

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 034440

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2020.02.07

(21) Номер заявки  
201891050

(22) Дата подачи заявки  
2016.10.28

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)  
A61K 31/52 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ПИРРОЛО-, ПИРАЗОЛО-, ИМИДАЗОПИРИМИДИНА И ПИРИДИНА, КОТОРЫЕ ИНГИБИРУЮТ Mnk1 И Mnk2

(31) 62/247,966

(32) 2015.10.29

(33) US

(43) 2018.11.30

(86) PCT/US2016/059407

(87) WO 2017/075412 2017.05.04

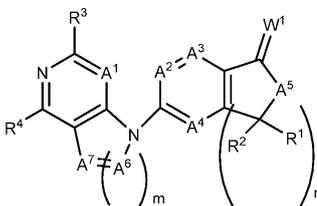
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ЭФФЕКТОР ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.  
(US)

(72) Изобретатель:  
Шпренгелер Пол А., Райх Зигфрид Х.,  
Эрнст Джастин Т., Веббер Стефен И.  
(US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2015074986  
WO-A1-2011106168  
WO-A1-2016172010

(57) Изобретение предоставляет синтез, фармацевтически приемлемые лекарственные препараты и применение соединений, соответствующих формуле I, или их стереоизомеров, таутомеров или их фармацевтически приемлемой соли



I

где в соединениях формулы I  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $A^5$ ,  $A^6$ ,  $A^7$ ,  $W^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^9$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{10}$  и индексы "m" и "n" являются такими, как определено в данном описании. Соединения формулы I по настоящему изобретению являются ингибиторами Mnk и обнаруживают полезность во множестве терапевтических применений, включая, но, не ограничиваясь ими, лечение воспаления и различных типов рака.

B1

034440

034440

B1

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение, в общем, относится к соединениям, обладающим активностью ингибиторов киназы (Mnk), взаимодействующей с MAP киназой, например, Mnk1 и Mnk2, а также относится к композициям и способам применения соединений настоящего изобретения в качестве терапевтических средств для лечения Mnk зависимых заболеваний, включая лечение рака.

### Уровень техники

Фактор инициации эукариот 4E (eIF4E) представляет собой общий фактор трансляции, но он обладает потенциалом предпочтительного усиления трансляции матричных РНК (мРНК), что приводит к продуцированию ассоциированных со злокачественностью белков. Эта избирательность может относиться к увеличению требований к eIF4E и его партнерам по связыванию для трансляции мРНК, содержащих обширные вторичные структуры в их 5'-нетранслируемых областях (5'-UTR). Такие мРНК включают кодирование определенных белков, у которых контролируется прогрессия клеточного цикла и опухолеобразование. При нормальных условиях клеточная трансляция ассоциированных со злокачественностью мРНК подавляется, тогда как доступность активного eIF4E ограничивается; однако их уровни могут увеличиваться, когда eIF4E сверхэкспрессирован или гиперактивен. Повышенные уровни eIF4E были обнаружены во многих типах опухолей и клеточных линиях рака, включая рак толстой кишки, молочной железы, мочевого пузыря, легких, предстательной железы, желудочно-кишечного тракта, головы и шеи, лимфому Ходжкина и нейробластому.

Начало кап-зависимой трансляции, как считается, зависит от сборки eIF4F, комплекса фактора инициации, включающего eIF4E каркасного белка eIF4G и РНК-геликазы eIF4A. Поскольку eIF4E представляет собой только один из таких белков, который связывается непосредственно с мРНК кап структуры, он является ключевым фактором для сборки eIF4F в 5' кап. Данный каркасный белок, eIF4G, также рекрутирует 40S рибосомальную субъединицу в мРНК через взаимодействие с eIF3 и связывает eIF4B, белок которого помогает функционированию eIF4A РНК-геликазы, облегчая, таким образом, трансляцию мРНК, которые содержат структурированные 5'-UTR. Доступность eIF4E как часть комплекса eIF4F представляет собой ограничивающий фактор при контроле скорости трансляции, и поэтому eIF4E является важным регулятором трансляции мРНК.

Регуляция активности eIF4E формирует узел конвергенции PI3K/Akt/mTOR и Ras/Raf/MAPK путей передачи сигнала. Путь PI3K (фосфоинозитид 3-киназа)/PTEN (гомолог фосфатазы и тензина, удаленный на хромосоме десять)/Akt/mTOR (мишень рапамицина в клетках млекопитающих) часто участвует в опухолеобразовании и в чувствительности и резистентности к терапии рака.

Разрегулирование пути передачи сигнала PI3K/PTEN/Akt/mTOR часто является результатом генетических изменений в основных компонентах этого пути и/или мутаций по мере увеличения рецепторов фактора роста или компонентов передачи сигнала. PI3K инициирует каскад событий при активации, например, внеклеточными факторами роста, митогенами, цитокинами и/или рецепторами, PDK1 активирует Akt, которая, в свою очередь, фосфорилирует и инактивирует комплекс супрессора опухоли, включающий TSC1 и 2 (комплекс туберозного склероза 1/2), что приводит к активации mTORC1 (комплекс мишени рапамицина 1) при помощи Rheb-GTP. Активация PDK1 и Akt при помощи PI3K отрицательно регулируется PTEN.

PTEN является основным геном-супрессором опухоли и часто мутирует или замолкает при различных типах рака. Эти утраты приводят к активации Akt и увеличиваются по ходу передачи сигнала mTORC1. Участие комплекса 1 mTOR (mTORC1) в неопластической трансформации появляется в зависимости от его регуляторной роли в отношении комплекса eIF4F; сверхэкспрессия eIF4E может придать устойчивость к рапамицину. mTORC1 регулирует самосборку комплекса eIF4F, который является основным (критическим) для трансляции мРНК, связанных с клеточным ростом, предотвращения апоптоза и трансформацией. mTORC1 достигает этого при помощи фосфорилирования и инактивации 4E-BP и последующей диссоциации 4E-BP из eIF4E. Это дает возможность последующего взаимодействия eIF4E с каркасным белком eIF4G, предоставляя возможность самосборки комплекса eIF4F для трансляции структурированных мРНК. mTORC1 также промотирует активацию активатора трансляции, S6K, которая фосфорилирует рибосомный белок S6 и другие субстраты, включая eIF4B. Передача сигнала по пути mTORC1 ингибируется рапамицином и его аналогами (рапалогами), хотя эти соединения действуют аллостерически, вместо того, чтобы непосредственно ингибировать активность mTOR киназы.

Учитывая важность пути PI3K/Akt/mTOR в регулировании трансляции генов мРНК, которые кодируют проонкогенные белки, и активированной mTORC1 передаче сигнала при большом количестве типов рака, эти киназы активно избирались в качестве целевых онкологических лекарственных препаратов. Было идентифицировано множество фармакологических ингибиторов, некоторые из которых достигли развития клинических стадий. Однако недавно стало ясно, что путь mTOR участвует в цикле сложной обратной связи, который может нарушить активацию Akt. Было показано, что длительная обработка раковых клеток или лечение больных mTOR ингибиторами вызывает повышенную PI3K активность, что приводит к фосфорилированию Akt и eIF4E и способствует выживанию клеток рака. eIF4E, действуя по ходу Akt и mTOR, суммирует воздействие Akt на опухолеобразование и резистентность к лекарственным средствам, и Akt передача сигнала через eIF4E является важным механизмом онкогенеза и лекарствен-

ной резистентности *in vivo*.

В дополнение к пути PI3K/Akt/mTOR, eIF4E также является мишенью каскада передачи сигнала путем Ras/Raf/MAP, который активируется факторами роста и стресс активированной p38 MAP киназой. Erk1/2 и p38 затем фосфорилируют взаимодействующую с MAP киназой киназу 1 (Mnk1) и взаимодействующую с MAP киназой киназу 2 (Mnk2). Путь Erk также активируется во многих типах рака, отражаясь, например, активацией мутаций в Ras (обнаруженных примерно в 20% опухолей) или снижением функции Ras GTPase-активатора белка NF1. Mnk1 и Mnk2 представляют собой белок треонин/серин киназ и конкретно фосфорилируют серина 209 (Ser209) eIF4E с комплексом eIF4F, в силу взаимодействия между eIF4E и Mnk, предназначенного для отборки Mnk воздействующих на eIF4E. Мыши с мутированным eIF4E, в котором Ser209 заменен аланином, показывают отсутствие фосфорилирования eIF4E и значительно ослабленный рост опухоли. Важным является то, что, хотя активность Mnk необходима для eIF4E-опосредованного онкогенного преобразования, это не является обязательным для нормального развития. Таким образом, фармакологически ингибирующие Mnk представляют привлекательную терапевтическую стратегию в отношении рака.

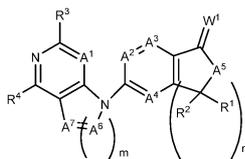
Несмотря на возросшее понимание структуры Mnk и ее функции, незначительный прогресс был достигнут в части раскрытия фармакологических ингибиторов Mnk и, соответственно, были сообщения о немногих ингибиторах Mnk: CGP052088 (Tschopp et al., Mol Cell Biol Res Commun. 3(4):205-211, 2000); CGP57380 (Rowlett et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 294(2):G452-459, 2008); и Cercosporamid (Konicek et al., Cancer Res. 71(5):1849-1857, 2011). Эти соединения, однако, главным образом были использованы для ратификации цели Mnk. Совсем недавно, исследователи также предложили соединения для лечения заболеваний, которые подвержены влиянию ингибирования активности киназы Mnk1 и/или Mnk2, включая, например, соединения, описанные в WO 2014/044691 и приведенных там различных патентных ссылках, и 4-(дигидропиридинон-3-ил)амино-5-метилтиено[2,3-d]пиримидины, раскрытые Yu et al., в European Journal of Med. Chem., 95: 116-126, 2015).

Соответственно, хотя были достигнуты успехи в данной области, сохраняется значительная потребность в соединениях, которые ингибируют активность конкретно Mnk киназы, особенно в том, что касается роли Mnk в путях регуляции рака, а также в связанных с этим композициях и способах. Настоящее изобретение удовлетворяет этим потребностям и обеспечивает связанные с этим дальнейшие преимущества.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют или модулируют активность Mnk, а также к стереоизомерам, таутомерам и фармацевтически приемлемым солям таких соединений. Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым композициям, содержащим такие соединения, и к связанным с ними способам лечения состояний, которые эффективно подаются ингибированию Mnk, таких как рак.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединениям, соответствующим формуле I, а также к стереоизомерам, таутомерам или фармацевтически приемлемым солям таких соединений, где



- I
- A<sup>1</sup> и A<sup>2</sup> независимо представляют собой -N- или -CR<sup>5a</sup>;
  - A<sup>3</sup> представляет собой -N- или -CR<sup>6</sup>;
  - A<sup>4</sup> представляет собой -N- или -CR<sup>5b</sup>;
  - A<sup>5</sup> представляет собой -NR<sup>7</sup> или -CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>;
  - A<sup>6</sup> и A<sup>7</sup> независимо представляют собой -N- или -CR<sup>8a</sup>, в противном случае, когда  $\bullet\bullet\bullet\bullet\bullet$  обозначает связь, A<sup>6</sup> и A<sup>7</sup> независимо представляют собой -NR<sup>8</sup> или -CR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;
  - W<sup>1</sup> представляет собой O, S, NH, NO(R<sup>9</sup>) или CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>;
  - m и n независимо равны 1, 2 или 3;
  - R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляют собой -H, -NHR<sup>10</sup>, NHR<sup>10</sup>-алкилен, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенил, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинил, циклоалкил, гетероцикл, гетероарил, арил, арилалкилен, циклоалкилалкилен, гетероциклалкилен или гетероарилалкилен; или
  - R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, формируют циклоалкильное или гетероциклальное кольцо;
  - R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо представляют собой -H, -OH, -CN, -SR<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, -C(O)NHR<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, -NHR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NHR<sup>10</sup>-алкилен, NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>-алкилен, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенил, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинил, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)галогеналкил, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)галогеналкил, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкиленNHR<sup>10</sup>, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкиленNR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, циклоалкил, гетероцикл, гетероарил, арил, арилалкилен, циклоалкилалкилен, гете-

роциклилалкилен, гетероарилалкилен, алкиламинил, алкилкарбониламинил, циклоалкилкарбониламинил, циклоалкиламинил или гетероциклиламинил;

$R^{5a}$  представляет собой -H, -OH, галоген, -CN, ацетил,  $-(C_1-C_8)$ алкил,  $-S(C_1-C_8)$ алкил,  $-(C_2-C_8)$ алкенил,  $-(C_2-C_8)$ алкинил,  $-O(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_1-C_8)$ галогеналкил,  $-NHR^{10}$ ,  $-NR^{10}R^{10}$ ,  $NHR^{10}$ -алкилен,  $NR^{10}R^{10}$ -алкилен или  $-O(C_1-C_8)$ галогеналкил;

$R^{5b}$  и  $R^6$  представляют собой -H, -OH, -SH, -CN,  $-S(O)_2R^{10}$ , галоген,  $-S(C_1-C_8)$ алкил,  $-NHR^{10}$ ,  $-NR^{10}R^{10}$ ,  $(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_2-C_8)$ алкенил,  $(C_2-C_8)$ алкинил,  $(C_1-C_8)$ галогеналкил,  $-O(C_1-C_8)$ галогеналкил,  $-O(C_1-C_8)$ алкил,  $-O(C_1-C_8)$ алкилен $NHR^{10}$ ,  $-O(C_1-C_8)$ алкилен $NR^{10}R^{10}$ ,  $-(C_1-C_8)$ алкилен $NHR^{10}$ ,  $-(C_1-C_8)$ алкилен $NR^{10}R^{10}$ ,  $S(C_1-C_8)$ алкил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил или арил;

$R^7$  представляет собой -H, -OH, ацетил,  $-(C_1-C_8)$ алкил,  $C(O)$ алкил,  $-C(O)$ циклоалкил,  $-C(O)O-(C_1-C_8)$ алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

$R^{7a}$  и  $R^{7b}$  независимо представляют собой -H, -OH, ацетил,  $(C_1-C_8)$ алкил,  $-O(C_1-C_8)$ алкил,  $-C(O)$ алкил,  $-C(O)$ циклоалкил,  $-C(O)O-(C_1-C_8)$ алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

$R^8$  представляет собой -H, -OH, ацетил,  $(C_1-C_8)$ алкил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил или арил;

$R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо представляют собой -H, -OH, -CN, ацетил, -SH,  $-S(O)_2R^{10}$ , галоген,  $-S(C_1-C_8)$ алкил,  $-NHR^{10}$ ,  $-NR^{10}R^{10}$ ,  $(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_1-C_8)$ галогеналкил,  $-O(C_1-C_8)$ алкил,  $-O(C_1-C_8)$ алкил $NHR^{10}$ ,  $-O(C_1-C_8)$ алкил $NR^{10}R^{10}$ ,  $-(C_1-C_8)$ алкил $NHR^{10}$ ,  $-(C_1-C_8)$ алкил $NR^{10}R^{10}$ , циклоалкил, гетероциклил, гетероарил или арил;

$R^9$ ,  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо представляют собой -H,  $(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_2-C_8)$ алкенил,  $(C_2-C_8)$ алкинил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, арил, арилалкилен, циклоалкилалкилен, гетероциклилалкилен или гетероарилалкилен, или  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, формируют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

$R^{10}$  представляет собой -H, -OH,  $-C(O)O(C_1-C_8)$ алкил,  $-C(O)(C_1-C_8)$ алкил,  $-C(O)-NH_2$ ,  $-C(O)-NH(C_1-C_8)$ алкил,  $NH_2-C(O)$ -алкилен,  $S(C_1-C_8)$ алкил, ацетил,  $-(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_2-C_8)$ алкенил,  $(C_2-C_8)$ алкинил,  $-O(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_1-C_8)$ галогеналкил, алкилкарбониламинил, алкиламинил,  $-C(O)$ алкил,  $-C(O)$ циклоалкил,  $-C(O)O-(C_1-C_8)$ алкил, арил, гетероарил, гетероциклил или циклоалкил;

где любой алкил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, арил, арилалкилен, циклоалкилалкилен, гетероциклилалкилен, гетероарилалкилен, алкиламинил, алкилкарбониламинил, циклоалкилкарбониламинил, циклоалкиламинил или гетероциклиламинил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из -OH, -CN, -SH,  $-S(O)NH_2$ ,  $-S(O)NH_2$ , галогена,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4)$ алкила,  $-N[(C_1-C_4)алкил]_2$ ,  $-C(O)NH_2$ , -COOH, -COOMe, ацетила,  $-(C_1-C_8)$ алкила,  $-O(C_1-C_8)$ алкил $(C_2-C_8)$ алкенила,  $(C_2-C_8)$ алкинила, галогеналкила, триалкила, цианометилена, алкиламинила,  $NH_2-C(O)$ -алкилена,  $NH_2-C(O)$ -алкилена,  $-NH(Me)-C(O)$ алкилена,  $-CH_2-C(O)$ нижнего алкила,  $-C(O)$ нижнего алкила, алкилкарбониламинила, циклоалкила, циклоалкилалкилена, циклоалкилалкенилена, циклоалкилкарбониламинила, циклоалкиламинила,  $-CH_2-C(O)$ циклоалкила,  $-C(O)$ циклоалкила,  $CH_2-C(O)$ арила,  $-CH_2$ -арила,  $-C(O)$ -арила,  $-CH_2-C(O)$ -гетероциклоалкила,  $-C(O)$ -гетероциклоалкила, гетероциклиламинила или гетероциклила; и

••••• представляет возможность наличия двойной связи.

Настоящее изобретение также предоставляет фармацевтическую композицию, содержащую:

(i) терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, соответствующего формуле I, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли;

(ii) в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом.

Также настоящее изобретение предоставляет способ ослабления или ингибирования активности Mnk по меньшей мере в одной сверхэкспрессирующей Mnk клетке, включающий приведение в контакт по меньшей мере одной клетки с соединением по п.1 формулы изобретения или его стереоизомером, таутомером или его фармацевтически приемлемой солью.

Согласно способу по настоящему изобретению по меньшей мере одна клетка представляет собой клеточный рак толстой кишки, клеточный рак желудка, клеточный рак щитовидной железы, клеточный рак легких, клеточную лейкемию, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, волосатоклеточную лимфому, клеточную лимфому Ходжкина, неходжкинскую клеточную лимфому, клеточную лимфому Беркитта, клеточный рак поджелудочной железы, клеточную меланому, множественную клеточную меланому, клеточный рак головного мозга, клеточный рак ЦНС, клеточный рак почек, клеточный рак предстательной железы, клеточный рак яичников или клеточный рак молочной железы.

