл-, C₁-

4алкілоксикарбоніл-, С₁₋₄алкілкарбоніл-, амінокарбоніл-, моно- або ди(С₁₋₄алкіл)амінокарбоніл-, Het¹, форміл-, С₁₋₄алкіл-, С₂₋₆алкініл-, С₃₋₆Диклоалкіл-, С₃₋₆циклоалкілокси-, С₁₋₆алкілокси-, Ar⁵, Ar¹-окси-, ди-гідроксиборан,

С₁₋₆алкілокси-, заміщений галогеном,

С₁₋₄алкіл-, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з галогену, гідрокси або NR⁵R⁶,

С₁₋₄алкілкарбоніл-, де зазначений С₁₋₄алкіл не обов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або С₁₋₄алкілокси-,

R⁵ і R⁶, кожний незалежно вибраний з водню або С₁₋₄алкілу,

R¹² являє собою водень, С₁₋₄алкіл, С₁₋₄алкілоксикарбоніл-, Het¹⁷, Het¹⁸-С₁₋₄алкіл-, С₂₋₄алкенілкарбоніл-, не обов'язково заміщений Het¹⁰-С₁₋₄алкілуамінокарбонілом-, С₂₋₄алкенілсульфоніл-, С₁₋₄алкілокси-С₁₋₄алкіл- або феніл, не обов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або С₁₋₄алкілокси-,

R¹³ являє собою водень, С₁₋₄алкіл-, Het¹³, Het¹⁴-С₁₋₄алкіл- або феніл, не обов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або С₁₋₄алкілокси-,

R¹⁴ і R¹⁵, кожний незалежно обрані з водню, С₁₋₄алкілу, Het¹⁵-С₁₋₄алкілу- або С₁₋₄алкілоксиС₁₋₄алкілу,

Het¹ являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу, фуранілу, піразолілу, діоксоланілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідинілу, де зазначений Het¹ не обов'язково заміщений аміно, С₁₋₄алкілом, гідрокси-С₁₋₄алкілом-, фенілом, феніл-С₁₋₄алкілом-, С₁₋₄алкілокси-С₁₋₄алкілом, моно- або ди(С₁₋₄алкіл)аміно- або амінокарбонілом-,

Het¹³ являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу або піперидинілу, де зазначений гетероцикл не обов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними із С₁₋₄алкілу, С₃₋₆циклоалкілу, гідрокси-С₁₋₄алкілу-, С₁₋₄алкілокси-С₁₋₄алкілу або полігідрокси-С₁₋₄алкілу,

Het¹⁴ являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, де зазначений гетероцикл не обов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними із С₁₋₄алкілу, С₃₋₆циклоалкілу, гідрокси-С₁₋₄алкілу-, С₁₋₄алкілокси-С₁₋₄алкілу або полігідрокси-С₁₋₄алкілу,

Het¹⁵ являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, де зазначений гетероцикл не обов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними із С₁₋₄алкілу, С₃₋₆циклоалкілу, гідрокси-С₁₋₄алкілу-, С₁₋₄алкілокси-С₁₋₄алкілу або полігідрокси-С₁₋₄алкілу,

Het¹⁶ являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу, 1,3,2-

діоксаборолану або піперидинілу, де зазначений гетероцикл не обов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними із С₁₋₄алкілу, і

Het¹⁷ являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу або піперидинілу, де зазначений гетероцикл не обов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними із С₁₋₄алкілу, С₃₋₆циклоалкілу, гідрокси-С₁₋₄алкілу-, С₁₋₄алкілокси-С₁₋₄алкілу або полігідрокси-С₁₋₄алкілу,

Het¹⁸ і Het¹⁹, кожний незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, де зазначені Het¹⁸ і Het¹⁹ не обов'язково заміщені одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними із С₁₋₄алкілу, С₃₋₆циклоалкілу, гідрокси-С₁₋₄алкілу-, С₁₋₄алкілокси-С₁₋₄алкілу або полігідрокси-С₁₋₄алкілу,

Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ і Ar⁵, кожний незалежно являють собою феніл, не обов'язково заміщений ціано,

С₁₋₄алкілсульфоніл-, С₁₋₄алкілсульфонілуміно-, аміносульфонілуміно-, гідрокси-С₁₋₄алкілом, аміносульфонілом-, гідрокси-, С₁₋₄алкілокси- або С₁₋₄алкілом.

Зокрема, проміжні сполуки формули (III), для яких виконується одне або більше з наступних обмежень:

i) Y являє собою -С₃₋₉алкіл-, -С₁₋₅алкілокси-С₁₋₅алкіл-, -С₁₋₃алкіл-NR¹³-С₁₋₅алкіл-, -С₁₋₆алкіл-NH-CO-,

ii) X² являє собою прямий зв'язок, O, -O-, С₁₋₂алкіл-, NR¹², -NR¹²-С₁₋₂алкіл-, -CH₂-, -O-N=CH- або С₁₋₂алкіл,

iii) R¹ являє собою водень, ціано, галоген або гідрокси, переважно, галоген,

iv) R являє собою водень, ціано, галоген, гідрокси, гідроксикарбоніл-, С₁₋₄алкілоксикарбоніл-, Het¹⁶-карбоніл-, С₁₋₄алкіл-, С₂₋₆алкініл-, Ar⁵ або Het¹; у додатковому варіанті здійснення R² являє собою водень, ціано, галоген, гідрокси або Ar⁵,

v) R¹² являє собою водень, С С₁₋₄алкіл або С₁₋₄алкілоксикарбоніл,

vi) R¹³ являє собою Het¹⁴-С₁₋₄алкіл-, зокрема, морфолініл-С₁₋₄алкіл-,

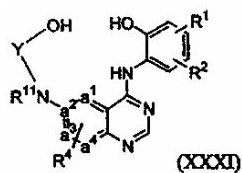
vii) Het¹ являє собою тіазоліл, не обов'язково заміщений аміно, С₁₋₄алкілом, гідрокси-С₁₋₄алкілом-, фенілом, феніл-С₁₋₄алкілом-, С₁₋₄алкілокси-С₁₋₄алкілом, моно- або ди(С₁₋₄алкіл)аміно- або амінокарбонілом,

viii) Het¹⁶ являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу або піролідинілу.

Крім того, задачею даного винаходу є надання застосування проміжної сполуки формули (III) у синтезі макроциклічного інгібітору кінзи, наприклад, такого як сполука формули (I).

Сполуки формули (I) і проміжні сполуки формули (XXXI) даного винаходу корисні, оскільки вони мають фармакологічні властивості. Отже, вони можуть бути використані як лікарські засоби.