Согласно еще одному варианту осуществления настоящее изобретение предоставляет способ лечения Mnk зависимого состояния у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение указанному млекопитающему (i) терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п.1 формулы изобретения или его стереоизомера, таутомера или его фармацевтически приемлемой соли, или (ii) фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Соединения и фармацевтически приемлемые лекарственные препараты по настоящему изобретению полезны при лечении Mnk зависимого состояния, такого как рак толстой кишки, рак желудка, рак щитовидной железы, рак легких, лейкемия, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, волосатоклеточная лимфома, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, рак поджелудочной

железы, меланома, множественная меланома, рак головного мозга, рак ЦНС, рак почек, рак предстательной железы, рак яичников или рак молочной железы.

Представленные выше варианты осуществления и другие аспекты настоящего изобретения станут очевидными из следующего подробного описания. С этой целью, каждая из различных ссылок, приведенных в данном описании, в которых представлена более подробно некоторая справочная информация о предшествующем уровне техники, методиках, соединениях и/или композициях, включена в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте.

#### Подробное описание изобретения

В следующем описании некоторые конкретные детали изложены с целью предоставления представляющих интерес различных вариантов осуществления настоящего изобретения. Однако специалисту в данной области будет понятно, что настоящее изобретение может быть осуществлено без этих деталей. Если контекст не требует иного, в настоящем описании и пунктах формулы изобретения слово "состоящий" и его варианты, такие как "содержащий" и "состоящий из", следует истолковывать в открытом, широком смысле (т.е. как "включающий, но, не ограничиваясь ими").

Ссылка по всему описанию на "один из вариантов осуществления" или "вариант осуществления" означает, что особенный признак, структура или характеристика, описанная в связи с вариантом осуществления, включена по меньшей мере в один из вариантов осуществления настоящего изобретения. Таким образом, появление фраз "в одном из вариантов осуществления" или "в варианте осуществления" в различных местах настоящего описания не является обязательным для всех ссылок в том же самом варианте осуществления. Кроме того, особенные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в одном или нескольких вариантах осуществления.

#### Определения

Как использовано в данном описании, и если не указано иное, следующие термины и фразы имеют значения, приведенные ниже.

"Амино" относится к  $-NH_2$  заместителю.

"Аминокарбонил" относится к  $-C(O)NH_2$  заместителю.

"Карбоксил" относится к  $-CO_2H$  заместителю.

"Карбонил" относится к  $-C(O)-$  или  $-C(=O)-$  группе. Оба обозначения используются взаимозаменяемо в данном описании.

"Циано" относится к  $-C\equiv N$  заместителю.

"Цианоалкилен" относится к  $-(алкилен)C\equiv N$  заместителю.

"Ацетил" относится к  $-C(O)CH_3$  заместителю.

"Гидроксил" или "гидроксил" относится к  $-OH$  заместителю.

"Гидроксиалкилен" относится к  $-(алкилен)OH$  заместителю.

"Оксо" относится к  $=O$  заместителю.

"Тио" или "тиол" относится к  $-SH$  заместителю.

"Алкил" относится к насыщенному радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, содержащей исключительно атомы углерода и водорода, имеющему от одного до двенадцати атомов углерода ( $C_1$ - $C_{12}$ алкил), от одного до восьми атомов углерода ( $C_1$ - $C_8$ алкил) или от одного до шести атомов углерода ( $C_1$ - $C_6$ алкил), и который присоединен к остальной части молекулы через простую связь. Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил(изопропил), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметилэтил(трет-бутил), 3-метилгексил, 2-метилгексил и т.п.

"Низший алкил" имеет такие же значения, как алкил, определенный выше, но имеющий от одного до четырех атомов углерода ( $C_1$ - $C_4$ алкил).

"Алкенил" относится к ненасыщенной алкильной группе, имеющей по меньшей мере одну двойную связь, и состоящей из двух-двенадцати атомов углерода ( $C_2$ - $C_{12}$ алкенил), из двух-восьми атомов углерода ( $C_2$ - $C_8$ алкенил) или из двух-шести атомов углерода ( $C_2$ - $C_6$ алкенил), и которая присоединена к остальной части молекулы через простую связь, например, такой как этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил и т.п.

"Алкинил" относится к ненасыщенной алкильной группе, имеющей по меньшей мере одну тройную связь и состоящей из двух-двенадцати атомов углерода ( $C_2$ - $C_{12}$ алкинил), из двух-десяти атомов углерода ( $C_2$ - $C_{10}$ алкинил), из двух-восьми атомов углерода ( $C_2$ - $C_8$ алкинил) или из двух-шести атомов углерода ( $C_2$ - $C_6$ алкинил), и которая присоединена к остальной части молекулы через простую связь, например, такой как этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и т.п.

"Алкилен" или "алкиленовая цепь" относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной (алкильной) цепи связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящий исключительно из углерода и водорода, соответственно. Алкилены могут иметь от одного до двенадцати атомов углерода, например, как метилен, этилен, пропилен, н-бутилен и т.п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через простую или двойную связь. Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы может осуществляться через один углерод или любые два углерода в данной цепи. "Необязательно замещенный алкилен" относится к алкилену или замещенному алки-

лену.

"Алкенилен" относится к двухвалентному алкену. Примеры алкенилена включают, но без ограничения, этенилен ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ) и все его стереоизомерные и конформационные изомерные формы. "Замещенный алкенилен" относится к двухвалентному замещенному алкену. "Необязательно замещенный алкенилен" относится к алкенилену или замещенному алкенилену.

"Алкинилен" относится к двухвалентному алкину. Примеры алкинилена включают, но без ограничения, этинилен, пропинилен. "Замещенный алкинилен" относится к двухвалентному замещенному алкину.

"Алкокси" относится к радикалу формулы  $-\text{OR}_a$ , где  $R_a$  представляет собой алкил, имеющий определенное число атомов углерода, как определено выше. Примеры алкоксигрупп включают, но без ограничения, -О-метил (метокси), -О-этил (этокси), -О-пропил (пропокси), -О-изопропил (изопропокси) и т.п.

"Алкиламинил" относится к радикалу формулы  $-\text{NHR}_a$  или  $-\text{NR}_a\text{R}_a$ , где каждый  $R_a$  независимо представляет собой алкильный радикал, имеющий определенное число атомов углерода, как определено выше.

"Циклоалкиламинил" относится к радикалу формулы  $-\text{NHR}_a$ , где  $R_a$  представляет собой циклоалкильный радикал, как определено в данном описании.

"Алкилкарбониламинил" относится к радикалу формулы  $\text{NHC(O)R}_a$ , где  $R_a$  представляет собой алкильный радикал, имеющий определенное число атомов углерода, как определено в данном описании.

"Циклоалкилкарбониламинил" относится к радикалу формулы

$\text{NHC(O)R}_a$ , где  $R_a$  представляет собой циклоалкильный радикал, как определено в данном описании.

"Алкиламинокарбонил" относится к радикалу формулы  $-\text{C(O)NHR}_a$  или  $-\text{C(O)NR}_a\text{R}_a$ , где каждый  $R_a$  независимо представляет собой алкильный радикал, имеющий определенное число атомов углерода, как определено в данном описании.

"Циклоалкиламинокарбонил" относится к радикалу формулы  $\text{C(O)NHR}_a$ , где  $R_a$  представляет собой циклоалкильный радикал, как определено в данном описании.

"Арил" относится к радикалу углеводородной кольцевой системы, содержащей атом водорода, 6-18 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Примерами арилов являются радикал углеводородной кольцевой системы, содержащий атом водорода и 6-9 атомов углерода, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо; радикал углеводородной кольцевой системы, содержащий атом водорода и 9-12 атомов углерода, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо; радикал углеводородной кольцевой системы, содержащий атом водорода и 12-15 атомов углерода, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо; или радикал углеводородной кольцевой системы, содержащей атом водорода и 15-18 атомов углерода, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Для целей настоящего изобретения, арильный радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Арильные радикалы включают, но, не ограничиваясь ими, арильные радикалы, производные аценафтилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, фторантена, флуорена, ас-индацена, втор-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плеадена, пирена и трифенилена. "Необязательно замещенный арил" относится к арильной группе или замещенной арильной группе.

"Арилен" обозначает двухвалентный арил, и "замещенный арилен" относится к двухвалентному замещенному арилу.

"Аралкил" или "араалкилен" могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к радикалу формулы  $-\text{R}_b-\text{R}_c$ , где  $R_b$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено в данном описании, и  $R_c$  представляет собой один или более арильных радикалов, как определено в данном описании, например бензил, дифенилметил и т.п.

"Циклоалкил" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, содержащему исключительно атомы углерода и водорода, который может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода, предпочтительно имеющие от трех до десяти атомов углерода, три-девять атомов углерода, три-восемь атомов углерода, три-семь атомов углерода, три-шесть атомов углерода, три-пять атомов углерода, кольцо с четырьмя атомами углерода или кольцо с тремя атомами углерода. Циклоалкильное кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным и присоединено к остальной части молекулы через простую связь. Моноциклические радикалы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические радикалы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2,2,1]гептан и т.п.

"Циклоалкилалкилен" или "циклоалкилалкил" могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к радикалу формулы  $-\text{R}_b\text{R}_c$ , где  $R_b$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено в данном описании, и  $R_c$  представляет собой циклоалкильный радикал, как определено в данном описании. В некоторых вариантах осуществления  $R_b$  дополнительно замещен циклоалкильной группой, таким образом, что циклоалкилалкилен содержит два циклоалкильных фрагмента. Циклопропилалкилен и циклобутилалкилен являются примерами циклоалкилалкиленовых групп, содержащих по меньшей мере одну циклопро-

пильную или по меньшей мере одну циклобутильную группу, соответственно.

"Конденсированный" относится к кольцевой структуре, описанной в данном описании, которая конденсирована с кольцевой структурой, существующей в соединениях настоящего изобретения.

Когда конденсированное кольцо представляет собой гетероциклическое кольцо или гетероарильное кольцо, любой атом углерода на существующей кольцевой структуре, которая становится частью конденсированного гетероциклического кольца или конденсированного гетероарильного кольца, может быть заменена атомом азота.

"Гало" или "галоген" относится к бром (бром), хлору (хлор), фтору (фтор) или йоду (йод).

"Галогеналкил" относится к алкильному радикалу, имеющему определенное число атомов углерода, как определено в данном описании, где один или более атомов водорода алкильной группы замещены галогеном (галогеновыми радикалами), как определено выше. Атомы галогена могут быть одинаковыми или различными. Примерами галогеналкилов являются трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и т.п.

"Гетероцикл", "гетероцикл" или "гетероциклическое кольцо" относится к стабильному 3-18-членному насыщенному или ненасыщенному радикалу, который состоит из двух-двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, например, одного-пяти гетероатомов, одного-четырех гетероатомов, одного-трех гетероатомов или одного-двух гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Примеры гетероциклов включают, но без ограничения, стабильные 3-15-членные насыщенные или ненасыщенные радикалы, стабильные 3-12-членные насыщенные или ненасыщенные радикалы, стабильные 3-9-членные насыщенные или ненасыщенные радикалы, стабильные 8-членные насыщенные или ненасыщенные радикалы, стабильные 7-членные насыщенные или ненасыщенные радикалы, стабильные 6-членные насыщенные или ненасыщенные радикалы, или стабильные 5-членные насыщенные или ненасыщенные радикалы.

Если в данном описании специально не указано иное, гетероциклический радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в данном гетероциклическом радикале могут быть необязательно оксидированы; атом азота может быть необязательно кватернизирован; и данный гетероциклический радикал может быть частично или полностью насыщенным. Примеры неароматических гетероциклических радикалов включают, но, не ограничиваясь ими, азетидинил, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тиетанил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотииоморфолинил и 1,1-диоксотииоморфолинил. Гетероциклилы включают гетероарилы, как определено в данном описании, и примеры ароматических гетероциклилов перечислены в определении гетероариллов ниже.

"Гетероциклилалкил" или "гетероциклилалкилен" относится к радикалу формулы  $-R_bR_f$ , где  $R_b$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено в данном описании, и  $R_f$  представляет собой гетероциклический радикал, как определено выше, и если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, данный гетероциклил может присоединяться к алкильному радикалу через атом азота.

"Гетероарил" или "гетероарилен" относится к радикалу 5-14-членной кольцевой системы, содержащей атомы водорода, один-тринадцать атомов углерода, один-шесть гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Для целей настоящего изобретения, гетероарильный радикал может представлять собой стабильное 5-12-членное кольцо, стабильное 5-10-членное кольцо, стабильное 5-9-членное кольцо, стабильное 5-8-членное кольцо, стабильное 5-7-членное кольцо или стабильное 6-членное кольцо, которое содержит по меньшей мере 1 гетероатом, по меньшей мере 2 гетероатома, по меньшей мере 3 гетероатома, по меньшей мере 4 гетероатома, по меньшей мере 5 гетероатомов или по меньшей мере 6 гетероатомов. Гетероарилы могут представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, 2 углерода или серы в гетероарильном радикале могут быть необязательно оксидированы; атом азота может быть необязательно кватернизирован. Гетероатом может являться членом ароматического или неароматического кольца, при условии, что по меньшей мере одно кольцо в данном гетероариле является ароматическим. Примеры включают, но, не ограничиваясь ими, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксилил, бензофуранил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксилил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолинолил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксоазеринил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1H-пирролил, феназинил, фе-

нотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пирозинил, пиримидинил, пиридазинил, хиначолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиадизолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т.е. тиенил).

"Гетероарилалкил" или "гетероарилалкилен" относится к радикалу формулы  $-R_bR_g$ , где  $R_b$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и  $R_g$  представляет собой гетероарильный радикал, как определено выше.

"Тиоалкил" относится к радикалу формулы  $-SR_a$ , где  $R_a$  представляет собой алкильный радикал, как определено выше, содержащий один-двенадцать атомов углерода, по меньшей мере 1-10 атомов углерода, по меньшей мере 1-8 атомов углерода, по меньшей мере 1-6 атомов углерода или по меньшей мере 1-4 атомов углерода.

"Гетероциклиламинил" относится к радикалу формулы  $-NHR_f$ , где  $R_f$  представляет собой гетероциклильный радикал, как определено выше.

"Тион" относится к  $=S$  группе, присоединенной к атому углерода насыщенного или ненасыщенного ( $C_3$ - $C_8$ )циклического или ( $C_1$ - $C_8$ )ациклического фрагмента.

"Сульфоксид" относится к  $-S(O)$ -группе, в которой атом серы ковалентно связан с двумя атомами углерода.

"Сульфон" относится к  $-S(O)_2$ -группе, в которой шестивалентная сера присоединена к каждому из двух атомов кислорода через двойные связи и дополнительно связана с двумя атомами углерода через простые ковалентные связи.

Термин "оксим" относится к  $-C(R_a)=N-OR_a$  радикалу, где  $R_a$  представляет собой водород, низшую алкильную, алкиленовую или ариленовую группу, как определено выше.

Соединение настоящего изобретения может существовать в различных изомерных формах, а также в одной или более таутомерных формах, включая как индивидуальные таутомеры, так и смеси таутомеров. Термин "изомер" предназначен для охвата всех изомерных форм соединения по настоящему изобретению, включая таутомерные формы соединения.

Некоторые соединения, описанные в данном описании, могут иметь асимметрические центры и поэтому существуют в различных энантиомерных и диастереоизомерных формах. Соединение настоящего изобретения может быть в форме оптического изомера или диастереомера. Соответственно, настоящее изобретение охватывает соединения настоящего изобретения и их применение, как описано в данном описании, в форме из оптических изомеров, диастереоизомеров и их смесей, включая рацемическую смесь. Оптические изомеры соединений настоящего изобретения могут быть получены известными способами, такими как асимметрический

синтез, хиральная хроматография или путем химического разделения стереоизомеров с применением оптически активных разделяющих агентов.

Если не указано иное, "стереоизомер" означает один стереоизомер соединения, который по существу свободен от других стереоизомеров данного соединения. Таким образом, стереомерно чистое соединение, имеющее один хиральный центр, будет по существу свободно от противоположного энантиомера данного соединения. Стереомерно чистое соединение, имеющее два хиральных центра, будет по существу свободно от других диастереомеров данного соединения. Конкретное стереомерно чистое соединение содержит больше, чем примерно 80% по массе одного стереоизомера данного соединения и менее чем примерно 20% по массе других стереоизомеров данного соединения, например, больше, чем примерно 90% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем примерно 10% по массе других стереоизомеров данного соединения, или больше, чем примерно 95% по массе одного стереоизомера данного соединения и менее чем примерно 5% по массе других стереоизомеров данного соединения, или больше, чем примерно 97% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем примерно 3% по массе других стереоизомеров данного соединения.

Если имеется несоответствие между изображенной структурой и названием, данным этой структуре, тогда изображенная структура является контрольной. Кроме того, если стереохимия или часть структуры, которая не выделена, например, полужирными или пунктирными линиями, данная структура или часть данной структуры не должны толковаться как охватывающие все ее стереоизомеры. В некоторых случаях, однако, где существует более чем один хиральный центр, структуры и названия могут быть представлены как индивидуальные энантиомеры в качестве помощи в описании относительной стереохимии. Специалистам в области органического синтеза известно, что при получении соединений в виде индивидуальных энантиомеров используются способы для их получения.

В данном описании "фармацевтически приемлемая соль" представляет собой фармацевтически приемлемую, органическую или неорганическую кислотную или основную соль соединения настоящего изобретения. Иллюстративные фармацевтически приемлемые соли включают, например, соли щелочных металлов, соли щелочно-земельных металлов, соли аммония, водорастворимые и не растворимые в воде соли, такие как ацетатные, амсонатные (4,4-диаминостилбен-2,2-дисульфонат), бензолсульфонатные, бензонатные, бикарбонатные, бисульфатные, битартратные, боратные, бромидные, бутиратные, калиевые, калийэдетатные, камсилатные, карбонатные, хлоридные, цитратные, колларовые, дигидрохлорид-

ные, эдетатные, эдисилатные, эстолатные, эзилатные, финаратные, глюцептатные, глюконатные, глутаматные, гликоллиларзанилатные, гексафторфосфатные, гексилрезорцинатные, гидрабаминные, гидробромидные, гидрохлоридные, гидроксинафтоатные, йодидные, изотионатные, лактатные, лактобионатные, лауратные, малатные, малеатные, манделатные, мезилатные, метилбромидные, метилнитратные, метилсульфатные, мукатные, напсилатные, нитратные, N-метилглюкаминаммониевые соли, 3-гидрокси-2-нафтоатные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эйнбонат), пантотенатные, фосфат/дифосфатные, пикратные, полигалактуронатные, пропионатные, п-толуолсульфонатные, салицилатные, стеаратные, субацетатные, сукцинатные, сульфатные, сульфосвльцилатные, сураматные, таннатные, тартратные, теоклатные, тозилатные, триэтиодидные и валератные соли. Фармацевтически приемлемая соль может иметь более чем один заменяемый атом в своей структуре. В этом случае, фармацевтически приемлемая соль может иметь множественные противоионы. Таким образом, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или более заменяемых атомов и/или один или более противоионов.

Термины "лечить", "лечение" и "обработка" относятся к уменьшению интенсивности или ликвидации заболевания или симптомов, связанных с заболеванием. В некоторых вариантах осуществления такие термины относятся к сведению к минимуму распространения или ухудшения заболевания, обусловленному введением одного или более профилактических или терапевтических средств пациенту с таким заболеванием. В контексте настоящего изобретения термины "лечить", "лечение" и "обработка" также относятся к:

(i) предотвращению заболевания или состояния, наблюдаемых у млекопитающих, в частности, когда такие млекопитающие предрасположены к данному состоянию, но еще не были диагностированы, как имеющие его;

(ii) ингибированию заболевания или состояния, т.е. задерживанию его развития;

(iii) ослаблению заболевания или состояния, т.е. вызыванию регрессии заболевания или состояния; или

(iv) ослаблению симптомов, вызванных заболеванием или состоянием, т.е. ослаблению боли без адресации к основному заболеванию или состоянию. Как использовано в данном описании, термины "заболевание" и "состояние" могут использоваться взаимозаменяемо или могут отличаться в том, что для конкретной болезни или состояния не известна вызывающая его причина (в силу того, что этиология еще не разработана) и поэтому еще не признано как заболевание, а только как нежелательное состояние или синдром, при котором более или менее специфический набор симптомов может быть определен клиницистом.

Термин "эффективное количество" относится к количеству соединения по изобретению или другого активного ингредиента достаточного для обеспечения лечебной или профилактической полезности при лечении или предотвращении заболеваний или для задержки или сведения к минимуму симптомов, связанных с заболеванием. Кроме того, терапевтически эффективное количество в связи с соединением по изобретению означает такое количество терапевтического средства как такового или в сочетании с другими видами лечения, которое обеспечивает терапевтический эффект лечения или предотвращения заболевания. При использовании в связи с соединением по изобретению, данный термин может включать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или избегает причин или симптомов заболевания, или увеличивает терапевтическую эффективность или синергизм с другим терапевтическим средством.

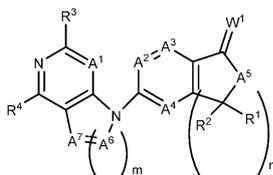
Термины "модуляция", "модулирование" и т.п. относятся к возможности соединения увеличивать или снижать функцию или активность, например, киназы (Mnk), взаимодействующей с MAP киназой. "Модулирование" в его различных формах предназначено для осуществления ингибирования, антагонизма, частичного антагонизма, активации, агонизма и/или частичного агонизма активности, связанной с Mnk. Mnk ингибиторами являются соединения, которые связывают с, частично или полностью блокируют стимуляцию, уменьшают, предотвращают, задерживают активацию, инактивируют, десенсибилизируют или подавляют передачу сигнала. Возможность соединения модулировать активность Mnk может быть продемонстрирована в ферментативном анализе или клеточном анализе.

"Пациент" или "субъект" включает животных, таких как человек, коровы, лошади, овцы, бараны, свиньи, куры, индейки, перепелиные, кошки, собаки, мыши, крысы, кролики или морские свинки. Животным может быть млекопитающее, такое как непернат и примат (например, обезьяна и человек). В одном из вариантов осуществления пациентом является человек, такой как человеческий младенец, ребенок, подросток или взрослый человек.

Термин "пролекарство" относится к предшественнику лекарственного соединения, которое при введении пациенту должно пройти химическое преобразование под действием метаболических процессов, прежде чем стать фармакологически активным средством. Примерами пролекарств соединений, соответствующих формуле I, являются сложные эфиры, ацетамиды и амиды.

#### **Соединения настоящего изобретения**

Настоящее изобретение в основном относится к соединениям, охватываемым общей формулой I, их стереоизомерам, таутомерам или фармацевтически приемлемой соли.



Для соединения формулы I  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $A^5$ ,  $A^6$ ,  $A^7$ ,  $W^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^9$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{10}$  и индексы "m" и "n" являются такими, как определено в данном описании. Ниже описаны конкретные варианты осуществления соединений формулы I.

В одном из вариантов осуществления  $A^1$  и  $A^2$  представляют собой  $-CR^{5a}$ .

В следующем варианте осуществления  $A^1$  представляет собой -N- и  $A^2$  представляет собой -CH или -C(Me). Еще в одном из вариантов осуществления  $A^1$  представляет собой -CH и  $A^2$  представляет собой -N-.

В одном из вариантов осуществления  $A^3$  представляет собой  $-CR^6$ .

В одном из вариантов осуществления  $A^4$  представляет собой  $-CR^{5b}$ .

В одном из вариантов осуществления  $A^5$  представляет собой  $-NR^7$ .

В следующем варианте осуществления  $A^5$  представляет собой  $-CR^{7a}R^{7b}$ .

В одном из вариантов осуществления  $A^6$  и  $A^7$  представляют собой  $-CR^{8a}$ .

В одном из вариантов осуществления  $W^1$  представляет собой O.

В одном из вариантов осуществления индекс "m" и индекс "n" равны 1.

В следующем варианте осуществления индекс "m" равен 2, и индекс "n" равен 1. Еще в одном из вариантов осуществления индексы "m" и "n" оба равны 2.

В одном из вариантов осуществления  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляют собой -H,  $(C_1-C_8)$ алкил,  $-NHR^{10}$  или  $NHR^{10}$ -алкилен.

В одном из вариантов осуществления  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой -H,  $-NH_2$ ,  $-NH(Me)$ ,  $-N(Me)_2$ , метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, метилен- $NH[C(O)OMe]$  или этилен- $NH[C(O)OMe]$ .

В одном из вариантов осуществления по меньшей мере один из  $R^1$  или  $R^2$  представляет собой галоген замещенный  $(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_2-C_8)$ алкенил,  $(C_2-C_8)$ алкинил, циклоалкил, гетероцикл, гетероарил, арил, ариалкилен, циклоалкилалкилен, гетероциклилалкилен или гетероарилалкилен.

В одном из вариантов осуществления  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, формируют циклоалкильное кольцо. В данном варианте осуществления циклоалкильное кольцо представляет собой циклобутильную, циклопентильную, циклогексильную, 2,2-диметилциклобутильную, 4-аминоциклогексильную, 4-метилциклогексильную, 4-этилциклогексильную, 2,2-дифторэтил-4-циклогексильную, 4,4-дифторциклогексильную, 4-цианоциклогексильную, 4-трифторметилциклогексильную, 4-гидроксициклогексильную, 3-гидроксициклопентильную, 3-аминоциклопентильную или 3-метилциклопентильную кольцевую систему. Еще в одном из вариантов осуществления циклоалкильное кольцо представляет собой циклобутил, циклопентил или циклогексил.

В одном из вариантов осуществления  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, формируют гетероциклильное кольцо. В данном варианте осуществления гетероциклильное кольцо представляет собой 1-(2,2-дифторэтил)пиперидин или 1-метилпиперидин.

В одном из вариантов осуществления  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^{5b}$  независимо представляют собой  $-O(C_1-C_8)$ алкилен $NHR^{10}$  или  $-O(C_1-C_8)$ алкилен $NR^{10}R^{10}$ . В следующем варианте осуществления  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^{5b}$  независимо представляют собой  $-O(CH_2)NH_2$ ,  $-O(CH_2)_2NH_2$ ,  $-O(CH_2)_3NH_2$ ,  $-O(CH_2)NH(Me)$ ,  $-O(CH_2)_2NH(Me)$  или  $-O(CH_2)_3NH(Me)$ . Еще в одном из вариантов осуществления  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^{5b}$  независимо представляют собой  $-O(CH_2)N(Me)_2$ ,  $-O(CH_2)_2N(Me)_2$  или  $-O(CH_2)_3N(Me)_2$ .

В одном из вариантов осуществления  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^{5b}$  независимо представляют собой -H, -OH, CN,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(Me)$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(Me)$ ,  $-N(Me)_2$ ,  $-NH_2$ -метилен,  $-NH_2$ -этилен, метил, этил, пропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, гексил, метокси, этокси, пропокси, бутокси, хлорметил, фторметил, дихлорметил, хлорфторметил, трифторметил, хлорэтил, 1,2-дихлорэтил или хлорфторэтил.

В одном из вариантов осуществления  $R^{5a}$  представляет собой -H, -OH, галоген, -CN, ацетил или  $-(C_1-C_8)$ алкил. В следующем варианте осуществления  $R^{5a}$  представляет собой метил, этил, пропил или бутил.

В одном из вариантов осуществления  $R^6$  представляет собой amino, метиламино, -CN,  $-O(C_1-C_8)$ алкилен $NHR^{10}$ ,  $-O(C_1-C_8)$ алкилен $NR^{10}R^{10}$ ,  $-(C_1-C_8)$ алкилен $NHR^{10}$  или  $-(C_1-C_8)$ алкилен $NR^{10}R^{10}$ .

В следующем варианте осуществления  $R^6$  представляет собой -H, -OH, хлор, фтор, метил, этил, пропил и т.п.

В одном из вариантов осуществления  $R^7$ ,  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  представляют собой водород.

В одном из вариантов осуществления  $R^8$ ,  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо представляют собой -H, гетероцикл, гетероарил или арил. В следующем варианте осуществления  $R^8$ ,  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо представляют

собой пиридин, 1-(2,2-дифторэтил)пиперидин, 1-дифторметилпиперидин, N-метилпиразол, тиюимидазол, пиперидин или N-метилпиперидин, фенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-цианофенил, 3-цианофенил или 4-цианофенил.

В одном из вариантов осуществления  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо представляют собой -H, -OH, -CN, Cl, F, метил, этил, пропил, хлорметил, фторметил, хлорфторметил, -NH(Me) или -N(Me)<sub>2</sub>.

В одном из вариантов осуществления  $R^9$ ,  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо представляют собой -H или -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил.

В одном из вариантов осуществления  $R^{10}$  представляет собой -H, -OH, метил, этил, пропил, бутил, трет-бутил, ацетил, -COOMe, -NH<sub>2</sub>, -NH(Me) или -N(Me)<sub>2</sub>.

В одном из вариантов осуществления  $A^1$  представляет собой -N,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $A^6$  и  $A^7$  представляют собой -CH,  $A^5$  представляет собой -NH,  $W^1$  представляет собой O, и индексы "m" и "n" оба равны 1.

В следующем варианте осуществления  $A^1$  представляет собой -N,  $A^2$  представляет собой -CH,  $A^3$  представляет собой -C(Cl), -C(F), -C(Me) или -C(OH),  $A^4$ ,  $A^6$  и  $A^7$  представляют собой -CH,  $A^5$  представляет собой -NH,  $W^1$  представляет собой O, и индексы "m" и "n" оба равны 1.

В следующем варианте осуществления  $A^1$  представляет собой -N,  $A^2$  представляет собой -CH,  $A^3$  представляет собой -C(алкил) или -C(галоген),  $A^4$  представляет собой -CH,  $A^5$  представляет собой -NH,  $A^6$  и  $A^7$  оба представляют собой -CR<sup>8a</sup>,  $W^1$  представляет собой O, и индексы "m" и "n" оба равны 1. В данном варианте осуществления -CR<sup>8a</sup> представляет собой -C(пиридил), -C(N-метилпиразол), -C(2-хлорфенил) или -C(2-цианофенил).

В следующем варианте осуществления  $A^1$  представляет собой -N,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$  представляют собой -CH,  $A^5$  представляет собой -NH,  $A^6$  и  $A^7$  представляют собой -N-,  $W^1$  представляет собой O, и индексы "m" и "n" оба равны 1.

В следующем варианте осуществления один из  $A^6$  или  $A^7$  представляет собой -N, и другой из  $A^6$  или  $A^7$  представляет собой -CH, -C(пиридил), -C(N-метилпиразол), -C(2-хлорфенил) или -C(2-цианофенил).

В следующем варианте осуществления  $A^1$  представляет собой -N,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$  представляют собой -CH,  $A^5$  представляет собой -NH,  $A^6$  и  $A^7$  независимо представляют собой CH<sub>2</sub>- или -CH(Me),  $W^1$  представляет собой O, и индексы "m" и "n" оба равны 1.

В следующем варианте осуществления один из  $A^6$  или  $A^7$  представляет собой -CH<sub>2</sub> или -CH(Me), и другой из  $A^6$  или  $A^7$  представляет собой -NH.

В одном из вариантов осуществления индекс "m" равен 2, и индекс "n" равен 1,  $A^1$  представляет собой -N,  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляют собой -CH,  $A^5$  представляет собой -NH, и  $A^6$  и  $A^7$  представляют собой -CH<sub>2</sub>.

Соединения по изобретению, соответствующие формуле I, могут быть мечены изотопами, имея один или более атомов, замененных атомом, имеющим отличающуюся атомную массу или массовый номер. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения, соответствующие формуле I, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора или йода. Иллюстрацией таких изотопов являются <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, <sup>123</sup>I и <sup>125</sup>I соответственно. Такие меченные радиоактивным изотопом соединения могут быть использованы для измерения биораспределения, тканевой концентрации и кинетики транспорта, и выведения из биологических тканей, включая субъекта, которому введено такое меченое соединение. Меченые соединения также используются для определения терапевтической эффективности, места или механизма действия и аффинности связывания терапевтического кандидата с фармакологически важной мишенью. Некоторые радиоактивно-меченные соединения, соответствующие формуле I, таким образом, полезны при исследовании распределения лекарственных средств и/или тканей. Радиоактивные изотопы трития, т.е. <sup>3</sup>H, и углерод-14, т.е. <sup>14</sup>C, особенно полезны для этой цели с учетом их простоты введения и изготовления средств детекции.

Замена тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. <sup>2</sup>H, дает некоторые терапевтические преимущества в результате метаболической стабильности, например, увеличения периода полувыведения соединений *in vivo*, содержащих дейтерий. Замена водорода дейтерием может снизить дозу, требуемую для терапевтического эффекта и, следовательно, может быть предпочтительной в клинических условиях или при детекции.

Замена позитронно-активными изотопами, такими как <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O и <sup>13</sup>N обеспечивает меченые аналоги соединений по изобретению, которые полезны в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), например, для изучения субстрата занятости рецептора. Изотопно-меченные соединения, соответствующие формуле I, обычно могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогично описанным в разделах Получения и Примеры, приведенных ниже, с использованием соответствующих меченных изотопами реагентов.

Варианты осуществления настоящего изобретения, описанные в данном описании, предназначены для включения *in vivo* продуктов метаболизма соединений, соответствующих формуле I. Такие продукты являются результатом, например, окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерифицирования и подобных процессов, главным образом, благодаря ферментативной активности вводимых соединений по настоящему изобретению. Соответственно, настоящее изобретение включает соединения, обра-

зъемые в виде побочных продуктов с ферментативной или неферментативной активностью соединения по настоящему изобретению в результате введения такого соединения млекопитающему в течение периода времени, достаточного для получения метаболического продукта. Продукты метаболизма, особенно фармацевтически активные метаболиты, обычно идентифицируют путем введения меченого радиоизотопами соединения настоящего изобретения в детектируемой дозе субъекту, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна или человек, за достаточный период времени, в течение которого происходит метаболизм, и выделяют метаболические продукты из мочи, крови или других биологических образцов, которые получены от субъекта, получавшего меченное радиоизотопами соединение.

Настоящее изобретение также предоставляет формы фармацевтически приемлемой соли соединений формулы I. Входящими в объем настоящего изобретения являются аддитивные соли как оснований, так и кислот, которые образуются при приведении в контакт фармацевтически подходящей кислоты или фармацевтически подходящего основания с соединением настоящего изобретения.

"Фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная соль" относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность или свойства свободных оснований, которые не являются биологически или иным образом нежелательными, и которые формируются с неорганическими кислотами, такими как, но, не ограничиваясь ими, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., и органическими кислотами, такими как, но, не ограничиваясь ими, уксусная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, 4-ацетамидбензойная кислота, камфорная кислота, камфор-10-сульфоновая кислота, каприковая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, цикламная кислота, додецилсерная кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота, гентициновая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, глутаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксоглутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гликолевая кислота, гиппуровая кислота, изомасляная кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муциновая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, олеиновая кислота, оротовая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая кислота, памоевая кислота, пропионовая кислота, пироглутаминовая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, себациновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, виноградная кислота, тиоциановая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, ундециленовая кислота и т.п.

"Фармацевтически приемлемая аддитивная соль основания" относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность или свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Такие соли получают путем добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, производные неорганических оснований, включают, но, не ограничиваясь ими, соли натрия, калия, лития, аммония, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Предпочтительными неорганическими солями являются соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, производные органических оснований, включают, но, не ограничиваясь ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая существующие в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как смолы аммония, изопропиламина, триметиламина, диэтиламина, триэтиламина, трипропиламина, диэтанолламина, этанолламина, деанола, 2-диметиламиноэтанола, 2-диэтиламиноэтанола, дициклогексиламина, лизина, аргинина, гистидина, кофеина, прокаина, габрамина, холина, бетаина, бенетамина, бензатина, этилендиамин, глюкозамина, метилглюкамина, теобромина, триэтанолламина, трометамина, пуринов, пиперазина, пиперидина, N-этилпиперидина, полиамина и т.п. Особенно предпочтительными органическими основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этанолламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

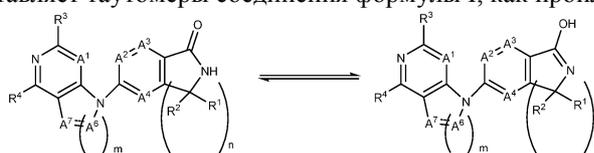
Часто продуктом кристаллизации является сольват соединения настоящего изобретения. Как использовано в данном описании, термин "сольват" относится к агрегату, который содержит один или более молекул соединения настоящего изобретения с одной или более молекулами растворителя. Растворителем может быть вода, в этом случае, сольватом является гидрат. Альтернативно, растворителем может быть органический растворитель. Таким образом, соединения настоящего изобретения могут существовать в форме гидрата, включая моногидрат, дигидрат, полугидрат, полуторогидрат, тригидрат, тетрагидрат и т.п., а также в соответствующих сольватированных формах. Соединение настоящего изобретения может быть в форме истинного сольвата, в то время как в других случаях, соединение настоящего изобретения может просто сохранять случайную воду или представлять собой смесь воды плюс некоторый случайный растворитель.

"Стереоизомер" относится к соединению, состоящему из одних и тех же атомов, связанных одними и теми же связями, но имеющими различные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение предусматривает различные стереоизомеры и их смеси и включает

"энантиомеры", которые относятся к двум стереоизомерам, чьи молекулы являются не накладываемыми зеркальными изображениями друг друга.