Відповідно, у наступному аспекті даний винахід стосується до проміжних сполук формули (XXXI)



формам їх N-Оксидів, фармацевтично прийнятним адитивним солям і стереохімічним ізомерним формам, де

$a^1-a^2=a^3$ -а являє собою двовалентний радикал, вибраний з $N-CH=CH-CH$ або $N-CH=N-CH$,

У являє собою -C₃₋₉алкіл-, -C₁₋₅алкіл-NR¹³-C₁₋₅алкіл-, -C₁₋₆алкіл-NH-CO- або -C-NH-C₁₋₆алкіл-,

R^1 являє собою водень або галоген,

R^2 являє собою водень, ціано, галоген, гідроксикарбоніл, C_{1-4} алкілоксикарбоніл-, Het^{16} -карбоніл або Ar^5 ,

R^4 являє собою гідрокси-, C_{1-4} алкілокси-, Ar^4 - C_{1-4} алкілокси- або R^4 являє собою C_{1-4} алкілокси-, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними із C_{1-4} алкілокси- або Net^2 -,

R^{11} являє собою водень,

R¹³ являє собою Het¹⁴-C₁₋₄алкіл-, зокрема, морфолініл-C₁₋₄алкіл-,

Net² являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідинілу, де зазначений Net² необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома

або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C_{1-4} алкілу-; у наступному варіанті здійснення Net^2 являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу або піперидінілу, необов'язково заміщених C_{1-4} алкілом-, переважно метилом,

Net¹⁴ являє собою морфолініл,

Нет¹⁶ являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу або піролідінілу,

Ar^4 являє собою феніл,

Ag³ являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано; а також застосування проміжної сполуки формули (XXXI) при синтезі макроциклічного інгібітору кінази, наприклад, такого як сполуки формули (I).

Як описано нижче в експериментальній частині, ефект інгібування росту та протипухлинна активність даних сполук і деяких проміжних сполук була показана *in vitro*, за допомогою ферментних аналізів на рецепторній тирозинкіназі EGFR. В альтернативному аналізі ефект інгібування росту сполуками випробовували на клітинній лінії карциноми яєчників SKOV3 за допомогою відомих у даній галузі аналізів на цитотоксичність, таких як LIVE/DEAD (Molecular Probes) або MTT.

Відповідно, у даному винаході пропонуються сполуки формули (I) і проміжні сполуки формули (XXXI) і їх фармацевтично прийнятні N-Оксиди, адитивні солі, четвертинні аміни й стереохімічні ізомерні форми для застосування в терапії. Більш конкретно, для лікування або попередження захворювань, опосередкованих проліферацією клітин. Сполуки формули (I), проміжні сполуки формули (XXXI) і їх фармацевтично прийнятні N-оксиди, адитивні солі, четвертинні аміни й стереохімічні ізомерні форми можна надалі називати сполуками відповідно до винаходу.

Порушення, при яких сполуки відповідно до винаходу особливо корисні, являють собою атеросклероз, рестеноз, рак і ускладнення при діабеті, наприклад, ретинопатію.

У світлі застосовності сполук відповідно до винаходу наданий спосіб лікування порушення, пов'язаного із проліферацією клітин, такого як атеросклероз, рестеноз і рак, при цьому даний спосіб включає введення тварині, що має потребу в подібному лікуванні, наприклад, свавцеві, включаючи людину, що страждає на захворювання, пов'язане із проліферацією клітин, терапевтично ефективною кількістю сполуки відповідно до даного винаходу.

Зазначений спосіб включає системне або місцеве введення ефективної кількості сполуки відповідно до даного винаходу тварині, включаючи людини. Фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що терапевтично ефективна кількість інгібіторів EGFR сьогодненя винаходу являє собою кількість, достатню для того, щоб викликати ефект інгібування росту, і що дана кількість змінюється, крім іншого, залежно від розміру, типу неоплазії, концентрації сполуки в терапевтичному препараті й стану пацієнта. Як правило, кількість інгібітору EGFR для введення як терапевтичного агента для лікування порушення проліферації клітин, такого як атеросклероз, реностеноз, і рак, буде визначатися від випадку до випадку лікарем.

Як правило, придатною дозою є доза, що приводить до концентрації інгібітору EGFR на ділянці лікування в інтервалі від 0,5нм до 200мкм, і звичайно від 5мкм до 10мкм. Для досягнення даних лікувальних концентрацій пацієнтові, що потребує лікування, імовірно, будуть вводити від 0,01мг/кг до 300мг/кг маси тілу, зокрема, від 10 мг/кг до 100 мг/кг маси тілу. Як вказувалося вище, наведені вище кількості можуть змінюватися залежно від конкретного випадку. У даних способах лікування зі сполук відповідно до винаходу переважно готують лікарські препарати до введення. Як описано нижче, придатні фармацевтичні препарати виготовляють по відомих методиках з використанням добре відомих і легкодоступних інгредієнтів.

Завдяки високому ступеню селективності як інгібітори EGFR, сполуки формули (I) і проміжні сполуки формули (XXXI), вказані вище, також корисні при міченні або ідентифікації домена кінази в тирозинкіназних рецепторах. Із цієї задачею в сполуки даного винаходу можна ввести мітку, зокрема, замінюючи, частково або повністю, один або більше атомів у молекулі на їхні радіоактивні ізотопи. Прикладами мічених сполук, що представляють інтерес, є сполуки, які містять, щонайменше, один атом галогену, що є радіоактивним ізотопом йоду, бромю або фтору, або такі сполуки, які містять, щонайменше, один атом C або атом тритію.

Одну з особливих груп становлять такі сполуки формули (I) і проміжні сполуки формули (XXXI), де R¹ є радіоактивним атомом галогену. У принципі, будь-яка сполука відповідно до винаходу, що містить атом галогену, схильно до радіоактивного мечення шляхом заміни атома галогену підходящим ізотопом. Придатними радіоізотопами галогену

ну для цієї мети є радіоактивні атоми йоду, наприклад, ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , радіоактивні атоми бромю, наприклад, ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br і ^{82}Br і радіоактивні атоми фтору, наприклад, ^{18}F .

Введення радіоактивного атома галогену можна здійснити за допомогою підходящої реакції заміщення або при використанні будь-якої описаної вище методики одержання галогенвмісного похідного формули (I).

Іншою цікавою формою введення радіоактивної мітки є заміна атома вуглецю атомом ^{11}C або заміна атома водню атомом тритію.

Отже, зазначені мічені радіоактивними ізотопами сполуки відповідно до даного винаходу можна використовувати в способі специфічного маркування сайтів рецепторів у біологічному матеріалі. Зазначений спосіб включає стадії (a) введення в сполуку відповідно до винаходу радіоактивної мітки, (b) введення даної міченої сполуки в біологічний матеріал і потім (c) визначення емісії від даної міченої сполуки.

Мається на увазі, що термін «біологічний матеріал» включає будь-який вид матеріалу, що має біологічну природу. Більш конкретно, даний термін стосується до зразків тканин, плазми або рідин організму, але також до тварин, особливо до теплокровних тварин, або частинам тварин, таким як органи.

При використанні в аналізах *in vivo*, мічені радіоактивним ізотопом сполуки вводять тварині у вигляді відповідної композиції й визначають місце розташування зазначених радіоактивних сполук за допомогою методів відображення, наприклад, таких як комп'ютеризована томографія однопротонної емісії (SPECT) або томографія позитронної емісії (PET) і подібні. При цьому можна визначити розподіл сайтів конкретного рецептора усередині організму, і органи, що містять сайти зазначеного рецептора, можна візуалізувати за допомогою наведених вище методик відображення. Спосіб відображення органа за допомогою введення міченого радіоактивним ізотопом сполуки формули (I) і визначення емісії від цієї радіоактивної сполуки також становить частину даного винаходу.

У ще одному аспекті даний винахід пропонує застосування сполук відповідно до винаходу для одержання лікарського засобу для лікування кожного із зазначених вище порушень або показань, пов'язаних із проліферацією клітин.

Кількість сполуки відповідно до даного винаходу, називаного в даному описі активним інгредієнтом, необхідне для досягнення терапевтичного ефекту, безсумнівно, буде змінюватися залежно від конкретної сполуки, способу введення, віку й стану реципієнта, і конкретного порушення або захворювання, що підлягає лікуванню. Придатна денна доза може становити від 0,01 мг/кг до 300 мг/кг маси тілу, зокрема, від 10 мг/кг до 100 мг/кг маси тілу. Спосіб лікування може також включати введення активного інгредієнта в режимі від одного до чотирьох прийомів за день.

Незважаючи на те, що активний інгредієнт можна вводити сам по собі, переважно надати його у формі фармацевтичної композиції. Відповідно, у даному винаході пропонується також фармацев-

тична композиція, що містить сполуку відповідно до даного винаходу, поряд з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем. Носій або розріджувач повинні бути «прийнятними» у змісті сумісності з іншими інгредієнтами даної композиції й не заподіювати шкоди їхньому реципієнтові.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можна одержати будь-яким способом, добре відомим в галузі фармацевтики, наприклад, за допомогою таких способів, які описані в [Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, див. особливо Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture)].

Терапевтично активна кількість конкретної сполуки у формі основи або адитивної солі, як активний інгредієнт з'єднують шляхом ретельного змішування з фармацевтично прийнятним носієм, що може приймати найрізноманітніші форми залежно від форми препарату, бажаного для введення. Бажано, щоб дані фармацевтичні композиції мали вигляд одиничних дозованих форм, переважно, для системного введення, такого як пероральне, підшкірне або парентеральне введення, або місцевого введення, такого як шляхом інгаляції, назального спрею, очних крапель або за допомогою крему, гелю, шампуню й подібні. Наприклад, при одержанні композицій у вигляді пероральної дозованої форми можна використовувати кожне зі звичайних фармацевтичних середовищ, наприклад, таку як вода, гліколі, олії, спирти й подібні у випадку пероральних рідких композицій, таких як суспензії, сиропи, еліксири й розчини або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, що змазують речовини, що зв'язують речовини, що розпушують агенти й подібні у випадку порошків, пігулок, капсул і таблеток. Внаслідок простоти введення, таблетки й капсули являють собою найбільш кращу пероральну разову дозовану форму, у випадку якої, мабуть, використовують тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій носій звичайно включає стерильну воду, принаймні, здебільшого, хоча може містити інші інгредієнти, наприклад, для підвищення розчинності. Наприклад, можна приготувати розчини для ін'єкцій, у яких носій включає фізіологічний розчин, розчин глюкози або суміш фізіологічного розчину й розчину глюкози. Крім того, можна приготувати розчини для ін'єкцій, у яких можуть бути використані відповідні рідкі носії, суспендуючі агенти й подібні. У випадку композицій, що підходять для підшкірного введення носій необов'язково містить агент, що підвищує проникнення і/або додатний змочувальний агент, необов'язково з'єднаний з придатними добавками будь-якої природи в незначних пропорціях, при цьому дані добавки не роблять якого-небудь значного шкідливого впливу на шкіру. Зазначені добавки можуть полегшувати нанесення на шкіру і/або можуть виявитися корисними для готування бажаних композицій. Дані композиції можна вводити різними способами, наприклад, у вигляді трансдермального пластиру, у вигляді плями, яку наносять, або у вигляді мазі.

Найкраще виготовляти препарати із зазначених вище фармацевтичних композицій у вигляді разових дозованих форм для простоти введення й

рівномірності дозування. Зазначена в даному описі й формулі винаходу разова дозована форма сто-сується до фізично дискретних одиниць, придатних як разові дози, при цьому кожна одиниця містить заздалегідь певну кількість активного інгредієнта, розрахованого таким чином, щоб одержати бажаний терапевтичний ефект, у сполученні з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами подібних разових дозованих форм є таблетки (включаючи таблетки з насінням або з покриттям), капсули, порошки в пакетиках, пастилки, розчини для ін'єкцій або суспензії, чайні ложки лікарського засобу, столові ложки лікарського засобу й подібні, і їх окремі множини.

Експериментальна частина

Тут і далі термін «ADDP» означає 1,1'-(азодикарбоніл)біспіридин, «ДМФА» означає N,N-диметилформамід, «ТГФ» означає тетрагідрофуран, «ДМСО» означає диметилсульфоксид.

А. Одержання проміжних сполук

Приклад 1А

а) Одержання хлор-2-[(6-хлорпіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно]фенолу (проміжна сполука 1)

Суміш 4,6-дихлорпіридо[3,2-d]піримідину (0,00255моль) і 2-амінофенолу (0,00446моль) в ізопропанолі (30мол) перемішували при 50°C протягом 2год. 30хв, потім доводили до кімнатної температури й упарювали до сухого стану. Залишок розчиняли в ефірі, фільтрували й сушили, одержуючи 1г (100%) проміжної сполуки 1.

б) Одержання хлор-2-[(6-гидроксигексил)аміно]піридо[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно]фенолу (проміжна сполука 2)

Суміш проміжної сполуки 1 (0,00255моль) і 1-гексанолу (0,0255моль) перемішували при 100°C протягом 3год., потім доводили до кімнатної температури. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0,1; 70-200мкм), одержуючи 0,71г (72%) проміжної сполуки 2, температура плавлення 260°C.

Приклад А2

Одержання хлор-2-[(6-гидроксибутил)аміно]піридо[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно]фенолу (проміжна сполука 3)

Суміш проміжної сполуки 1 (0,0013моль) і 1-бутанолу (0,026моль) перемішували при 100°C протягом 4год., потім доводили до кімнатної температури і гідролізували насиченим розчином хлориду натрію. Суміш екстрагували DCM, декантували, сушили над MgSO₄, фільтрували й випарювали розчинник до сухого стану. Залишок (0,5г) очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,1; 70-200мкм). Залишок (81мг, 17%) кристалізували з ацетонітрилу й діетилового ефіру. Осад фільтрували й сушили, одержуючи 69мг (15%) проміжної сполуки 3, температура плавлення 227°C.