Соединения настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более асимметрических центров и, таким образом, могут приводить к энантиомерам, диастереомерам и другим стереоизомерным формам, что может быть определено с точки зрения абсолютной стереохимии, как (R) - или (S)-, или как (D) - или (L) - для аминокислот. Настоящее изобретение предназначено для включения таких возможных изомеров, а также их рацемически и оптически чистых форм. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)- или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтезов или хиральных реагентов, или разделением с использованием общепринятых технологий, например, хроматографии и фракционированной кристаллизации. Общепринятые технологии для получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Когда соединения, описанные в данном описании, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что соединения включают как E, так и Z геометрические изомеры. Аналогичным образом, все таутомерные формы также должны быть включены.

Термин "таутомер" относится к протонному сдвигу от одного атома молекулы к другому атому той же самой молекулы. Например, когда W<sup>1</sup> представляет собой оксо, и A<sup>5</sup> представляет собой -NH, настоящее изобретение предоставляет таутомеры соединения формулы I, как проиллюстрировано ниже:



Соединения по изобретению синтезируют с использованием общепринятых синтетических способов, и более конкретно с использованием общих способов представленных ниже. Конкретные синтетические протоколы для соединений согласно настоящему изобретению описаны в примерах.

#### Формулирование фармацевтических составов

В одном из вариантов осуществления соединения, соответствующие формуле I, формулируют в виде фармацевтически приемлемых композиций, которые содержат соединение формулы I в количестве, эффективном для лечения конкретного представляющего интерес заболевания или состояния путем введения фармацевтической композиции млекопитающему. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут содержать соединение формулы I в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем разбавителем или эксципиентом.

В этой связи "фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент" включает, но без ограничения, любой адьювант, носитель, эксципиент, глидant, подслащивающий агент, разбавитель, консервант, красящее вещество/краситель, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, придающий изотоничность агент, растворитель или эмульгатор, которые одобрены Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств Соединенных Штатов, как приемлемые к использованию для людей или домашних животных.

Далее "млекопитающие" включают людей, а также домашних животных, таких как лабораторные животные и домашние животные (например, кошки, собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, кролики), и недомашних животных, таких как живущие в дикой природе, и т.п.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть получены комбинированием соединения настоящего изобретения с соответствующим фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом, и могут быть сформулированы в препараты в твердых, полутвердых, жидких или газообразных формах, таких как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, ингалянты, гели, микросферы и аэрозоли. Типичные пути введения таких фармацевтических композиций включают, но без ограничения, пероральный, местный, трансдермальный, ингаляционный, парентеральный, сублингвальный, буккальный, ректальный, вагинальный и интраназальный. Термин парентеральный, как использовано в данном описании, включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интратеральные инъекции или инфузии. Фармацевтические композиции настоящего изобретения формулируют таким образом, чтобы позволить активным ингредиентам, содержащимся в них, быть биодоступными при введении данной композиции пациенту. Композициям, которые должны вводиться субъекту или пациенту, придают форму одной или более дозированных единиц, где, например, таблетка может представлять собой одну единичную дозу и контейнер соединения настоящего изобретения в аэрозольной форме может вмещать множество единичных доз. Известны практические способы получения таких лекарственных форм, или будут очевидны специалисту в данной области; например, см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). В любом случае, композиция для введения будет содержать терапевтически эффек-

тивное количество соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли для лечения представляющего интерес заболевания или состояния в соответствии со способом по настоящему изобретению.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может быть в твердой или жидкой форме. В одном аспекте носитель(и) представляет собой частицы, так что композиции, например, находятся в форме таблеток или порошка. Носитель(s) может быть жидкостью, составляя композицию, например, в виде перорального сиропа, жидкости инъекций или аэрозоля, которая полезна, например, при введении композиции ингаляцией. При пероральном введении предпочтительна фармацевтическая композиция в любой твердой или жидкой форме, которая включает полутвердые, полужидкие, суспензионные и гелевые формы, рассмотренные в данном описании либо как твердые или жидкие.

В качестве твердой композиции для перорального введения фармацевтическая композиция может быть сформулирована в форме порошка, гранул, спрессованной таблетки, пилюли, капсулы, жевательной резинки, пластинки или подобной форме. Такая твердая композиция, как правило, содержит один или более инертных разбавителей или съедобных носителей. В дополнение, может присутствовать одно или более из следующего: связующие, такие как карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, камедь траганта или желатин; эксципиенты, такие как крахмал, лактоза или декстрины, дезинтегрирующие агенты, такие как альгиновая кислота, альгинат натрия, примогель, кукурузный крахмал и т.п.; лубриканты, такие как стеарат магния или Sterotex; глиданты, такие как коллоидный диоксид кремния; подслащивающие агенты, такие как сахароза или сахарин; ароматизаторы, такие как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор; и краситель.

Когда фармацевтическая композиция находится в форме капсулы, например желатиновой капсулы, она может содержать, в дополнение к веществам приведенного выше типа, жидкий носитель, такой как полиэтиленгликоль или масло.

Фармацевтическая композиция может быть в форме жидкости, например эликсира, сиропа, раствора, эмульсии или суспензии. В качестве двух примеров данная жидкость предназначена для перорального введения или для доставки инъекцией. Когда предназначена для перорального введения, композиция предпочтительно содержит, в дополнение к настоящему соединению, один или более из подслащивающего агента, консерванта, красящего вещества/красителя и усилителя вкуса. В композиции, предназначенной для введения инъекцией, может содержаться один или более из поверхностно-активного вещества, консерванта, смачивающего агента, диспергирующего агента, суспендирующего агента, буферизирующего вещества, стабилизатора и придающего изотоничность агента.

Жидкие фармацевтические композиции настоящего изобретения, если они представляют собой растворы, суспензии или другую подобную форму, могут включать один или более из следующих адьювантов: стерильные разбавители, такие как вода для инъекций, солевой раствор, предпочтительно физиологический раствор, раствор Рингера, изотонический хлорид натрия, жирные масла, такие как синтетические моно или диглицериды, которые могут служить растворителями или суспендирующей средой, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферизирующие вещества, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для доведения тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или многодозовые флаконы из стекла или пластика. Предпочтительным адьювантом является физиологический солевой раствор. Инъекционная фармацевтическая композиция предпочтительно является стерильной.

Жидкая фармацевтическая композиция настоящего изобретения, предназначенная либо для парентерального, либо для перорального введения, должна содержать такое количество соединения настоящего изобретения, чтобы была обеспечена подходящая дозировка.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может быть предназначена для местного введения, в этом случае, носитель подходяще может включать растворимую, эмульсионную, мазевую или гелевую основу. Данная основа, например, может включать одно из следующего: вазелин, ланолин, полиэтиленгликоли, пчелиный воск, минеральное масло, разбавители, такие как вода и спирт, и эмульгаторы и стабилизаторы. Загустители могут присутствовать в фармацевтической композиции для местного введения. Если предназначена для трансдермального введения, данная композиция может включать трансдермальный пластырь или ионофорезное устройство.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может быть предназначена для ректального введения, в форме, например, суппозитория, который будет плавиться в прямой кишке и высвобождать лекарственное средство. Композиция для ректального введения может содержать масленичную основу в качестве подходящего неначинательного эксципиента. Такие основы включают, но без ограничения, ланолин, масло какао и полиэтиленгликоль.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может содержать различные вещества, которые модифицируют физическую форму твердой или жидкой единичной дозы. Например, данная композиция может содержать вещества, которые образуют покрывающую активные ингредиенты оболочку.

Вещества, которые образуют покрывающую оболочку, как правило, являются инертными, и могут быть выбраны, например, из сахара, шеллака и других кишечных покрывающих агентов. Альтернативно, активные ингредиенты могут быть помещены в желатиновые капсулы.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения в твердой или жидкой форме может содержать агент, который связывается с соединением настоящего изобретения и тем самым оказывает содействие в доставке соединения. Подходящие агенты, которые могут действовать в этом качестве, включают поликлональные или моноклональные антитела, белок или липосомы.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может состоять из дозированных единиц, которые могут быть введены в виде аэрозоля. Термин аэрозоль используется для обозначения разнообразия систем, начиная с систем коллоидного характера, находящихся в упаковках под давлением. Доставка может быть осуществлена при помощи сжиженного или сжатого газа или при помощи подходящей насосной системы, которая распределяет активные ингредиенты. Аэрозоли соединений настоящего изобретения могут быть доставлены в однофазной, двухфазной, трехфазной системах для доставки активно(ых) ингредиента(ов). Доставка аэрозоля включает необходимый контейнер, активаторы, клапаны, подконтейнеры и т.п., которые вместе образуют набор. Специалист в данной области, без чрезмерного экспериментирования, сможет определить предпочтительные аэрозоли.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть получены по любой из методик, хорошо известных в фармацевтической области. Например, фармацевтическая композиция, предназначенная для введения инъекцией, может быть получена объединением соединения настоящего изобретения со стерильной, дистиллированной водой таким образом, чтобы образовался раствор. Поверхностно-активное вещество может быть добавлено для того, чтобы способствовать формированию гомогенного раствора или суспензии. Поверхностно-активные вещества представляют собой соединения, которые нековалентно взаимодействуют с соединением настоящего изобретения, способствуя при этом растворению или гомогенизации суспензии соединения в водной системе доставки.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I, вводят млекопитающему в количестве, достаточном для ингибирования Mnk активности с момента введения, и предпочтительно с приемлемой для него токсичностью. Mnk активность соединений формулы I может быть определена специалистом в данной области, например, как описано в примерах ниже. Соответствующие концентрации и дозировки могут быть легко определены специалистом в данной области.

#### **Терапевтическое применение**

Соединения настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемые соли, вводят в терапевтически эффективном количестве, которое будет варьироваться в зависимости от целого ряда факторов, включая активность конкретно применяемого соединения; метаболическую стабильность и продолжительность действия соединения; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и питание пациента; способ и время введения; скорость экскреции; комбинацию лекарственных средств; серьезность конкретного расстройства или состояния; и самого субъекта, подвергаемого лечению.

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству соединения настоящего изобретения, которое при введении млекопитающему, предпочтительно человеку, является достаточным для эффективного лечения, как определено ниже, Mnk связанного состояния или заболевания у млекопитающего, предпочтительно человека. Количество соединения настоящего изобретения, которое представляет "терапевтически эффективное количество", будет варьироваться в зависимости от соединения, состояния и его тяжести, способа введения и возраста млекопитающего, подвергаемого лечению, но может быть определено специалистом в данной области, с учетом его собственных знаний и настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемые соли также могут вводиться одновременно с, до или после введения одного или более других терапевтических средств. Такая комбинированная терапия включает введение одной фармацевтической дозированной композиции, которая содержит соединение настоящего изобретения и одно или более дополнительных активных средств, а также введение соединения настоящего изобретения и каждого активного средства в отдельно дозированном фармацевтическом составе. Например, соединение настоящего изобретения и другое активное средство может быть введено пациенту вместе в одной перорально дозированной композиции, такой как таблетка или капсула, или каждое средство вводят в отдельных перорально дозированных композициях. При использовании отдельно дозированных композиций, соединения настоящего изобретения и одно или более дополнительных активных средств могут быть введены в основном в одно и то же время, т.е. одновременно, или по отдельности со сдвигом во времени, т.е. последовательно; комбинированная терапия понимается как включающая все такие режимы.

В некоторых вариантах осуществления раскрываемые соединения полезны для ингибирования активности Mnk и/или могут быть полезны при анализе активности передачи сигнала Mnk на системных моделях и/или для профилактики, лечения или смягчения симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или патологическим состоянием с участием Mnk, предпочтительно у индивидуального страдающего человека. Соединение, которое ингибирует активность Mnk, будет полезным при предотвраще-

нии, лечении, смягчении или снижении симптомов или прогрессировании заболеваний с неконтролируемым ростом клеток, пролиферацией и/или выживаемостью, несоответствующим клеточным иммунным ответом или несоответствующим клеточным воспалительным ответом, или заболеваний, которые сопровождаются неконтролируемым клеточным ростом, пролиферацией и/или выживанием, несоответствующим клеточным иммунным ответом или несоответствующим клеточным воспалительным ответом, особенно в которых неконтролируемый клеточный рост, пролиферация и/или выживание, несоответствующий клеточный иммунный ответ или несоответствующий клеточный воспалительный ответ опосредованы Mnk, такие как, например, гематологические опухоли, солидные опухоли и/или их метастазы, включая лейкемии и миелодиспластический синдром, макроглобулинемию Вальденстрема и злокачественные лимфомы, например, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, волосатоклеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому и лимфому Буркитта, опухоли головы и шеи, включая опухоли головного мозга и метастазы мозга, опухоли грудной клетки, включая немелкоклеточные и мелкоклеточные опухоли легких, опухоли желудочно-кишечного тракта, эндокринные опухоли, опухоли молочной железы и другие гинекологические опухоли, урологические опухоли, включая опухоли почек, мочевого пузыря и предстательной железы, опухоли кожи и саркомы, и/или их метастазы.

Кроме того, соединения по изобретению и их фармацевтические композиции являются терапевтическими кандидатами профилактики и/или лечения связанных с цитокином заболеваний, таких как воспалительные заболевания, аллергии или другие состояния, ассоциированные с провоспалительными цитокинами. Примеры воспалительных заболеваний включают, но без ограничения, хроническое или острое воспаление, воспаление суставов, такое как хронический воспалительный артрит, ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, остеоартрит, ювенильный ревматоидный артрит, синдром Рейтера, ревматоидный травматический артрит, обусловленный краснухой артрит, острый синовитный и подагрический артрит; воспалительные заболевания кожи, такие как загар, псориаз, эритродермический псориаз, гнойничковый псориаз, экзема, дерматит, острое или хроническое формирование кожного листа, атопический дерматит, контактный дерматит, крапивница и склеродерма; воспаление желудочно-кишечного тракта, такое как воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона и связанные с нею состояния, язвенный колит, колит и дивертикулит; нефрит, уретрит, сальпингит, оофорит, эндомиометрит, спондилит, системная красная волчанка и связанные с нею расстройства, множественный склероз, астма, менингит, миелит, энцефаломиелит, энцефалит, флебит, тромбоз, респираторные заболевания, такие как астма, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), воспалительное заболевание легких и возрастной респираторный дистресс-синдром и аллергический ринит; эндокардит, остеомиелит, ревматическая лихорадка, ревматический перикардит, ревматический эндокардит, ревматический миокардит, ревматическое заболевание митрального клапана, ревматическое заболевание аортального клапана, простатит, простатит, спондилоартропатический анкилозирующий спондилит, синовит, теносиновит, миозит, фарингит, ревматическая полимиалгия, плечевой тендинит или бурсит, подагра, псевдоподагра, васкулиты, воспалительные заболевания щитовидной железы, выбранные из гранулематозного тиреоидита, лимфоцитарного тиреоидита, инвазивного волокнистого тиреоидита, острого тиреоидита; тиреоидит Хашимото, заболевание Кавасаки, феномен Рейно, синдром Шегрена, нейровоспалительное заболевание, сепсис, конъюнктивит, кератит, иридоциклит, неврит зрительного нерва, отит, лимфоаденит, назофарингит, синусит, фарингит, тонзиллит, ларингит, эпиглоттит, бронхит, пневмонит, стоматит, гингивит, эзофагит, гастрит, перитонит, гепатит, холелитиаз, холецистит, гломерулонефрит, болезнь Гудпасчера, серповидный гломерулонефрит, панкреатит, эндомиометрит, миоцитрит, метрит, цервицит, эндоцервицит, экзоцервицит, параметрит, туберкулез, вагинит, вульвит, силикоз, саркоидоз, пневмококциоз, парез, воспалительная полиартропатия, псориатическая артропатия, кишечный фиброз, бронхоэктазия и энтеропатическая артропатия.

Хотя воспаление является комплексным патогенным процессом при этих заболеваниях, существующая терапия лечит только симптомы заболевания, а не основную причину воспаления. Композиции настоящего изобретения являются полезными при лечении и/или профилактике воспалительных заболеваний и связанных с ними осложнений и расстройств.

Соответственно некоторые варианты осуществления направлены на способ лечения Mnk зависимого состояния у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции, как описано выше (т.е. фармацевтической композиции, содержащей любое одно или более из соединений формулы I), млекопитающему.

Как описано выше, регуляция синтеза белка является общим событием при раке у человека. Ключевым регулятором трансляционного контроля является eIF4E, чья активность представляет собой ключевой фактор, определяющий канцерогенность. Поскольку активация eIF4E включает фосфорилирование специально ключевого серина (Ser209) при помощи киназы, взаимодействующей с MAP киназами (Mnk), ингибиторы Mnk являются подходящим терапевтическим кандидатом для лечения пролиферативных клеточных расстройств, таких как рак. Широкий спектр видов рака, включая солидные опухоли, лимфомы и лейкемии, восприимчив к композициям и способам, раскрытым в данном описании. Типы рака, которые могут быть подвергнуты данному лечению, включают, но, не ограничиваясь ими: аденокарциномы молочной железы, предстательной железы и толстой кишки; все формы бронхогенной кар-

циномы легких; миелоидный рак; меланому; гепатому; нейробластому; папилломы; апудому; хористому; бронхиому; злокачественный карциноидный синдром; карциноидное заболевание сердца; и карциномы (например, карциному Уокера, базальную клеточную, базальную плоскоклеточную, Браун-Пирса, дуктальную, опухоль Эрлиха, Кребса 2, клеточную карциному Меркеля, муцинозную, немелкоклеточную карциному легких, овсяно-клеточную, папиллярную, скirrosную, бронхиальную, бронхогенную, плоскоклеточную и переходно-клеточную карциному). Дополнительные типы рака, которые могут подвергнуться данному лечению, включают: гистиоцитарные расстройства; острую и хроническую лейкемию, как миелоидный, так и лимфоидный/лимфолейкоз, включая волосато-клеточную лейкемию; злокачественный гистиоцитоз; болезнь Ходжкина; иммунопролиферативную болезнь тонкого кишечника; лимфому Ходжкина; В-клеточную и Т-клеточную неходжкинскую лимфому, включая диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому и лимфому Буркитта; плазмочитому; злокачественный гистиоцитоз; меланому; множественную миелому; хондробластому; хондрому; хондросаркому; фиброму; фибросаркому; миелофиброз; гигантоклеточную опухоль; гистиоцитому; липому; липосаркому; мезотелиому; миксому; миксосаркому; остеому; остеосаркому; хордому; краниофарингиому; дисгерминому; гамартому; мезенхиному; мезонефрому; миосаркому; амелобластому; цементому; одонтому; тератому; тимому; трофобластическую опухоль.

Другие типы рака, которые могут быть подвергнуты лечению с использованием соединений по изобретению, включают, но без ограничения, аденому; холангиому; холестеатому; циклиндрому; цистаденокарциному; цистоаденому; гранулезоклеточную опухоль; гинандробластому; гепатому; гидраденому; опухоль островковой ткани; опухоль клеток Лейдига; папилломы; опухоль клеток Сертоли; опухоль клеток теки; леймиому; леймиосаркому; миобластому; миому; миосаркому; рабдомиому; рабдомиосаркому; эпендимому; ганглионейрому; глomu; медуллобластому; менингиому; невриному; нейробластому; нейроэпителиому; нейрофиброму; нейрому; параганглиому; нехромаффинную параганглиому.

В одном из вариантов осуществления соединения по изобретению являются терапевтическими средствами-кандидатами для лечения типов рака, таких как ангиокератома; ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией; склерозирующая ангиома; ангиоматоз; гломангиома; гемангиоэндотелиома; гемангиома; гемангиоперицитомы; гемангиосаркома; лимфангиома; лимфангиомиома; лимфангиосаркома; пинеалома; сарциносаркома; хондросаркома; филоидная цистосаркома; фибросаркома; гемангиосаркома; лейомиосаркома; лейкосаркома; липосаркома; лимфангиосаркома; миосаркома; миксосаркома; карцинома яичников; рабдомиосаркома; саркома; неоплазия; нейрофиброматоз и дисплазия шейки матки.

В особом варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет способы лечения рака толстой кишки, колоректального рака, рака желудка, рака щитовидной железы, рака легких, лейкемии, рака поджелудочной железы, меланомы, множественной меланомы, рака головного мозга, первичного и вторичного рака ЦНС, включая злокачественную глиому и глиобластому, рака почек, рака предстательной железы, включая кастрационно-резистентный рак предстательной железы, рака яичников или рака молочной железы, включая тройной отрицательный, HER2 положительный и гормон-рецепторный положительный рак молочной железы. В соответствии с таким способом, терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, соответствующего формуле I, или его стереоизомера, таутомера или его фармацевтически приемлемой соли может быть введено субъекту, у которого диагностировано пролиферативное заболевание клеток, такое как рак.

Альтернативно, может быть введена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, соответствующее формуле I, или его стереоизомер, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль, субъекту, у которого диагностирован рак.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят субъекту с раком в сочетании с другими обычными видами лечения рака, такими как лечение облучением или хирургическое вмешательство. Лучевая терапия хорошо известна в данной области и включает рентгеновскую терапию, такую как гамма облучение, и радиофармацевтическую терапию.

В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитор Mnk по изобретению используют по меньшей мере с одним противораковым средством. Противораковые средства включают химиотерапевтические лекарственные препараты.

Химиотерапевтическое средство включает, но, не ограничиваясь ими, ингибитор функции хроматина, ингибитор топоизомеразы, ингибирующее микротрубочки лекарственное средство, агент повреждения ДНК, антиметаболит (такой как антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и аналоги модифицированного сахара), ингибитор синтеза ДНК, интерактивный агент ДНК (такой как интеркалирующий агент) и ингибитор репарации ДНК.

Иллюстративные химиотерапевтические средства включают, но без ограничения, следующие группы: антиметаболиты/противораковые средства, такие как аналоги пиримидина (5-фторурацил, флоксурин, капецитабин, гемцитабин и цитарабин) и аналоги пурина, антагонисты фолиевой кислоты и связанные ингибиторы (меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и 2-хлордеоксиаденозин (кладрибин)); антипролиферативные/антимитотические средства, включая природные продукты, такие как алкалоиды барвинка (винбластин, винкрестин и винорелбин), разрушители микротрубочек, такие как таксан (паклитаксел, доцетаксел), винкристин, винбластин, нокадазол, эпотилоны и навелбин, эпидиподофиллотоксины

(этопозид, тенипозид), агенты повреждения ДНК (дактиномицин, амсакрин, антрациклинам, блеомицин, бусульфид, камптотecin, карбоплатин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид, цитоксан, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, гексаметилмеламиноксалиплатин, ифосфамид, мелфалан, мерхлорэтамин, митомицин, митоксантрон, нитрозомочевина, пликамицин, прокарбазин, таксол, таксотер, темозоламид, тенипозид, триэтилентиофосфорамид и этопозид (VP 16)); антибиотики, такие как дактиномицин (актиномицин D), даунорубицин, доксорубицин (адриамицин), идарубицин, антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин) и митомицин; ферменты (L-аспарагиназа, которая системно усваивает L-аспарагин и лишает клеток, которые не имеют способность к синтезу собственного аспарагина); антиагреганты; антипролиферативные/антимитотические алкилирующие средства, такие как азотистый иприт (мехлорэтамин, циклофосфамид и их аналоги, мелфалан, хлорамбуцил), этиленимины и метилмеламины (гексаметилмеламин и тиотепа), алкилсульфонаты - бусульфид, нитрозомочевины (кармустин (BCNU) и его аналоги, стрептозоцин), тразены - дакарбазин (DTIC); антипролиферативные/антимитотические антимераболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (метотрексат); платиновые координирующие комплексы (цисплатин, карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митоган, аминоглутетимид; гормоны, аналоги гормонов (эстроген, тамоксифен, гозерелин, бикалутамид, нилутамид), и ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол); антикоагулянты (гепарин, синтетические соли гепарина и другие ингибиторы из тромбина); фибринолитические средства (такие как активатор плазминогена ткани, стрептокиназа и урокиназа), аспирин, дипиридамол, тиклопидином, клопидогрел, абциксимаб; антимигрирующие средства; антисекреторные средства (бреведдин); иммуносупрессоры (циклоспорин, такролимус (FK-506), сиролимус (рапамицин), азатиоприн, микофенолата мофетил); антиангиогенные соединения (TNP470, генестеин) и ингибиторы фактора роста (ингибиторы васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF), ингибиторы фактора роста фибробластов (FGF)); блокатор рецептора ангиотензина; доноры оксида азота; антисмысловые олигонуклеотиды; антитела (трастузумаб, ритуксимаб); химерные рецепторы антигена; ингибиторы клеточного цикла и индукторы дифференцировки (третиноин); mTOR ингибиторы, ингибиторы топоизомеразы (доксорубицин (адриамицин), амсакрин, камптотecin, даунорубицин, дактиномицин, энипозид, эпирубицин, этопозид, идарубицин, иронотекан (CPT-11) и митоксантрон, топотекан, иронотекан), кортикостероиды (кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон и пренизолон); ингибиторы передачи сигнала фактора роста киназы; индукторы митохондриальной дисфункции, токсины, такие как токсин холеры, рицин, экзотоксин синегнойной палочки, токсин аденилатциклазы Bordetella коклюша или токсин дифтерии, и активаторы каспазы; и разрушители хроматина.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Mnk согласно настоящему изобретению используют одновременно в одном и том же препарате или в отдельных препаратах, или последовательно с дополнительным средством(ами), как часть режима комбинированной терапии.

Ингибиторы Mnk, соответствующие формуле I, включая их соответствующие соли и фармацевтически приемлемые композиции соединений формулы I, также эффективны в качестве терапевтических средств для лечения или предупреждения расстройств, опосредованных цитокинами, таких как воспаление у пациента, предпочтительно у человека. В одном из вариантов осуществления соединения или композиции по настоящему изобретению особенно полезны для лечения или предотвращения заболевания, выбранного из хронического или острого воспаления, хронического воспалительного артрита, ревматоидного артрита, псориаза, COPD, воспалительных заболеваний кишечника, септического шока, болезни Крона, язвенного колита, множественного склероза и астмы.

Соединения по изобретению, их соответствующие соли и фармацевтически приемлемые композиции являются терапевтическими кандидатами для лечения связанных с мозгом расстройств, которые включают, но без ограничения, аутизм, синдром хрупкой X-хромосомы, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера. Лечение осуществляют путем введения субъекту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы I, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемой композиции соединения формулы I или его соли.

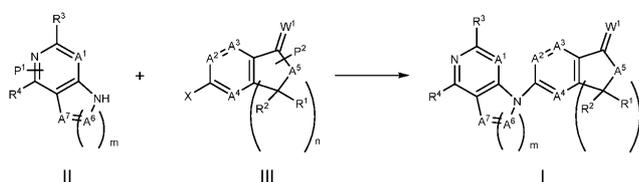
Настоящее изобретение также обеспечивает применение соединений или фармацевтически приемлемой лекарственной композиции соединений по изобретению в качестве ингибиторов активности Mnk. Такого ингибирования достигают путем приведения в контакт экспрессирующей Mnk клетки с соединением или фармацевтически приемлемым составом, для снижения или ингибирования активности Mnk, обеспечивая терапевтическую эффективность в отношении Mnk зависимого состояния у млекопитающего, нуждающегося в этом.

Терапевтически эффективные дозы соединения, соответствующего формуле I, или композиции соединения формулы I будут обычно варьироваться примерно от 1 до 2000 мг/день, примерно от 10 до примерно 1000 мг/день, примерно от 10 до примерно 500 мг/день, примерно от 10 до примерно 250 мг/день, примерно от 10 до примерно 100 мг/день, или примерно от 10 до примерно 50 мг/день. Терапевтически эффективные дозы могут быть введены в разовой или множественных дозах. Однако следует понимать, что конкретные дозы соединений настоящего изобретения для какого-либо конкретного пациента будут зависеть от целого ряда факторов, таких как возраст, пол, масса тела, общее состояние здоровья, питание, индивидуальная реакция пациента, подвергаемого лечению, время введения, тяжесть забо-

лечения, подвергаемого лечению, активность конкретно применяемого соединения, дозированная форма, способ применения и сопутствующие лекарственные средства. Терапевтически эффективное количество для данной ситуации будет определяться готовностью обычных экспериментов и находится в пределах компетенции и суждения обычного клинициста или лечащего врача. В любом случае, соединение или композицию будут вводить в дозах и способом, который даст возможность доставки терапевтически эффективного количества для данного состояния пациенту.

### Общие синтетические способы

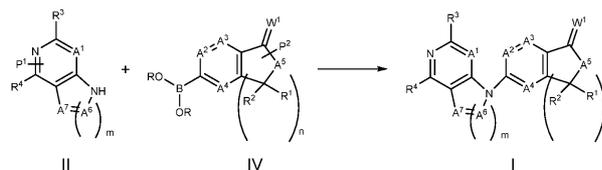
Способ 1:



Образование соединения I осуществляют путем взаимодействия соединения II (P<sup>1</sup> представляет собой необязательную защитную группу) с соединением III (X представляет собой уходящую группу, такую как галоген, -OTf, -OTs или -OMs, и P<sup>2</sup> представляет собой необязательную защитную группу) в условиях реакции Бухвальд-Хартвига (таких как палладиевый катализатор, лиганд, основание, растворитель и нагревание), с последующим удалением защиты и/или дальнейшей обработкой функциональных групп, при необходимости.

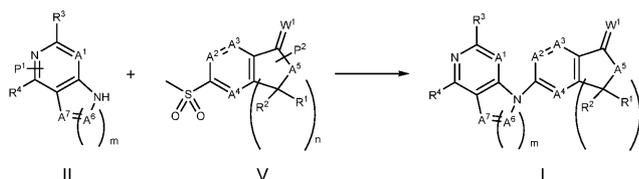
Альтернативно, сочетание соединения II (P<sup>1</sup> представляет собой необязательную защитную группу) и соединения III (X представляет собой уходящую группу, такую как галоген, -OTf, OTs или -OMs, и P<sup>2</sup> представляет собой необязательную защитную группу) осуществляют также в условиях медь опосредованной реакции типа Ульмана (таких как йодид меди(II), основание, растворитель, нагревание), с последующим удалением защиты и/или дальнейшей обработкой функциональных групп, при необходимости.

Способ 2:



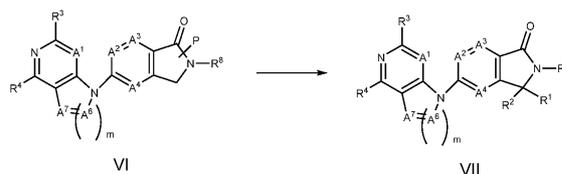
Образование соединения I осуществляют также путем взаимодействия соединения II (P<sup>1</sup> представляет собой необязательную защитную группу) с соединением IV (R представляет собой водород или алкильную группу, и P<sup>2</sup> представляет собой необязательную защитную группу) в условиях реакции Чан-Лама (таких как ацетат меди(II), кислород, основание, растворитель, нагревание), с последующим удалением защиты и/или дальнейшей обработкой функциональных групп, при необходимости.

Способ 3:



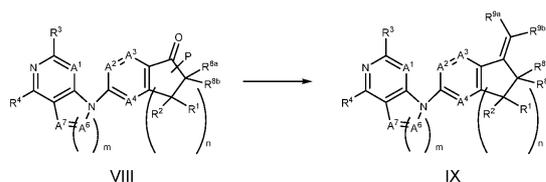
Дополнительно, образование соединения I осуществляют также путем взаимодействия соединения II (P<sup>1</sup> представляет собой необязательную защитную группу) с соединением V (P<sup>2</sup> представляет собой необязательную защитную группу) в условиях обычного нуклеофильного ароматического замещения (таких как растворитель, нагревание), с последующим удалением защиты и/или дальнейшей обработкой функциональных групп, при необходимости.

Способ 4:



Образование промежуточного соединения VII осуществляют, подвергая соединение VI (когда P представляет собой необязательную защитную группу) алкилгалогенированию в основных условиях (таких как гидрид натрия в тетрагидрофуране), с последующим удалением защиты и/или дальнейшей обработкой функциональных групп, при необходимости.

Способ 5:

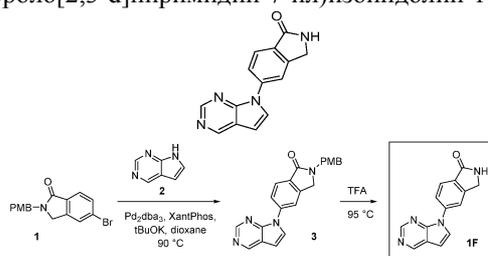


Образование соединения IX осуществляют, подвергая соединение VIII (когда Р представляет собой необязательную защитную группу) олефинизации в условиях реакции Виттига (таких как  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}$ , растворитель и нагревание), с последующим удалением защиты и/или дальнейшей обработкой функциональных групп, при необходимости.

### Синтез соединений формулы I

Следующие примеры предоставлены для иллюстративных целей, но не для ограничения.

Пример 1. Синтез 5-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 1F)



Синтез 2-(4-метоксибензил)-5-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (3)

Методика А:

К раствору 5-бром-2-(4-метоксибензил)изоиндолин-1-она (1, 0,5 г, 1,5 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 7Н-пирроло [2,3-*d*]пиримидин (2, 0,27 г, 2,25 ммоль) и трет-бутоксид калия (0,51 г, 4,52 ммоль) с последующим добавлением XantPhos (0,087 г, 0,15 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин. Затем добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,14 г, 0,15 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C и выдерживали при этой температуре в течение 12 ч.

После нагревания реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрированную реакционную смесь экстрагировали в этилацетат. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Объединенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 5% метанола в дихлорметане в качестве элюента, с получением, таким образом, 2-(4-метоксибензил)-5-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (3). Выход: 0,21 г, 38%; МС (ESI)  $m/z$  371[M+1]<sup>+</sup>.

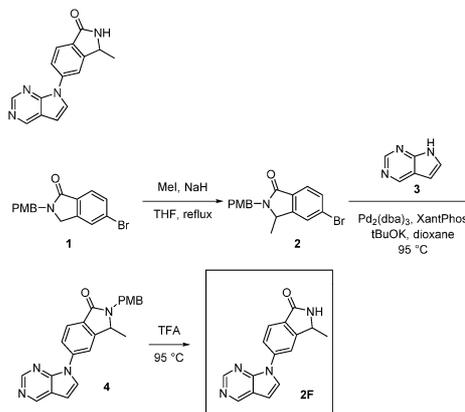
Синтез 5-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 1F)

Методика В:

Раствор 2-(4-метоксибензил)-5-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (3, 0,21 г, 0,55 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10 мл) нагревали при 95°C в течение 12 ч. После нагревания реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Полученный таким образом остаток фильтровали, промывали водой и затем гексаном и диэтиловым эфиром. Твердое вещество сушили, с получением 5-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 1F). Выход: 0,08 г, 58%; МС (ESI)  $m/z$  251[M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,16 (с, 1Н), 8,92 (с, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,21-8,11 (м, 2Н), 8,04 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,85 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 6,94 (д, J=3,8 Гц, 1Н), 4,49 (с, 2Н).

Пример 2. Синтез 3-метил-5-(7Н-пирроло [2,3-*d*]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 2F)



## Синтез 5-бром-2-(4-метоксибензил)-3-метилизоиндолин-1-она (2)

К перемешиваемому раствору 5-бром-2-(4-метоксибензил)изоиндолин-1-она (1, 1 г, 3 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C небольшими порциями добавляли гидрид натрия (0,14 г, 3,62 ммоль). Полученной в результате реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 10 мин. Затем добавляли йодометан (0,64 г, 4,51 ммоль), и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, затем гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 20% этилацетата в гексане в качестве элюента, с получением 5-бром-2-(4-метоксибензил)-3-метилизоиндолин-1-она (2). Выход: 0,3 г, 29%; МС (ESI)  $m/z$  347[M+1]<sup>+</sup>.

## Синтез 2-(4-метоксибензил)-3-метил-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (4)

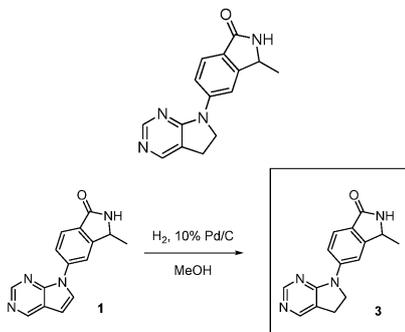
Синтез промежуточного соединения 4 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике А. Выход: 0,1 г, 45%; МС (ESI)  $m/z$  385[M+1]<sup>+</sup>.

## Синтез 3-метил-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 2F)

Синтез соединения 2F осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике В. Выход: 0,05 г, 74%; МС (ESI)  $m/z$  265[M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,16 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,15 (д, J=3,8 Гц, 2H), 8,07 (д, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,94 (д, J=3,8 Гц, 1H), 4,73 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 1,44 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 3. Синтез 3-метил-5-(5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7(6Н)-ил)изоиндолин-1-она (соединение 3)

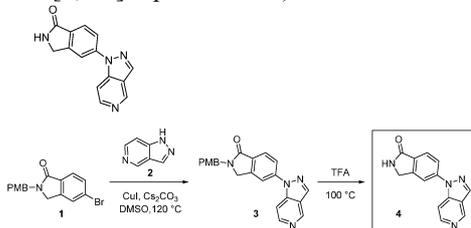


## Синтез 3-метил-5-(5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7(6Н)-ил)изоиндолин-1-она (соединение 3)

К раствору 3-метил-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (1, 0,07 г, 0,26 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 10% палладий на углеводе (70 мг). Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 48 ч, затем фильтровали через целит и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией, с получением 3-метил-5-(5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7(6Н)-ил)изоиндолин-1-она (соединение 3). Выход: 0,017 г, 25%; МС (ESI)  $m/z$  267[M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,57 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,24 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,09-8,01 (м, 2H), 7,65 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,63 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,21-4,17 (м, 2H), 3,20 (т, J=8,7 Гц, 2H), 1,38 (д, J=6, 6 Гц, 3H).