Приклад А3

Одержання хлор-2-[(6-гидроксицентил)аміно]піридо[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно]фенолу (проміжна сполука 4)

Суміш проміжної сполуки 1 (0,0013моль) і 1-пентанолу (0,0195моль) перемішували при 100°C протягом 4год., потім доводили до кімнатної тем-

ператури і гідролізували насиченим розчином хлориду натрію. Суміш екстрагували DCM, декантували, сушили над MgSO₄, фільтрували й випарювали розчинник до сухого стану. Залишок (0,45г) очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,1; 70-200мкм). Залишок (66мг, 14%) кристалізували з ацетонітрилу і діетилового ефіру. Осад фільтрували й сушили, одержуючи 59мг (12%) проміжної сполуки 4, температура плавлення 240°C.

Приклад А4

А) Одержання хлор-2-[(6-метилтіо)піримідо[5,4-d]піримідин-4-іл)аміно]фенолу (проміжна сполука 5)

Суміш хлор-2-(метилтіо)піримідо[5,4-d]піримідину (0,0047моль) і 4-хлорфенолу (0,0094моль) у діоксані (5мол) перемішували при 80°C протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури, осад відфільтровували, промивали водою, потім діетиловим ефіром і сушили у вакуумі, одержуючи 1,2г (80%) проміжної сполуки 5.

б) Одержання хлор-2-[(6-гидроксигексил)аміно]піримідо[5,4-d]піримідин-4-іл)аміно]фенолу (проміжна сполука 6)

Суміш проміжної сполуки 1 (0,00172моль) в 1-гексанолі (0,0022моль) розплавляли при 100°C протягом 8ч. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1; 35-70мкм), одержуючи 0,170г твердої речовини. Додавали ефір. Осад відфільтровували й сушили у вакуумі, одержуючи 135мг (20%) проміжної сполуки (6).

Приклад А5

а) Одержання 4, 6-дихлорпіридо[3,2-d]піримідину (проміжна сполука 7)

До суміші 6-хлорпіридо[3,2-d]піримідин-4(1H)-ону [171178-33-9] (0,00275моль) і тіонілхлориду (0,179моль) додавали ДМФА (3 краплі). Реакційну суміш перемішували і кип'ятили (при 80°C) протягом 90 хвилин. Розчинник випарювали. Додавали небагато дихлорзадачану і випарювали розчинник. Залишок розчиняли в дихлорзадачані. Органічний розчин промивали насиченим водняним розчином K₂CO₃, потім сушили (MgSO₄), фільтрували й випарювали розчинник, одержуючи 0,49 мг (89%) проміжної сполуки (7). (ВЕРХ: 85% ч).

б) Одержання етилового ефіру 4-4-[2-(6-хлорпіридо[3,2-d]піримідин-4-ілуміно)фенокси]масляної кислоти (проміжна сполука 8)

Проміжну сполуку (7) (0,00245моль) розчиняли в 2-пропанолі (20мол) (не дуже розчинна). Додавали етиловий ефір 4-4-(2-амінофенокси)масляної кислоти (0,00416моль), з наступним додаванням N,N-діетилтанаміну (0,00490моль). Реакційну суміш перемішували й кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і випарювали розчинник. Залишок розчиняли в діетиловому ефірі. Осад відфільтровували й сушили (насос), одержуючи 1,48г фракції (1) (зеленувата тверда речовина, 92% год по ВЕРХ-МС, є присутнім деяка кількість вихідної сполуки В). Дану фракцію (1)

очищали, як описано нижче. Реакцію повторювали.

Проміжну сполуку (7) (0,0055моль) розчиняли в 2-пропанолі (40мол) (не дуже розчинна). Додавали етиловий ефір 4-4-(2-амінофенокси)масляної кислоти (0,00935моль), з наступним додаванням N,N-діетилетанаміну (0,0110моль). Реакційну суміш перемішували і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й випарювали розчинник. Залишок поєднували із фракцією (1) і піддавали колонковій флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: н-гексан/EtOAc 3/1). Фракції продукту збирали й випарювали розчинник, одержуючи 3,04г проміжної сполуки (8) (зеленувата тверда речовина з кількісним виходом, яку використовували на наступній стадії реакції без додаткового очищення).

с) Одержання етилового ефіру 4-4-{2-[6-6-(3-трет-бутоксикарбонілуінопропілуіно)піридо[3,2-d]піримідин-4-ілуіно]фенокси} масляної кислоти (проміжна сполука 9)

Проміжну сполуку (8) (0,00026моль) і 1,1-диметилетиловий ефір (3-амінопропіл)карбамінової кислоти (0,00288моль) змішували протягом 3 годин при 100°C у закритому реакторі, одержуючи фракцію (1) (57% год по ВЕРХ+35% амід). Фракцію (1) очищали, як описано нижче. Реакцію повторювали.

Проміжну сполуку (8) (0,00026моль) і 1,1-диметилетиловий ефір (3-амінопропіл)карбамінової кислоти (0,00288моль) перемішували протягом 2,5 годин при 100°C у відкритій реакційній колбі (не в закритому реакторі, як описано вище). Суміш поєднували із фракцією (1). Очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: н-гексан/EtOAc 3/1). Фракції продукту збирали й випарювали розчинник, одержуючи проміжну сполуку (9) (ВЕРХ: 92% ч).

d) Одержання етилового ефіру 4-4-{2-[6-6-(3-амінопропілуіно)піридо[3,2-d]піримідин-4-ілуіно]фенокси}масляної кислоти (проміжна сполука 10)

Проміжну сполуку (9) (0,00019моль) розчиняли в дихлорзадачані (4,00мол). Додавали трифторотову кислоту (0,05192моль) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин при кімнатній температурі. Розчинник і кислоту, що залишилася, випарювали на роторному випарнику. Отриманий залишок (масло) сушили (високовакуумний насос), одержуючи проміжну сполуку (10) (ВЕРХ: 93% год; кількісний вихід; використовували на наступній стадії реакції без додаткового очищення).

е) Одержання 4-4-{2-[6-6-(3-амінопропілуіно)піридо[3,2-d]піримідин-4-ілуіно]фенокси}масляної кислоти (проміжна сполука 11)

Проміжну сполуку (10) (0,00019моль, 1екв.) розчиняли в тетрагідрофурані (8,00мол). Додавали воду (1,00мол). Додавали моногідрат гідроксиду літію (0,0019моль) у вигляді твердої речовини. Додавали ще моногідрат гідроксиду літію до досягнення лужного рН (до цих пор він був кислим через залишки CF₃COOH). Реакційну суміш перемішували протягом 2 днів при 65°C. Розчинник

випарювали на роторному випарнику, одержуючи проміжну сполуку (11) (ВЕРХ: 78% год; кількісний вихід; використовували на наступній стадії реакції без додаткового очищення).

Приклад А6

а) Одержання 6-фторпіридо[3,4-d]тримідину (проміжна сполука 12)

До суміші фтор-3Н-піридо[3,4-d]піримідин-4-ону (0,00605моль) і тіонілхлориду (0,39моль) додавали ДМФА (3 краплі). Реакційну суміш перемішували й кип'ятили (при 80°C протягом 7 днів. Розчинник випарювали, одержуючи 1,254г проміжної сполуки (12) (кількісний вихід неочищеного продукту; використовували на наступній стадії реакції без додаткового очищення).

б) Одержання етилового ефіру 4-4-{2-[6-6-(3-фторпіридо[3,4-d]піримідин-4-ілуіно]фенокси}масляної кислоти (проміжна сполука 13)

Проміжну сполуку (12) (0,00605моль) розчиняли в 2-пропанолі (40мол). Додавали гідрохлорид етилового ефіру 4-4-(2-амінофенокси)масляної кислоти [112290-16-1] (0,01028моль), потім додавали N,N-діетилетанамін (0,01210моль). Реакційну суміш перемішували й кип'ятили протягом ночі. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й випарювали розчинник. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: н-гексан/EtOAc 3/1). Фракції продукту збирали й випарювали розчинник, одержуючи 0,922 г проміжної сполуки (13) (вихід 41% по двох стадіях; жовтувата тверда речовина; 97% год по ВЕРХ).

с) Одержання етилового ефіру 4-4-{2-[6-6-(3-трет-бутоксикарбонілуінопропілуіно)піридо[3,4-d]піримідин-4-ілуіно]фенокси}масляної кислоти (проміжна сполука 14)

Проміжну сполуку (13) (0,00027моль) розчиняли в ДМСО (по потребі) у реакторі. Додавали 1,1-диметилетиловий ефір (3-амінопропіл)карбамінової кислоти [75178-96-0] (0,07 мол), потім N-етил-N-(1-метилетил)-2-пропанамін [7087-68-5] (0,10мол). Реактор закривали й нагрівали реакційну суміш протягом 7 днів при 80°C. Реакційну суміш виливали у воду й тричі екстрагували продукт дихлорзадачаном. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували й випарювали розчинник, одержуючи фракцію 1 проміжної сполуки (14).

Дві інші фракції проміжної сполуки 14 одержували в такий спосіб:

Проміжну сполуку (13) (0,00027моль) і 1,1-диметилетиловий ефір (3-амінопропіл)карбамінової кислоти [75178-96-0] (0,00299моль) змішували в (закритому) реакторі й нагрівали при 100°C протягом 3 годин, одержуючи фракцію 2 проміжної сполуки (14).

Проміжну сполуку (13) (0,00008моль) і 1,1-диметилетиловий ефір (3-амінопропіл)карбамінової кислоти [75178-96-0] (0,0009моль) змішували у відкритій реакційній колбі й нагрівали при 80°C протягом 3 днів, одержуючи фракцію 3 проміжної сполуки (14).

Фракції 1, 2 і 3 проміжної сполуки 14 поєднували й очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі.

Проміжну сполуку 14 також одержували в такий спосіб:

Проміжну сполуку (13) (0,00027моль) розчиняли в ДМФА (3мол). Додавали 1,1-диметилетилловий ефір (3-амінопропіл)карбамінової кислоти [75178-96-0] (0,00040моль) і карбонат цезію (0,00135моль) і перемішували реакційну суміш протягом 4 годин при 100°C, потім протягом ночі при 115°C. Надлишок карбонату цезію видаляли фільтруванням. Фільтрат упарювали, одержуючи проміжну сполуку (14).

d) Одержання етилового ефіру 4-4-{2-[6-6-(3-амінопропіл)піридо[3,4-d]піримідин-4-ілуміно]фенокси}масляної кислоти (проміжна сполука 15)

Проміжну сполуку (14) (0,00055моль) розчиняли в дихлорзадачані (11,00мол). Додавали трифтороцтову кислоту (0,143моль) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин при кімнатній температурі. Розчинник і кислоту, що залишилась, випарювали на ротаторному випарнику. Отриманий залишок (масло) сушили (високовакуумний насос), одержуючи проміжну сполуку (15) (ВЕРХ: 91% год; кількісний вихід; використовували на наступній стадії реакції без додаткового очищення).

е) Одержання 4-4-{2-[6-6-(3-амінопропіл)піридо[3,4-d]піримідин-4-ілуміно]фенокси}масляної кислоти (проміжна сполука 16)

Проміжну сполуку (15) (0,00055моль) розчиняли в тетрагідрофурані (16,00мол).

Додавали воду (2,00мол). Додавали моногідрат гідроксиду літію (0,0055моль) у вигляді твердої речовини. Додавали ще моногідрат гідроксиду літію до досягнення лужного рН (до цього він був кислим через залишки CF₃COOH). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 65°C. Розчинник випарювали на ротаторному випарнику, одержуючи проміжну сполуку (16) (ВЕРХ: 78% год; кількісний вихід; використовували на наступній стадії реакції без додаткового очищення).

Приклад А7

а) Одержання аліл(2-нітробензил)метілуміну (проміжна сполука 17)

До розчину 2-нітробензальдегиду (1екв.) в 1,2-дихлоретані (207мол) додавали пропен-1-амін (1,1екв.), потім додавали MgSO₄ (2 ложки) і перемішували отриманий розчин протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додавали NaBH(OAc)₃ (3екв.) у вигляді 5 порцій (одна порція в годину) і промивали реакційну суміш K₂CO₃. Після екстракції CH₂Cl₂ шари розділяли. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували й упарювали, одержуючи проміжну сполуку 17.

б) Одержання 2-2-[(алілметілуміно)метил]-4-фторфеніл]аміну (проміжна сполука 18) Розчин нітропохідного проміжної сполуки (17) (1екв.) у розчині H₂O (120мол) і NH₄Cl (5екв.) при кімнатній температурі розчиняли в толуолі (120мол), потім повільно додавали порошок заліза (5екв.) і реакційну суміш перемішували й кип'ятили зі зворот-

ним холодильником при 105°C. Одержану неочищену речовину очищали флеш-хроматографією. Фракції необхідного продукту збирали й випарювали розчинник, одержуючи 4,8г проміжної сполуки (18).