## Пример 4. Синтез 5-(1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)изоиндолин-1-она (соединение 4)



## Синтез 2-(4-метоксибензил)-5-(1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)изоиндолин-1-она (3)

К раствору 5-бром-2-(4-метоксибензил)изоиндолин-1-она (1, 0,25 г, 2,09 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) добавляли 1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин (2, 0,84 г, 2,51 ммоль) и йодид меди(II) (0,08 г, 0,42 ммоль) с последующим добавлением карбоната цезия (1,35 г, 4,18 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 20 ч, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 10% метанола в дихлорметане в качестве элюента, с получением 2-(4-метоксибензил)-5-(1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)изоиндолин-1-она (3). Выход: 0,5 г, 64%; МС (ESI)  $m/z$  371[M+1]<sup>+</sup>.

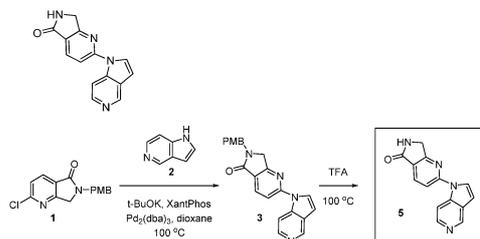
## Синтез 5-(1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)изоиндолин-1-она (соединение 4)

Синтез соединения 4 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике В. Выход:

0,05 г, 15%; МС (ESI)  $m/z$  251 $[M+1]^+$ ;

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,26 (с, 1H), 8,68 (д,  $J=3,6$  Гц, 2H), 8,54 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 8,07-8,02 (м, 1H), 8,00-7,84 (м, 3H), 4,50 (с, 2H).

Пример 5. Синтез 2-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-б]пиридин-5-она (соединение 5)



Синтез 6-(4-метоксибензил)-2-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-б]пиридин-5-она (3)

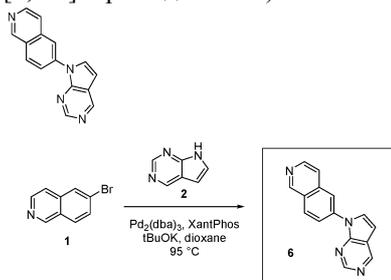
Синтез промежуточного соединения 3 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике А. Выход: 0,15 г, 23%; МС (ESI)  $m/z$  371,05 $[M+1]^+$ .

Синтез 2-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-б]пиридин-5-она (соединение 5)

Синтез соединения 5 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике В. Выход: 0,028 г, 27%; МС (ESI)  $m/z$  251 $[M+1]^+$ ;

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,95 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,47-8,37 (м, 2H), 8,26 (дд,  $J=6,1, 2,4$  Гц, 2H), 7,93 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,98 (д,  $J=3,5$  Гц, 1H), 4,55 (с, 2H).

Пример 6. Синтез 6-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изохинолина (соединение 6)

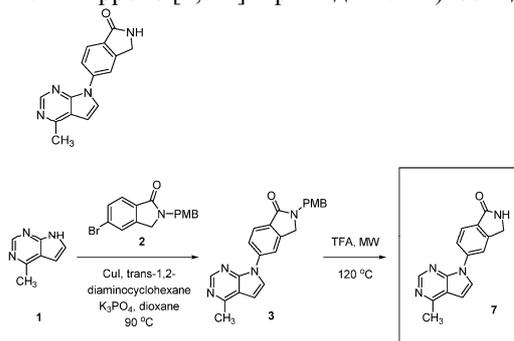


Синтез 6-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изохинолина (соединение 6)

Синтез соединения 6 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике А. Выход: 0,042 г, 13%; МС (ESI)  $m/z$  247 $[M+1]^+$ ;

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,39 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,60-8,50 (м, 2H), 8,39-8,22 (м, 3H), 7,93 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H).

Пример 7. Синтез 5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 7)



Синтез 2-(4-метоксибензил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (3)

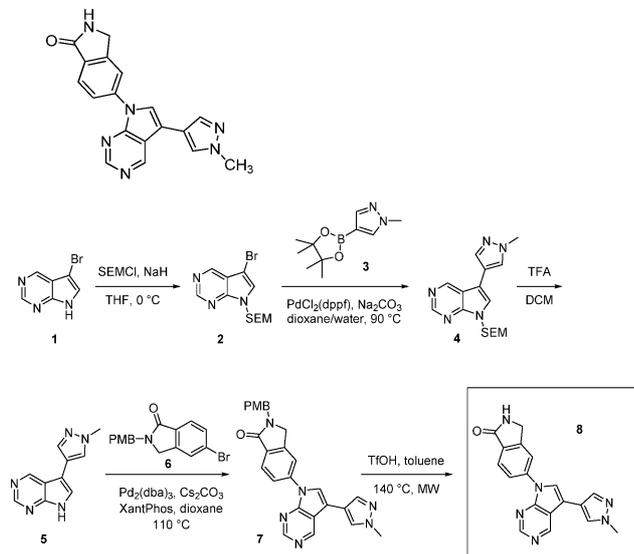
Методика С: Раствор 4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (1, 0,4 г, 3,0 ммоль), 5-бром-2-(4-метоксибензил)изоиндолин-1-она (2, 1,0 г, 4,5 ммоль) и фосфата калия (1,91 г, 9,0 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Добавляли йодид меди(II) (0,28 г, 1,5 ммоль) и транс-1,2-диаминоциклогексан (0,17 г, 1,5 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 90°C в течение 16 ч. Реакционный процесс мониторили при помощи ТСХ. После завершения, растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 2-(4-метоксибензил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (3) в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,55 г, 47%; МС (ESI)  $m/z$  385,12 $[M+1]^+$ .

Синтез 5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 7)

Синтез соединения 7 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике В. Белое твердое вещество; выход: 0,058 г, 21%; МС (ESI)  $m/z$  265,07  $[M+1]^+$ ;

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,76 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,07 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 8,03 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,84 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 2,73 (с, 3H).

Пример 8. Синтез 5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 8)



Синтез 5-бром-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (2)

К раствору 5-бром-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (1, 0,9 г, 4,54 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (0,27 г, 6,81 ммоль, 60% в гексане). Реакционной смеси давали перемешиваться при 0°C в течение 20 мин. Затем добавляли простой хлорметил 2-триметилсилилэтиловый эфир (0,9 г, 5,44 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 30 мин и затем гасили добавлением воды. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 5% метанола в дихлорметане, с получением 5-бром-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (2).

Выход: 1,3 г, 86%; МС (ESI)  $m/z$  328 $[M+1]^+$ .

Синтез 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (4)

Методика D:

К раствору 5-бром-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (2, 0,5 г, 1,51 ммоль) в 1,4-диоксане и воде (15 мл, 4:1) добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (3, 0,41 г, 1,97 ммоль) и карбонат натрия (0,48 г, 4,53 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, затем добавляли [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (0,18 г, 0,22 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. После нагревания реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 5% метанола в дихлорметане в качестве элюента, с получением 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (4). Выход: 0,7 г, 70%; МС (ESI)  $m/z$  330 $[M+1]^+$ .

Синтез 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (5)

К раствору 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (4, 0,7 г, 2,12 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли охлажденную трифторуксусную кислоту (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали и давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток разбавляли ацетонитрилом и водным аммиаком и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После перемешивания, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на нейтральном силикагеле (100-200 меш) с использованием 5% метанола в дихлорметане в качестве элюента, с получением 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (5). Выход: 0,42 г, 98%.

Синтез 2-(4-метоксибензил)-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (7)

Синтез промежуточного соединения 7 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике А. Выход: 0,3 г, 33%; МС (ESI)  $m/z$  451 $[M+1]^+$ .

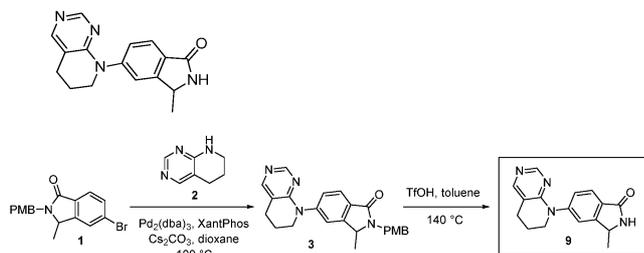
Синтез 5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 8)

Методика Е:

К раствору 2-(4-метоксибензил)-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (7, 0,05 г, 0,11 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли трифлатную кислоту (0,2 мл, 0,44 ммоль) при комнатной температуре, и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 140°C в течение 15 мин. После нагревания реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и нейтрализовали с использованием насыщенного раствора бикарбоната натрия. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали дихлорметаном, затем пентаном, метанолом и диэтиловым эфиром. Промытый остаток сушили, с получением 5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 8). Выход: 0,03 г, 14%; МС (ESI)  $m/z$  331[M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,51 (с, 1Н), 9,03 (с, 1Н), 8,70 (с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 8,12-8,02 (м, 2Н), 7,89 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 4,50 (с, 2Н), 3,93 (с, 3Н).

Пример 9. Синтез 5-(6,7-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-8(5Н)-ил)-3-метилизоиндолин-1-она (соединение 9)



Синтез 5-(6,7-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-8(5Н)-ил)-2-(4-метоксибензил)-3-метилизоиндолин-1-она (3)

Синтез промежуточного соединения 3 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике А. Выход: 0,18 г, 51%; МС (ESI)  $m/z$  401[M+1]<sup>+</sup>.

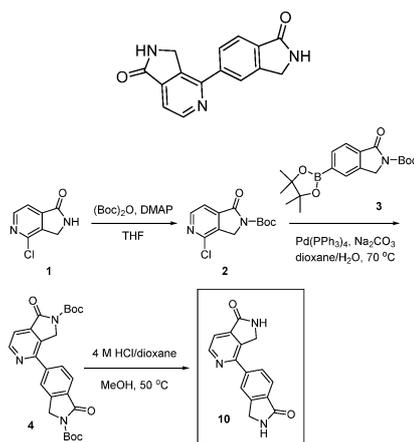
Синтез 5-(6,7-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-8(5Н)-ил)-3-метилизоиндолин-1-она (соединение 9)

Синтез соединения 9 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике Е.

Выход: 0,03 г, 43%; МС (ESI)  $m/z$  281[M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,27 (с, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 7,83 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,59 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,49 (дд, J=8,1, 1,8 Гц, 1Н), 4,88 (т, J=2,5 Гц, 1Н), 3,95-3,91 (м, 2Н), 2,91 (т, J=6,0 Гц, 2Н), 2,16 (м, 2Н), 1,49 (д, J=6,7 Гц, 3Н), 1,31 (д, J=14,1 Гц, 1Н).

Пример 10. Синтез 4-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (соединение 10)



Синтез трет-бутил 4-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2-карбоксилата (2)

К раствору 4-хлор-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (1, 150 мг, 0,89 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли 4-(диметиламино)пиридин (11 мг, 0,09 ммоль) и ди-tert-бутилдикрбонат (194 мг, 0,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Образовавшуюся в результате смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан=0-20%), с получением трет-бутил 4-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2-карбоксилата (2) в виде не совсем белого твердого вещества. Выход: 186 мг, 78%.

Синтез трет-бутил 4-(2-(tert-бутоксикарбонил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-пирроло [3,4-с]пиридин-2-карбоксилата (4)

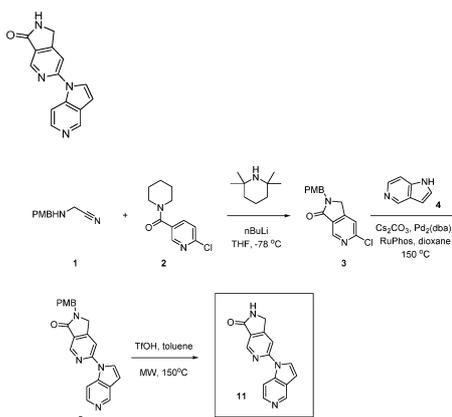
Синтез промежуточного соединения 4 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике D. Выход: 58 мг, 26%.

Синтез 4-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (соединение 10)

К суспензии трет-бутил 4-(2-(трет-бутоксикарбонил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2-карбоксилата (4, 39 мг, 0,08 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли 4М раствор хлористого водорода в диоксане (4 мл, 16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин и затем при 50°C в течение 30 мин. После охлаждения, смесь концентрировали и растирали с этилацетатом, с получением 4-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (соединение 10). Выход: 15 мг, 59%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,20 (с, 1Н), 8,88 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 8,70 (с, 1Н), 8,14 (д, J=0,6 Гц, 1Н), 8,06 (дд, J=1,5, 7,5 Гц, 1Н), 7,81 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,73 (д, J=4,5 Гц, 1Н), 4,79 (с, 2Н), 4,47 (с, 2Н).

Пример 11. Синтез 6-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-3(2Н)-она (соединение 11)



Синтез 6-хлор-2-(4-метоксибензил)-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-3(2Н)-она (3)

К перемешиваемому раствору 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (10

г, 71,2 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли н-бутиллитий (44 мл, 71,2 ммоль) при -78°C. К этому раствору добавляли 2-((4-метоксибензил)амино)ацетонитрил (1, 4 г, 17,8 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) с последующим добавлением (6-хлорпиридин-3-ил)(пиперидин-1-ил)метанона (2, 3,76 г, 21,38 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при -78°C. Перемешивание реакционной смеси продолжали при -78°C в течение 7 ч. Процесс реакции мониторили при помощи ТСХ. После завершения расходования исходных веществ, реакцию гасили добавлением раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении до неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией, с получением 6-хлор-2-(4-метоксибензил)-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-3(2Н)-она (3). Выход: 1,2 г, 23%; МС (ESI) m/z 289[M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 2-(4-метоксибензил)-6-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-3(2Н)-она (5)

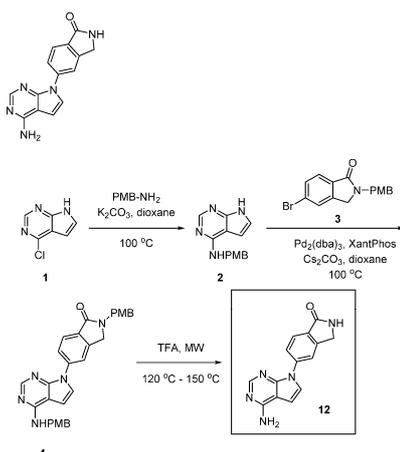
Синтез промежуточного соединения 5 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике А. Выход: 0,31 г, 34%; МС (ESI) m/z 372 [M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 6-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-3(2Н)-она (соединение 11)

Синтез соединения 11 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике Е. Выход: 0,045 г, 26%; МС (ESI) m/z 251[M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,96 (с, 1Н), 8,89 (с, 1Н), 8,78 (с, 1Н), 8,40 (с, 2Н), 8,23 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 8,09 (с, 1Н), 6,98 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 4,56 (с, 2Н).

Пример 12. Синтез 5-(4-амино-7Н-пирроло [2 ,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 12)



#### Синтез N-(4-метоксибензил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (2)

Смесь 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (1, 2,0 г, 13,07 ммоль), 4-метоксибензиламина (3,6 г, 26,14 ммоль) и карбоната калия (5,42 г, 39,21 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) кипятили с обратным холодильником при 100° в течение 16 ч. Реакционный процесс мониторили при помощи ТСХ. После завершения, растворитель удаляли при пониженном давлении, реакцию смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой снова промывали насыщенным раствором соли, отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток окончательно промывали пентаном, с получением N-(4-метоксибензил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (2) в виде не совсем белого твердого вещества. Выход: 0,82 г, 25%; МС (ESI) m/z 254, 99 [M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,49 (с, 1Н), 8,09 (с, 1Н), 7,85 (т, J=6,0 Гц, 1Н), 7,27 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,06 (с, 1Н), 6,87 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 6,57 (с, 1Н), 4,63 (д, J=6,0 Гц, 2Н), 3,71 (с, 3Н).

Синтез 2-(4-метоксибензил)-5-(4-((4-метоксибензил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (4)

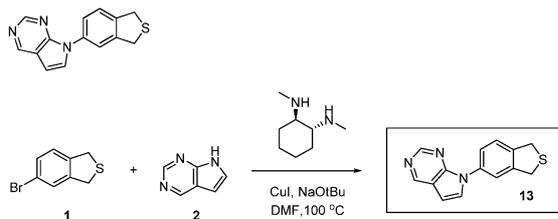
Синтез промежуточного соединения 4 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике А. Не совсем белое твердое вещество; выход: 0,63 г, 40%; МС (ESI) m/z 506,35[M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 12)

Синтез соединения 12 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике В. Не совсем белое твердое вещество; выход: 0,07 г, 24%; МС (ESI) m/z 266, 07 [M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,61 (с, 1Н), 8,15 (с, 2Н), 7,99 (с, 1Н), 7,79 (с, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 7,21 (с, 2Н), 6,82 (с, 1Н), 4,45 (с, 2Н).

Пример 13. Синтез 7-(1,3-дигидробензо[с]тиофен-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (соединение 13)

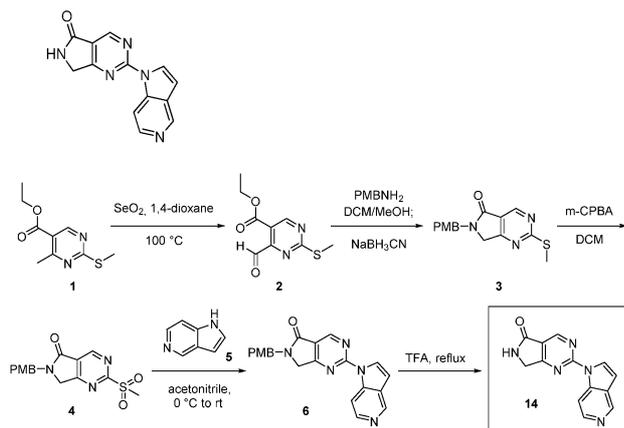


#### Синтез 7-(1,3-дигидробензо[с]тиофен-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (соединение 13)

К раствору 5-бром-1,3-дигидробензо[с]тиофена (1, 0,18 г, 0,81 ммоль) в диметилформамиде (3,5 мл) добавляли 1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (2, 0,14 г, 1,22 ммоль) и трет-бутоксид натрия (0,12 г, 1,2 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин. Затем добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан 1,2-диамин (0,064 г, 0,4 ммоль) и йодид меди(II) (0,030 г, 0,16 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 100°С в течение 16 ч. После нагревания реакцию смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 2% метанола в дихлорметане в качестве элюента, с получением 7-(1,3-дигидробензо[с]тиофен-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (соединение 13). Выход: 0,029 г, 12%; МС (ESI) m/z 254[M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,13 (с, 1Н), 8,87 (с, 1Н), 8,03 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 7,84 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,74 (дд, J=8,3, 2,1 Гц, 1Н), 7,50 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 6,88 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 4,34-4,26 (м, 4Н).