с) Одержання {2-2-[(алілметілуміно)метил]-4-фторфеніл}-(6-хлорпіридо[3,2-d]піримідин-4-ил)аміну (проміжна сполука 19)

До розчину 4,6-дихлорпіридо[3,2-d]тримідину (1екв.) в ацетонітрилі (сушили над Al₂O₃) (9мол) додавали триетілумін (3екв.). Виділявся HCl, і реакційну суміш продували N₂ протягом від 10 до 15 хвилин. Додавали проміжну сполуку (18) (1,7екв.), потім реакційну суміш перемішували й кип'ятили протягом 5 годин. Після охолодження до кімнатної температури із суміші випадав ясно-жовтий осад. Продукт збирали й сушили у високому вакуумі, одержуючи бажаний продукт. До маткового шару додавали EtOAc, і потім випадала білу тверда речовина. Після фільтрування фільтрат концентрували й отриманий концентрат очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/EtOAc 9/1). Необхідні фракції збирали й випарювали розчинник, одержуючи бажаний продукт. Збирали обидві фракції необхідного продукту, одержуючи 0,750г проміжної сполуки (19).

d) Одержання N аліл-N 4-4-{2-[(алілметілуміно)метил]-4-фторфеніл}піридо[3,2-d]піримідин-4,6-діаміну (проміжна сполука 20)

Розчин проміжної сполуки (19) (1екв.) в 2-пропенілуміні (9,8екв.) нагрівали протягом ночі в запаяній трубці при 100°C, потім отриманий розчин концентрували й сушили у високому вакуумі, одержуючи 0,487г (115%) напівтвердої речовини, що повторно розчиняли в CH₂Cl₂. Потім розчин фільтрували й фільтрат знову концентрували, одержуючи 0,412г (100%) проміжної сполуки (20).

е) Одержання 9(E)- фтор-7,8,11,12,13, метил-4,6-етандиіліденпіримідо[4,5-b][1,4,6,11]бензотетразациклопентадецину (проміжна сполука 21)

Суміш проміжної сполуки (20) і каталізатора Граббса другого покоління (0,2екв.) в CH₂Cl₂ (7мол) перемішували й кип'ятили протягом 6 годин, потім реакційну суміш перемішували 72 години при кімнатній температурі й знову кип'ятили зі зворотним холодильником. Додавали додаткова кількість сполуки В (20%), потім одержану суміш перемішували й знову кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Знову додавали додаткова кількість сполуки В (20%) і знову кип'ятили одержану суміш зі зворотним холодильником протягом ночі. Після концентрування отриманий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: ацетат/гексан 1/1). Збирали бажані фракції й випарювали розчинник, одержуючи 0,025 г (38%) чистої проміжної сполуки (21).

В. Одержання сполук

Приклад В1

Одержання хлор-8,9,10,11,12, гексагідро-7Н,19Н-4,6-етандиіліденпіримідо[4,5-b][13,1,4,6]бензоксатріазаціклопентадецину (сполука 1)

Із двох окремих краплинних ліжок розчин трибутилфосфіну (0,00268моль) у ТГФ (20мол) і роз-

чин ADDP (0,00155моль) у ТГФ (20мол) одночасно повільно додавали до розчину проміжної сполуки 2 (0,00103моль) у ТГФ (20мол) і ДМФА (2мол), охолоджену до 0°C у атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі, виливали в 1N розчин водної хлористоводородної кислоти та після 1 години суміш розбавляли DCM. Осад відфільтровували, органічну фазу розподіляли з 10%-ним водяним розчином карбонату калію, сушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Твердий залишок руйнували ультразвуком у гарячому ізопропанолі, відфільтровували, промивали сухим ефіром і сушили у вакуумі, одержуючи 0,16г (44%) сполуки (1).

Приклад В2

Одержання хлор-7,8,9,10,11,12,13, октагідро-6,4-4-(нітрилометено)піримідо[4,5-b][13,1,4,6]бензоксатріазаціклопентадецину (сполука 2)

Із двох окремих краплинних ліжок розчин ADDP (0,00102моль) у ТГФ (2мол) і розчин трибутилфосфіна (0,00177моль) у ТГФ (2мол) одночасно повільно додавали до розчину проміжної сполуки 6 (0,000681моль) у ТГФ (10мол) і ДМФА (1,4мол) і перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Потім розчин ADDP

(0,000340моль) у ТГФ (0,7 мол) і розчин трибутилфосфіна (0,000592моль) у ТГФ (0,7мол) одночасно додавали при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш гідролізували й осад відфільтровували, промивали водою, потім ізопропанолом і діетиловим ефіром і сушили у вакуумі, одержуючи 0,124г (49%) сполуки (2). температура плавлення >260°C.

Приклад В3

Одержання 8,9,10,11,14, гексагідро-7Н,21Н-4,6-етандиіліденпіримідо[4,5-b][15,1,4,6,10]бензоксатетразаціклопентадецин-12(13Н)-ону (сполука 3)

Гексафторфосфат (1-1)-1-[біс(диметилуіно)метиле́н]-оксид-1Н-бензотріазолію [94790-37-1] (0,00057моль) розчиняли в ДМФА (20мол) і перемішували при кімнатній температурі. Проміжну сполуку (11) (0,00019моль) розчиняли в ДМФА (10мол) і додавали N-етил-N-(1-метилетил)-2-пропанамін (0,00114моль). Отриманий розчин повільно додавали протягом 2 годин до першого розчину. Ясно-зелений розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник (ДМФА) випарювали. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією, одержуючи сполуку (3).

Сполуки, отримані за прикладом В3	
фтор-8,9,10,11,13,14,15, октагідро-4,6-етандиіліденпіримідо[4,5-b][1,4,6,10,13]-бензопентазаціклогексадецин-12(7Н)-он	Сполука 6
фтор-8,9,10,11,12а,13,14,15,17, декагідро-4,6-етандиіліденпіримідо[4,5-b]-піроло[2,1-1][1,4,6,10,13]бензопентазаціклогексадецин-12(7Н)-он	Сполука 7
фтор-8,9,10,11,13,14,15, метил-4,6-етандиіліденпіримідо[4,5-b][1,4,6,10,13]бензопентазаціклогексадецин-12(7Н)-он	Сполука 8
фтор-7,8,9,10,12,13,14, метил-4, етандиіліден-11Н-піримідо[4,5-b][1,4,6,9,12] бензопентазаціклопентадецин-11-он	Сполука 9
фтор-8,9,10,11,13,14,15, октагідро-13-(2-4,6-етандиіліденпіримідо[4,5-b][1,4,6,10,13]-бензопентазаціклогексадецин-12(7Н)-он	Сполука 10
бром-7,8,9,10,11,12,13,14,17, декагідро-4,6-етандиіліденпіримідо[4,5-b][1,4,6,10,13]-бензопентазаціклооктадецин-15(16Н)-он	Сполука 11
хлор-8,9,10,11,12,13,14,15,17, декагідро-4,6-етандиіліденпіримідо[4,5-b][1,4,6,10,14]-бензопентазаціклооктадецин-16(17Н)-он	Сполука 12
хлор-8,9,10,11,12,13,14,15,18, декагідро-4, етандиіліден-7Н-піримідо[4,5-b][1,4,6,10,14]бензопентазаціклононадецин-16(7Н)-он	Сполука 13
хлор-7,8,9,10,11,12,13,14,17, декагідро-4,6-етандиіліденпіримідо[4,5-b][1,4,6,10,13]бензопентазаціклооктадецин-15(16Н)-он	Сполука 14