Пример 14. Синтез 2-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-д]пиримидин-5-она (соединение 14)



Синтез этил 4-формил-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата (2)

К перемешиваемому раствору этил 4-метил-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата (1, 2,6 г, 12,24 ммоль) в 1,4-диоксане (65 мл) добавляли диоксид селена (2,71 г, 24,49 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 24 ч и реакционный процесс мониторили при помощи ТСХ. После завершения реакции смесь охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением этил 4-формил-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата (2). Выход: 2,5 г, 90%; МС (ESI)  $m/z$  227[M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 6-(4-метоксибензил)-2-(метилтио)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-д]пиримидин-5-она (3)

К раствору этил 4-формил-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата (2, 2,5 г, 11,04 ммоль) в метаноле (25 мл) и дихлорметане (25 мл) по каплям добавляли раствор 4-метоксибензиламина (1,51 г, 11,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли цианоборогидрид натрия (1,73 г, 27,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 24 ч. Реакционный процесс мониторили при помощи ТСХ. После завершения расходования исходных веществ реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой и полученное соединение экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, с получением 6-(4-метоксибензил)-2-(метилтио)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-д]пиримидин-5-она (3). Выход: 1,6 г, 48%; МС (ESI)  $m/z$  302[M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 6-(4-метоксибензил)-2-(метилсульфонил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-д]пиримидин-5-она (4)

К раствору 6-(4-метоксибензил)-2-(метилтио)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-д]пиримидин-5-она (3, 1,6 г, 5,30 ммоль) в дихлорметане (160 мл) при 0°C небольшими порциями добавляли м-хлорпербензойную кислоту (2,74 г, 15,92 ммоль) в течение периода 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный процесс мониторили при помощи ТСХ. После завершения расходования исходных веществ, реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Образовавшийся остаток очищали повторным промыванием простым эфиром и пентаном, что давало 6-(4-метоксибензил)-2-(метилсульфонил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-д]пиримидин-5-он (4). Выход: 0,45 г, 26%; МС

(ESI)  $m/z$  334[M+1]<sup>+</sup>.

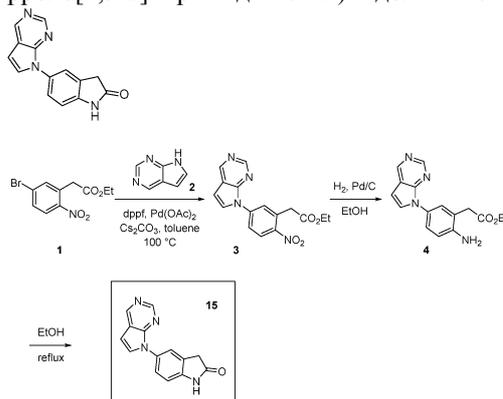
Синтез 6-(4-метоксибензил)-2-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-д]пиримидин-5-она (6)

К раствору 6-(4-метоксибензил)-2-(метилсульфонил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-д]пиримидин-5-она (4, 0,2 г, 0,60 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли при 0°C 1Н-пирроло[3,2-с]пиридин (5, 0,049 г, 0,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный процесс мониторили при помощи ТСХ. После завершения расходования исходных веществ, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией, с получением 6-(4-метоксибензил)-2-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-д]пиримидин-5-она (6). Выход: 0,1 г, 22%; МС (ESI)  $m/z$  372[M+1]<sup>+</sup>. Синтез соли муравьиной кислоты 2-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-д]пиримидин-5-она (соединение 14)

Синтез соединения 14 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике В. Выход: 0,009 г, 13%; МС (ESI)  $m/z$  252, 10 [M+1]<sup>+</sup>;

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  9,18 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,65 (д,  $J=5$ , 8 Гц, 1H), 8,51-8,36 (м, 1H), 7,00 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 2,67-2,51 (м, 1H).

Пример 15. Синтез 5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)индолин-2-она (соединение 15)



Синтез этил 2-(2-нитро-5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)фенил)ацетата (3)

Синтез промежуточного соединения 3 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике А. Выход: 0,4 г, 35%.

Синтез этил 2-(2-амино-5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)фенил)ацетата (4)

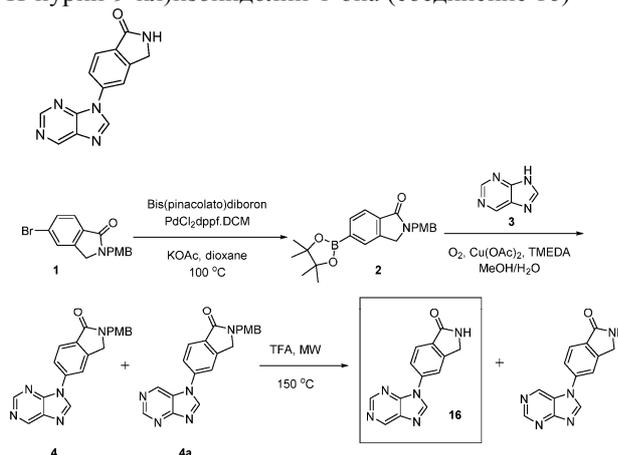
К раствору этил 2-(2-нитро-5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)фенил)ацетата (3, 0,35 г, 1,07 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляли 10% палладий на углеводе (150 мг) и реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через рыхлый слой целита, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, с получением этил 2-(2-амино-5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)фенил)ацетата (4). Выход: 0,38 г, неочищенный.

Синтез 5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)индолин-2-она (соединение 15)

Раствор этил 2-(2-амино-5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)фенил)ацетата (4, 0,35 г, 1,18 ммоль) в этаноле (20 мл) подвергали кипячению с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на нейтральном силикагеле с использованием 5% метанола в дихлорметане в качестве элюента, с получением 5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)индолин-2-она (соединение 15). Полученное соединение лиофилизировали для удаления отловленного метанола, и растирали с диэтиловым эфиром для удаления неполярных примесей. Выход: 0,058 г, 17%. МС (ESI)  $m/z$  251 $[M+1]^+$ ;

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  10,56 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,92 (д,  $J=3,9$  Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,58 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,97 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,89-6,80 (м, 1H), 3,60 (с, 2H).

Пример 16. Синтез 5-(9H-пурин-9-ил)изоиндолин-1-она (соединение 16)



Синтез 2-(4-метоксибензил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-она (2)

Смесь 5-бром-2-(4-метоксибензил)изоиндолин-1-она (1, 1,0 г, 3,02 ммоль), бис(пинаколато)диборона (0,84 г, 3,32 ммоль) и ацетата калия (0,74 г, 7,55 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали аргоном при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,22 г, 0,30 ммоль) в атмосфере азота и реакционную смесь продували еще в течение 10 мин. Реакционную смесь подвергали кипячению с обратным холодильником при 100°C в течение 18 ч. Реакционный процесс мониторили при помощи ТСХ. После завершения реакцию массу фильтровали через целит и слой целита промывали этилацетатом. Объемный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении.

нии, с получением 2-(4-метоксибензил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-она (2) в виде черного твердого вещества. Выход: 1,2 г, неочищенный; МС (ESI)  $m/z$  380,27[M+1]<sup>+</sup>.

Синтез смеси 2-(4-метоксибензил)-5-(9Н-пурин-9-ил)изоиндолин-1-она (4) и 2-(4-метоксибензил)-5-(7Н-пурин-7-ил)изоиндолин-1-она (4а)

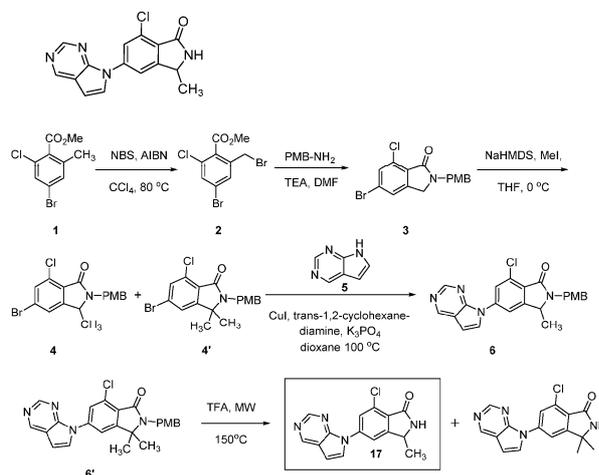
Перемешиваемый раствор 2-(4-метоксибензил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-она (2, 1,26 г, 3,34 ммоль), 9Н-пурина (3, 0,2 г, 1,67 ммоль) и тетраметилэтилендиамина (0,39 г, 3,34 ммоль) в метаноле (30 мл) и воде (5 мл) дегазировали кислородом в течение 10 мин. Затем добавляли ацетат меди(II) (0,31 г, 1,67 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере кислорода. Реакционный процесс мониторили при помощи ТСХ. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием 5% метанола в дихлорметане, с получением смеси 2-(4-метоксибензил)-5-(9Н-пурин-9-ил)изоиндолин-1-она (4) и 2-(4-метоксибензил)-5-(7Н-пурин-7-ил)изоиндолин-1-она (4а) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 0,46 мг, 36%; МС (ESI)  $m/z$  372,05 и 372,09[M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 5-(9Н-пурин-9-ил)изоиндолин-1-она (соединение 16)

Синтез соединения 16 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике В. Белое твердое вещество; выход: 0,075 г, 52%; МС (ESI)  $m/z$  252,03[M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,33 (с, 1Н), 9,14 (с, 1Н), 9,06 (с, 1Н), 8,77 (с, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 8,08 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,91 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 4,51 (с, 2Н).

Пример 17. Синтез 7-хлор-3-метил-5-(7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 17)



Синтез метил 4-бром-2-(бромметил)-6-хлорбензоата (2)

К раствору метил 4-бром-2-хлор-6-метилбензоата (1, 2,0 г, 7,6 ммоль) в тетрахлориде углерода (20 мл) добавляли N-бромсукцинимид (1,6 г, 9,1 ммоль) и 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (0,25 г, 1,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч и реакционный процесс мониторили при помощи ТСХ. После завершения растворитель разбавляли дихлорметаном, и органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли. После отделения органический слой сушили с использованием сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении, с получением метил 4-бром-2-(бромметил)-6-хлорбензоата (2) в виде вязкой желтой жидкости. Выход: 3,9 г, неочищенный.

Синтез 5-бром-7-хлор-2-(4-метоксибензил)изоиндолин-1-она (3)

К раствору метил 4-бром-2-(бромметил)-6-хлорбензоата (2, 3,0 г, 8,8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (25 мл) добавляли 4-метоксибензиламин (1,8 г, 13,0 ммоль) и триэтиламин (2,67 г, 26,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и реакционный процесс мониторили при помощи ТСХ. После завершения реакционную массу гасили добавлением воды и требуемое соединение дважды экстрагировали из неочищенной реакционной массы этилацетатом. Объединенные органические слои промывали охлажденной водой и охлажденным насыщенным раствором соли. После отделения органический слой сушили с использованием сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием 10% этилацетата в гексане, что давало 5-бром-7-хлор-2-(4-метоксибензил)изоиндолин-1-он (3) в виде вязкой желтой жидкости. Выход: 1,6 г, 50%; МС (ESI)  $m/z$  365,97 [M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,77 (д, J=4,4 Гц, 2Н), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 6,91 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 4,61 (с, 2Н), 4,29 (с, 2Н), 3,73 (с, 3Н).

Синтез смеси 5-бром-7-хлор-2-(4-метоксибензил)-3-метилизоиндолин-1-она (4) и 5-бром-7-хлор-2-(4-метоксибензил)-3,3-диметилизоиндолин-1-она (4')

К раствору 5-бром-7-хлор-2-(4-метоксибензил)изоиндолин-1-она (3, 1,5 г, 4,1 ммоль) в сухом тетра-

гидрофуране (20 мл) при 0°C добавляли твердый бис (триметилсилил)амид натрия (0,89 г, 4,92 ммоль). Реакционную массу перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем добавляли йодометан (5,8 г, 41,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 3 ч. Реакционный процесс мониторили при помощи ТСХ. После расходования исходных веществ, реакционную смесь гасили добавлением воды и дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным ацетатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало смесь 5-бром-7-хлор-2-(4-метоксибензил)-3-метилизоиндолин-1-она (4) и 5-бром-7-хлор-2-(4-метоксибензил)-3,3-диметилизоиндолин-1-она (4') в виде вязкой желтой жидкости. Выход: 0,85 г, неочищенный; МС (ESI)  $m/z$  380,02[M+1]<sup>+</sup> and 394,04[M+1]<sup>+</sup>.

Синтез смеси 7-хлор-2-(4-метоксибензил)-3-метил-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (6) и 7-хлор-2-(4-метоксибензил)-3,3-диметил-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (6')

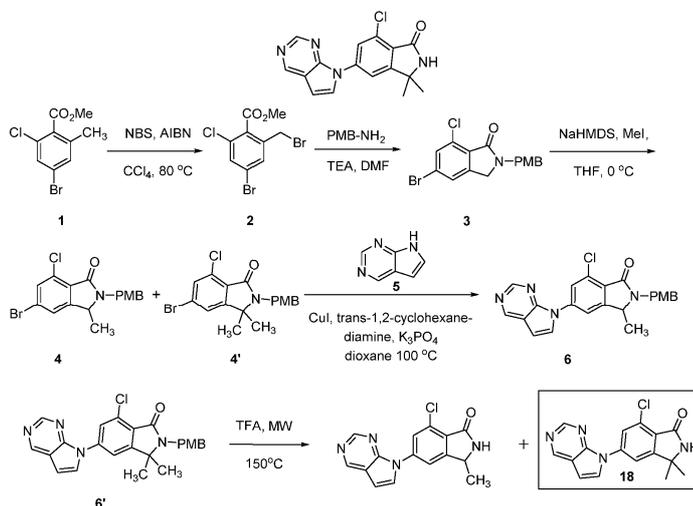
Синтез смеси соединений 6 и 6' осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике С. Коричневое твердое вещество; выход: 0,45 г, неочищенное; МС (ESI)  $m/z$  419,27[M+1]<sup>+</sup> и 433,28[M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 7-хлор-3-метил-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 17)

Синтез соединения 17 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике В. Выход: 0,057 г, 40%; МС (ESI)  $m/z$  299, 02 [M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (с, 1Н), 8,96 (с, 1Н), 8,87 (с, 1Н), 8,22 (д, J=4,0 Гц, 2Н), 8,18 (с, 1Н), 6,96 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 4,70 (м, 1Н), 1,43 (д, J=6,4 Гц, 3Н).

Пример 18. Синтез 7-хлор-3,3-диметил-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 18)

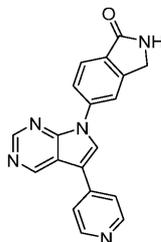


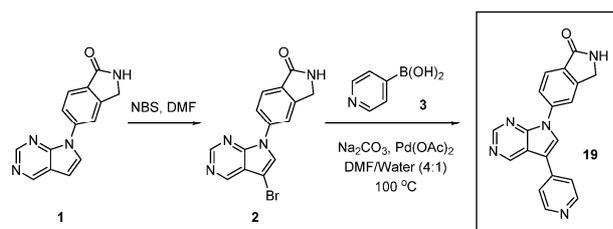
Синтез 7-хлор-3,3-диметил-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 18)

Синтез соединения 18 осуществляли, как описано выше в примере 17. Выход: 0,025 г, 17%; МС (ESI)  $m/z$  313, 02 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н

ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (с, 1Н), 8,96 (с, 1Н), 8,87 (с, 1Н), 8,26 (с, 1Н), 8,23 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 6,96 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 1,51 (с, 6Н).

Пример 19. Синтез 5-(5-(пиридин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 19)





Синтез 5-(5-бром-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (2)

К раствору 5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (1, 1,3 г, 5,17 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (15 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (1,04 г, 5,69 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный процесс мониторили при помощи ТСХ. После завершения, реакционную массу гасили добавлением воды и дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой затем отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, с получением 5-(5-бром-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (2) в виде не совсем белого твердого вещества. Выход: 0,85 г, 50%; МС (ESI) *m/z* 329, 01 [M+1]<sup>+</sup>;

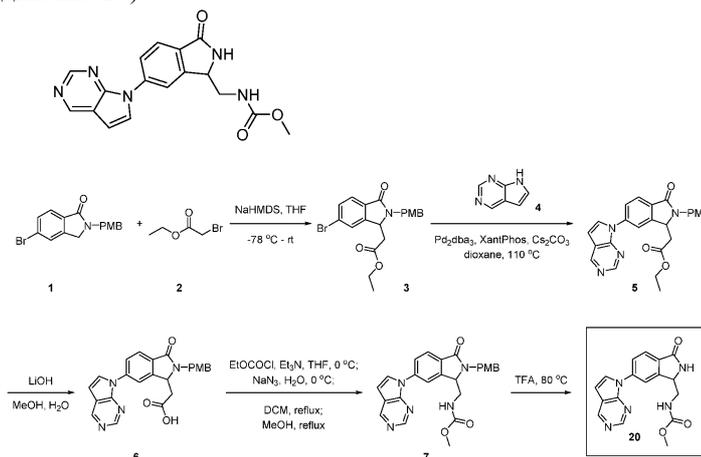
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,09 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H).

Синтез 5-(5-(пиридин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 19)

Синтез соединения 19 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике D. Не совсем белое твердое вещество; выход: 0,018 г, 12%; МС (ESI) *m/z* 328,06[M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,65 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,66 (д, J=5,6 Гц, 2H), 8,25 (с, 1H), 8,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,97 (д, J=5,6 Гц, 2H), 7,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H).

Пример 20. Синтез метил ((3-оксо-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-ил)метил)карбамата (соединение 20)



Синтез этил 2-(6-бром-2-(4-метоксибензил)-3-оксоизоиндолин-1-ил)ацетата (3)

К раствору 5-бром-2-(4-метоксибензил)изоиндолин-1-она (1, 1 г, 3,01 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) при -78 °C по каплям добавляли раствор бис(триметилсилил)амида натрия (552 мг, 3,01 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 15 мин с последующим добавлением по каплям этил 2-бромацетата (2, 503 мг, 3,01 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение дополнительных 20 мин, затем постепенно нагревали до комнатной температуры. Нагретую реакционную смесь затем выливали в частично насыщенный раствор хлорида аммония, и водный раствор экстрагировали этилацетатом. Этилацетатные слои объединяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексаны=0-10%), с получением этил 2-(6-бром-2-(4-метоксибензил)-3-оксоизоиндолин-1-ил)ацетата (3).