Приклад В4

Одержання 8,9,10,11,14, гексагідро-7Н,21Н-6,4-4-(нітрилометено)піримідо[5,4-т][1,6,10,15]бензоксатріазаціклопентадецин-12(13Н)-ону (сполука 4)

Гексафторфосфат (1-1)-1-[біс(диметилуіно)метиле́н]-оксид-1Н-бензотріазолію [94790-37-1] (0,00165моль) розчиняли в ДМФА (40мол) і перемішували при кімнат-

ній температурі. Проміжну сполуку (16) (0,00055моль) розчиняли в ДМФА (20мол) і додавали N-етил-N-(1-метилетил)-2-пропанамін (0,0033моль). Отриманий розчин повільно додавали протягом 2 годин до першого розчину. Ясно-зелений розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник (ДМФА) випарювали, одержуючи сполуку (4).

Сполуки, отримані за прикладом В4	
фтор-8,9,10,11,13,14,15, октагідро-6,4-4-(нітрилометено)піримідо[4,5-b][1,6,10,13]-бензотетразаціклогексадецин-12(7Н)-он	Сполука 15
фтор-8,9,10,11,12а,13,14,15,17, декагідро-6,4-4-(нітрилометено)піримідо[4,5-b]піроло[2,1-1][1,6,10,13]-бензотетразаціклогексадецин-12(7Н)-он	Сполука 16
фтор-8,9,10,11,13,14,15, метил-6,4-4-(нітрилометено)піримідо[4,5-b][1,6,10,13]-бензотетразаціклогексадецин-12(7Н)-он	Сполука 17

фтор-7,8,9,10,12,13,14, метил-6,4-4-(нітрилометено)-11Н-піримідо[4,5-b][1,6,9,12]-бензотетразациклопентадецин-11-он	Сполука 18
фтор-8,9,10,11,13,14,15, октагідро-13-(2-метилпропіл)-6,4-4-(нітрилометено)піримідо[4,5-b][1,6,10,13]-бензотетразациклогексадецин-12(7Н)-он	Сполука 19
бром-7,8,9,10,11,19,13,14,17, декагідро-6,4-4-(нітрилометено)піримідо[4,5-b][1,6,10,13]-бензотетразациклооктадецин-15(16Н)-он	Сполука 20
хлор-8,9,10,11,12,13,14,17, декагідро-6,4-4-(нітрилометено)піримідо[4,5-b][1,6,10,14]-бензотетразациклооктадецин-16(7Н)-он	Сполука 21
хлор-8,9,10,11,12,13,14,15,18, декагідро-6,4-4-(нітрилометено)-7Н-піримідо[4,5-b][1,6,10,14]-бензотетразациклононадецин-16(17Н)-он	Сполука 22
хлор-7,8,9,10,11,12,13,14,17, декагідро-6,4-4-(нітрилометено)піримідо[4,5-b][1,6,10,13]-бензотетразациклооктадецин-15(16Н)-он	Сполука 23

Всі інші сполуки можна одержати згідно з даними методиками за умови, що сполуки, де Y являє собою C₁₋₅алкіл, і X²/X¹ NH, циклізують в умовах задаче тезису із замиканням кільця з використанням каталізатора Граббса другого покоління для дієнів (див. приклад B5 нижче.)

Приклад B5

Одержання фтор-7,8,9,10,11,12,13, метил-4,6-етандиіліденпіримідо[4,5-b][1,4,6,11]бензотетразациклопентадецину (сполука 5)

Проміжну сполуку (21) (1екв.) розчиняли в суміші задачанол/діоксан (4/1), потім додавали каталізатор Pt/C (0,3екв.) і перемішували реакційну суміш протягом 4 годин в атмосфері Н₂. Одержану суміш фільтрували через тонкий шар целиту й концентрували фільтрат до сухого стану. Отриманий залишок сушили у високому вакуумі, одержуючи 0,029г (60%) чистої сполуки (5).

Ідентифікація сполук

Сполуки ідентифікували за допомогою ЖХ/МС із використанням системи градієнтного елюювання методом ВЕРХ зі зверненою фазою. Сполуки ідентифікували по їхньому специфічному часі втримання та піку протонізованого молекулярного іона МН⁺. Градієнт ВЕРХ підтримували за допомогою системи Waters Alliance HT 2790 з нагрівачем стовпчика, установленим на 40°C. Потік зі стовпчика розділяли на потік до детектора з фотодіодної матрицею (PDA) Waters 996 і спектрометричній мас-спектрометру Waters-Micromass ZQ із джерелом іонізації електророзпиленням, що працює в режимі позитивної й негативної іонізації. ВЕРХ зі зверненою фазою проводили на колонку Xterra MS C18 (3,5мм, 4,6(100мм) при об'ємній витраті 1,6мл/хв. Використовували три рухливі фази (рухлива фаза А 95% 25мм ацетату амонію+5% ацетонітрилу; рухлива фаза В: ацетонітрил, рухлива фаза С: задачанол) для установки умови градієнта від 100% А до 50% У і 50% Із за 6,5 хвилин, до 100% У за 1 хвилину, 100% У за 1 хвилину, і повторного встановлення рівноваги С100% А за 1,5 хвилини. Використовуваний об'єм введення становив 10мкл.

Мас-спектри одержували скануванням від 100 до 1000 за 1сек. при часі перебування 0,1сек. Електрична напруга капілярної голки становила 3кВ, і джерело температури встановлювали на 140°C. Як газ-розпилювача використовували азот. Конусна напруга становила 10В для режиму позитивної іонізації та 20В для режиму негативної іонізації. Збір даних здійснювали за допомогою інформа-

ційної системи Waters-Micromass Mass-Lynx-Openlynx.

Таблиця

Час утримання (RT у МН+хвилинах)
і молекулярна маса у вигляді МН+

Сполук. №	Rt	МН ⁺
9	6,57	416
5	8,78	387
7	6,87	456
11	5,44	470
14	5,42	426
Пром.20	8,62	413
Пром.21	8,06	387
3	6,08	379
4	5,77	379

С. Фармакологічні приклади

Приклад C1.: інгібування EGFR in vitro

Інгібування EGFR in vitro визначали або за допомогою планшетної технології, або технології скловолоконного фільтра, [описаної Davies, S.P. et al., Biochem J. (2000), 351; p.95-105]. Технологія Flash Plate у загальному виді [описана B.A. Brown et al. in High Throughput Screening (1997), p.317-328. Editor(s): Devlin, John P. Publisher: Dekker, New York, N. Y.]

В аналізі EGFR кіназної реакції планшетним методом кіназний субстрат, що складається з біотинілізованого полі(L-Глутамінова кислота-L-тирозин)(полі(GT)біотину), інкубують з вищевказаним білком у присутності міченого (³³P) АТФ. Потім визначають (³³P) фосфорилування субстрату у вигляді випромінюваної світлової енергії за допомогою планшета, покритого стрептавідином (PerkinElmer Life Sciences), шляхом захоплення й кількісного визначення зв'язування міченого біотину й міченого радіоізоотопом субстрату.

Докладний опис

EGFR кіназну реакцію здійснюють при 30°C протягом 60 хвилин в 96-ямковому мікротитровальному планшеті (PerkinElmer Life Sciences). Для кожної сполуки проводили відгук на повну дозу від 1, 10-6М до 1, 10-10М. Як стандартні сполуки використовували IRESSA® і Tarceva™ (ерлотиніб). В 100мкл реакційного об'єму утримується 54,5мМ TrisHCl pH 8,0, 10мМ MgCl₂, 100мкМ Na₃VO₄, 5,0мкМ неміченого АТФ, 1мМ DTT, 0,009% BSA,

0,8мКи АТ³³Р, 0,35мкг/лунка полі(GT)біотину й 0,5мкг EGFR-кіназного домена/лунка.

Реакцію зупиняють видаленням реакційної суміші й промиванням планшета 3×200мкл промивного/стоп буфера (PBS+100мМ EDTA). Після стадії кінцевого промивання в кожен лунку додавали 200мкл промивного/стоп буфера й визначали кількість фосфорильованого (³³Р) полі(GT)біотину, здійснюючи підрахунок (30сек/лунка) у мікروتитровальному скінтіляційному лічильнику.

У випадку аналізу EGFR кіназної реакції методом скловолоконного фільтра кіназний субстрат, що складається з полі(L-Глутамінова-кислота-L-тирозин)(полі(GT)біотину), інкубують із зазначеним вище білком у присутності міченого (³³Р) АТФ. Потім вимірюють (³³Р) фосфорилування у вигляді радіоактивності, зв'язаної зі словолоконним фільтром.

Докладний опис

EGFR кіназну реакцію проводять при 25°C протягом 10 хвилин в 96-ямковому мікروتитровальному планшеті. Для кожної зі сполук, яку тестували, проводили відгук на повну дозу від 1, 10-6М до 1, 10-10М. Як стандартні сполуки використовували IRESSA® і Tarceva™ (ерлотиніб). В 25мкл реакційного об'єму утримується 60мМ TrisHCl pH 7,5, 3мМ MgCl₂, 3мМ MnCl₂, 3мМ Na₃VO₄, 50мкг/мол ПЕГ20000, 5,0мМ не міченого АТФ, 1мМ DTT, 0,1мКи АТ³³Р, 62,5мкг/лунка полі(GT) і 0,5мкг EGFR-кіназного домена/лунка.

Реакцію зупиняють додаванням 3%-ного розчину фосфорної кислоти. Потім 10мкл реакційної суміші наносять на фільтр Filtemat A (Wallac) і 3 рази промивають протягом 5хв 75мм фосфорної кислоти й 1 раз протягом 5хв задачнолом перед висушуванням і кількісним підрахунком за допомогою Turbophoon (Amersham) з використанням LE фосфоресцуючого екрана із тривалим післясвітінням.

Приклад С.2: Аналіз проліферації при недоліку сироватки на клітинах карциноми яєчника SKOV3.

Клітинну лінію карциноми яєчника (SKOV3) використовували в аналізі фактора росту епідермису, стимульованого клітинною проліферацією, для оцінки інгібуючого ефекту сполук на EGF у цільних клітинах.

На першій стадії клітини SKOV3 інкубували протягом 24 годин у присутності 10% сироватки FCS. На другій стадії клітини SKOV3 інкубували зі сполуками, які потрібно було протестувати, в умовах відсутності сироватки (37°C и 5% (об/об) CO₂), і потім стимулювали протягом 72 годин EGF при кінцевій концентрації 100нг/мол. Вплив сполук на стимулювання EGF остаточно оцінювали за допомогою стандартного аналізу на життєздатність на МТТ клітинах.

У наступних таблицях наведені значення pIC₅₀ сполук відповідно до винаходу, отримані за допомогою наведених вище кіназних аналізів.

Номер сполуки	Аналіз кіназної активності in vitro (C1):IC50 у нМ	Клітини SKOV3(32): IC50 у мкм
2	8,5	<5,0

Номер проміжної сполуки	Аналіз кіназної активності in vitro (C1):IC50 у нМ	Клітини SKOV3(32): IC50 у мкм
2	8,2	5,5
	8,4	6,1

Номер сполуки	Аналіз кіназної активності in vitro (C1):IC50 у нМ	Клітини SKOV3(32): IC50 у мкм
1	8,3	6,23

Номер проміжної сполуки	Аналіз кіназної активності in vitro (C1): IC50 у нМ	Клітини SKOV3 (32): IC50 у мкм
4	8,3	5,8
6	8,4	6,0

Д. Приклади композицій

Наступні препарати є типовими прикладами фармацевтичних композицій, придатних для системного введення суб'єктам, що представляють собою тварин і людей, відповідно до даного винаходу.

«Активний інгредієнт» (А.И.), використовуваний у даних прикладах, стосується до сполуки формули (I), (XXXI) або їх фармацевтично прийнятним адитивним солям.

Приклад D.1.: Таблетки із плівковим покриттям Одержання ядра таблетки

Суміш А.И. (100г), лактози (570г) і крохмалу (200г) добре змішували й потім зволожили розчином додецилсульфату натрію (5г) і полівинілпіролідону (10г) приблизно в 200мол води. Вологу порошкоподібну суміш просівали, сушили і знову просівали. Потім додавали мікрокристалічну целюлозу (100г) і гідрогенізовану рослинну олію (15г). Все це добре змішували й пресували в таблетки, одержуючи 10000 таблеток, кожна з яких містила 10 мг активного інгредієнта. Покриття До розчину метилцелюлози (10 г) у денатурованому етанолі (75мол) додавали розчин етилцелюлози (5г) в CH₂Cl₂ (150мол). Потім додавали CH₂Cl₂ (75 мол) і 1,2,3-пропантриол. Поліетиленгліколь (10г) розплавляли й розчиняли в дихлорзадачані (75мол). Останній розчин додавали до першого, і потім додавали октадеканоат магнію (2,5г), полівинілпіролідон (5г) і концентровану суспензію барвника (30мол) і все це гомогенізували. Ядра таблеток покривали отриманою в результаті сумішшю в апарату для нанесення покриттів.