Выход: 572 мг, 45%; МС (ESI) *m/z* 418,3[M+1]<sup>+</sup>.

Синтез этил 2-(2-(4-метоксибензил)-3-оксо-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-ил)ацетата (5)

Смесь этил 2-(6-бром-2-(4-метоксибензил)-3-оксоизоиндолин-1-ил)ацетата (3, 439 мг, 1,05 ммоль), 7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (4, 125 мг, 1,05 ммоль), трис (дибензилиденацетон) дипалладия (0) (97 мг, 0,10 ммоль), XantPhos (61 мг, 0,10 ммоль) и карбоната цезия (752 мг, 2,31 ммоль) в 1,4-диоксане (25 mL) продували аргоном в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали частично насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и затем насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хро-

матографией (диоксид кремния, метанол/дихлорметан градиент от 0-5%), с получением этил 2-(2-(4-метоксибензил)-3-оксо-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-ил)ацетата (5). Выход: 333 мг, 70%; МС (ESI)  $m/z$  457,4[M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 2-(2-(4-метоксибензил)-3-оксо-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-ил)уксусной кислоты (6)

К раствору этил 2-(2-(4-метоксибензил)-3-оксо-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-ил)ацетата (4, 333 мг, 0,73 ммоль) в метаноле (10 мл) и воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (52 мг, 2,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем подкисляли до pH ~5 добавлением 1,25М хлористого водорода в этаноле. Образовавшуюся в результате смесь концентрировали, с получением 2-(2-(4-метоксибензил)-3-оксо-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-ил)уксусной кислоты (6). Выход: 314 мг, 100%; МС (ESI)  $m/z$  429,2[M+1]<sup>+</sup>.

Синтез метил ((2-(4-метоксибензил)-3-оксо-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-ил)метил)карбамата (7)

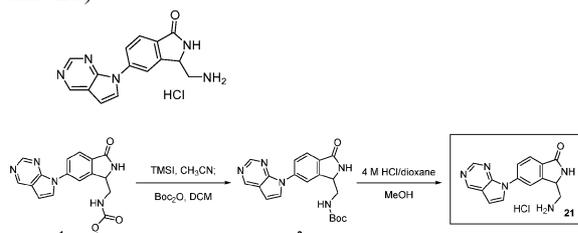
К суспензии 2-(2-(4-метоксибензил)-3-оксо-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-ил)уксусной кислоты (6, 312 мг, 0,73 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,41 мл, 2,92 ммоль) и этилхлорформиат (119 мг, 1,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли раствор азид натрия (95 мг, 1,46 ммоль) в воде (2 мл). После перемешивания при 0°C в течение 5 мин реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и давали перемешиваться в течение дополнительных 2 ч. Образовавшуюся в результате смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Отделенные органические слои промывали частично насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и насыщенным раствором соли. Затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный таким образом остаток растворяли в дихлорметане (15 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением метанола (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение дополнительного 1 ч. Образовавшуюся в результате смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (диоксид кремния, метанол/дихлорметан=0-5%), с получением метил ((2-(4-метоксибензил)-3-оксо-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-ил)метил)карбамата (7). Выход: 181 мг, 54%; МС (ESI)  $m/z$  458,5[M+1]<sup>+</sup>.

Синтез метил ((3-оксо-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-1-ил)изоиндолин-1-ил)метил)карбамата (соединение 20)

Синтез соединения 20 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике В. Белое твердое вещество; выход: 34 мг, 42%; МС (ESI)  $m/z$  338,3[M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,42 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,31 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,07-7,98 (м, 2H), 7,25 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 3,72-3,50 (м, 5H).

Пример 21. Синтез гидрохлорида 3-(аминометил)-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 21)



Синтез трет-бутил((3-оксо-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-ил)метил)карбамата (2)

К раствору метил ((3-оксо-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-ил)метил)карбамата (1, 22 мг, 0,07 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли йодтриметилсилан (0,02 мл, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Образовавшуюся в результате смесь концентрировали и повторно растворяли в дихлорметане (5 мл) с последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (29 мг, 0,13 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (диоксид кремния, метанол/дихлорметан=0-10%), с получением трет-бутил((3-оксо-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-ил)метил)карбамата (2). Выход: 18 мг, 73%; МС (ESI)  $m/z$  380,2[M+1]<sup>+</sup>.

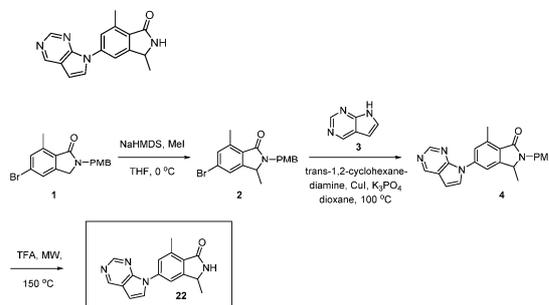
Синтез гидрохлорида 3-(аминометил)-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 21)

К раствору трет-бутил((3-оксо-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-ил)метил)карбамата (2, 18 мг, 0,05 ммоль) в метаноле (6 мл) добавляли 4М хлористый водород в диоксане (0,01 мл, 0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и образовавшуюся в результате смесь концентрировали и растирали с метанолом и простым эфиром, с получением гидрохлорида 3-(аминометил)-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 21) в

виде белого твердого вещества. Выход: 8 мг, 50%; МС (ESI)  $m/z$  280,4[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,50 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,39 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,27-8,26 (м, 1H), 8,17 (дд, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,33 (д, J=3,9 Гц, 1H), 5,18 (т, J=4,2 Гц, 1H), 3,70-3,51 (м, 2H).

Пример 22. Синтез 3,7-диметил-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 22)



Синтез 5-бром-2-(4-метоксибензил)-3,7-диметилизоиндолин-1-она (2)

К раствору 5-бром-2-(4-метоксибензил)-7-метилизоиндолин-1-она (1, 2,2 г, 6,3 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C добавляли твердый бис(триметилсилил)амид натрия (1,39 г, 7,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем добавляли йодометан (1,17 г, 8,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 4 ч. Реакционный процесс мониторили при помощи ТСХ. После расходования исходных веществ, реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом. После отделения органического слоя от водного слоя, образовавшееся вещество промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 5-бром-2-(4-метоксибензил)-3,7-диметилизоиндолин-1-она (2) в виде белого твердого вещества. Выход: 1,0 г, 44%; МС (ESI)  $m/z$  360,16[M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 2-(4-метоксибензил)-3,7-диметил-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (4)

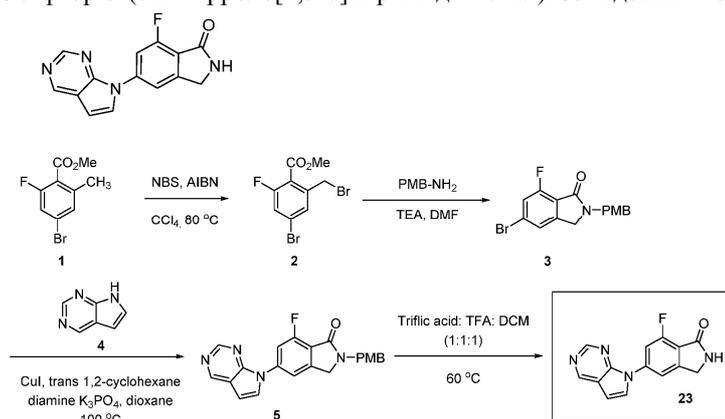
Синтез промежуточного соединения 4 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике С. Не совсем белое твердое вещество; выход: 0,41 г, 93%. МС (ESI)  $m/z$  399,24[M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 3,7-диметил-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 22)

Синтез соединения 22 осуществляли согласно общему протоколу, описанному в методике В. Не совсем белое твердое вещество; выход: 0,14 г, 57%. МС (ESI)  $m/z$  279,09[M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,150 (с, 1H), 8,916 (с, 1H), 8,639 (с, 1H), 8,110-8,119 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,937 (с, 1H), 7,791 (с, 1H), 6,915-6,924 (д, J=3,8 Гц, 1H), 4,67 (м, 1H), 2,685 (с, 3H), 1,397-1,414 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 23. Синтез 7-фтор-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 23)



Синтез метил 4-бром-2-(бромметил)-6-фторбензоата (2)

К раствору метил 4-бром-2-фтор-6-метилбензоата (1, 1,8 г, 7,31 ммоль) в тетрахлориде углерода (100 мл) добавляли N-бромсукцинимид (1,56 г, 8,78 ммоль) и 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (0,24 г, 1,46 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 18 ч и реакционный процесс мониторили при помощи ТСХ. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении с получением метил 4-бром-2-(бромметил)-6-фторбензоата (2) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 3,9 г, неочищенный;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,76 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 4,76 (с, 2H), 3,93 (с, 3H).

## Синтез 5-бром-7-фтор-2-(4-метоксибензил)изоиндолин-1-она (3)

Раствору метил 4-бром-2-(бромметил)-6-фторбензоата (2, 2,2 г, 6,79 ммоль), 4-метоксибензиламина (1,87 г, 13,58 ммоль) и триэтиламина (2,06 г, 20,37 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционный процесс мониторили при помощи ТСХ. После завершения, реакционную массу гасили добавлением воды, и водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный слой промывали охлажденной водой, затем охлажденным насыщенным раствором соли. Этилацетатный слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием 26% этилацетата в гексане, что давало 5-бром-7-фтор-2-(4-метоксибензил)изоиндолин-1-он (3) в виде желтого твердого вещества. Выход: 1,7 г, 72%; МС (ESI) *m/z* 350, 03 [M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,65 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,22 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,92 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,72 (с, 3H).

## Синтез 7-фтор-2-(4-метоксибензил)-5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (5)

Синтез промежуточного соединения 5 осуществляли согласно общему протоколу, описанному выше в методике С. Не совсем белое твердое вещество; выход: 0,28 г, 51%; МС (ESI) *m/z* 389, 19 [M+1]<sup>+</sup>;

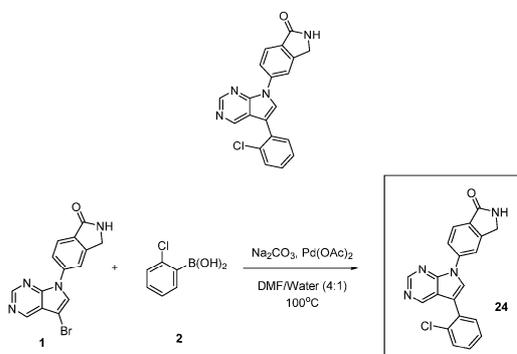
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,16 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,16 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,03 (д, J=10,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,95 (т, J=4,0 Гц, 2H), 6,92 (с, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,74 (с, 3H).

## Синтез 7-фтор-5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 23)

7-фтор-2-(4-метоксибензил)-5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-он (5, 0,27 г, 0,69 ммоль) растворяли в смеси трифторуксусной кислоты (5 мл), трифлатной кислоты (5 мл) и дихлорметана (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 час. Реакционный процесс мониторили при помощи ТСХ. После завершения, реакционную массу гасили добавлением воды и промывали этилацетатом. Образовавшийся водный слой подкисляли насыщенным водным бикарбонатом натрия и дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой снова промывали насыщенным раствором соли, отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием 2% метанола в дихлорметане, что давало 7-фтор-5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-он (соединение 23) в виде не совсем белого твердого вещества. Выход: 0,06 г, 32%; МС (ESI) *m/z* 269,05[M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,17 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,21 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,99 (д, J=11,2 Гц, 1H), 6,96 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H).

Пример 24. Синтез 5-(5-(2-хлорфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 24)

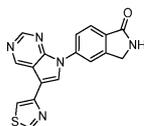


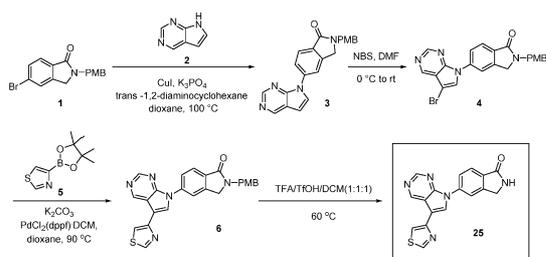
## Синтез 5-(5-(2-хлорфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 24)

Синтез соединения 24 осуществляли согласно общему протоколу, описанному выше в методике D. Белое твердое вещество; выход: 0,04 г, 18%; МС (ESI) *m/z* 361, 01 [M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,10 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,11 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (м, 2H), 4,51 (с, 2H).

Пример 25. Синтез 5-(5-(тиазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 25)





### Синтез 2-(4-метоксибензил)-5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (3)

Синтез промежуточного соединения 3 осуществляли согласно общему протоколу, описанному выше в методике С. Желтое твердое вещество. Выход: 3,0 г, 54%. МС (ESI)  $m/z$  371,2[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,15 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,12-8,10 (м, 2H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,92 (м, 3H), 4,69 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,73 (с, 3H).

### Синтез 5-(5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(4-метоксибензил)изоиндолин-1-она (4)

Небольшими порциями N-бромсукцинимид (1,15 г, 6,47 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(4-метоксибензил)-5-(1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (3, 2 г, 5,39 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием сульфата магния, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Неочищенный продукт затем очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием 2,5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Требуемые фракции концентрировали досуха в вакууме, с получением 5-(5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(4-метоксибензил)изоиндолин-1-она (4) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 1,2 г, 49%. МС (ESI)  $m/z$  451, 19 [M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,07 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,03 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,92 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 3,73 (с, 3H).

### Синтез 2-(4-метоксибензил)-5-(5-(тиазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (6)

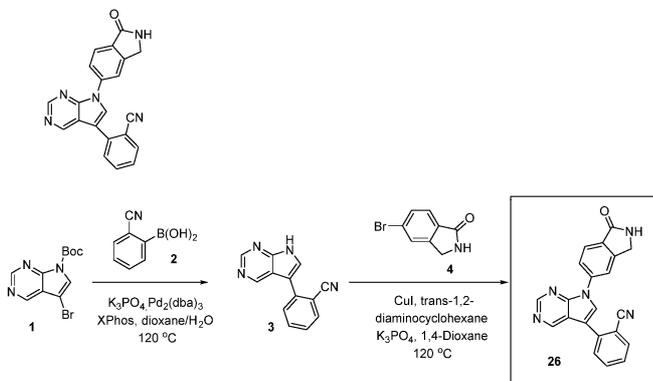
Синтез промежуточного соединения 6 осуществляли согласно общему протоколу, описанному выше в методике D. Желтое твердое вещество; выход: 0,35 г, 50%. МС (ESI)  $m/z$  354,22[M+1]<sup>+</sup>.

### Синтез 5-(5-(тиазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она (соединение 25)

Раствор, содержащий 2-(4-метоксибензил)-5-(5-(тиазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-он (0,35 г, 0,77 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл), трифлатную кислоту (5 мл) и дихлорметан (5 мл), нагревали при 60 °C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали досуха, гасили водным раствором бикарбоната натрия до pH 8,0 и экстрагировали 10% метанолом в дихлорметане (2×50 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием сульфата магния и концентрировали досуха в вакууме. Неочищенный продукт затем очищали препаративной ВЭЖХ, и требуемые фракции концентрировали досуха в вакууме, с получением 5-(5-(тиазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-она в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,020 г, 8%. МС (ESI)  $m/z$  334, 05 [M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,69 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,69 (с, 2H), 8,25 (м, 2H), 8,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H).

Пример 26. Синтез 2-(7-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)бензонитрила (соединение 26)



### Синтез 2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)бензонитрила (3)

Синтез промежуточного соединения 3 осуществляли согласно общему протоколу, описанному выше в методике D. Желтое твердое вещество. Выход: 0,75 г, неочищенный. МС (ESI)  $m/z$ : 221 [M+1]<sup>+</sup>.

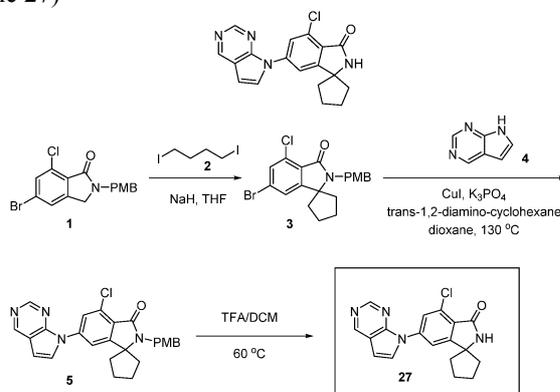
ЖХМС: 44%

Синтез 2-[7-(1-оксоизоиндолин-5-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]бензонитрила (соединение 26)

Синтез соединения 26 осуществляли согласно общему протоколу, описанному выше в методике С. Белое твердое вещество; выход: 0,025 г, 5%. МС (ESI)  $m/z$  352, 2  $[M+1]^+$ ;

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,25 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,07-8,04 (м, 2H), 7,96-7,85 (м, 3H), 7,65-7,61 (м, 1H), 4,52 (с, 2H).

Пример 27. Синтез 4'-хлор-6'-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)спиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (соединение 27)



Синтез 6'-бром-4'-хлор-2'-(4-метоксибензил)спиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (3)

К раствору 5-бром-7-хлор-2-[(4-метоксифенил)метил]изоиндолин-1-она (1, 0,4 г, 1,09 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) при комнатной температуре добавляли гидрид натрия (131 мг, 5,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и затем к реакционной смеси добавляли 1,4-диоксодобутан (2, 1691 мг, 5,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 5 ч. После завершения реакцию массу гасили охлажденным насыщенным раствором аммонийхлорида при 0°C. Остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и органический слой промывали водой (2×20 мл), затем насыщенным раствором соли (10 мл). Органические фракции отделяли и сушили с использованием сульфата магния, затем концентрировали досуха. Неочищенный продукт затем очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием 10% этилацетата в гексане в качестве элюента. Требуемые фракции концентрировали досуха в вакууме, с получением 5'-бром-7'-хлор-2'-[(4-метоксифенил)метил]спиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-1'-она в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,21 г, 45%; МС (ESI)  $m/z$  422,2  $[M+1]^+$ ;

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,26 (д,  $J=8,10$  Гц, 2H), 6,83 (д,  $J=8,10$  Гц, 2H), 4,64 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,17-1,72 (м, 8H).

Синтез 4'-хлор-2'-(4-метоксибензил)-6'-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)спиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (5)

Синтез промежуточного соединения 5 осуществляли согласно общему протоколу, описанному выше в методике С. Коричневое твердое вещество; выход: 0,065 г, 29%;

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,16 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,30-8,27 (м, 2H), 8,11 (с, 1H), 7,28 (д,  $J=8,04$  Гц, 2H), 6,95 (д,  $J=3,28$  Гц, 1H), 6,90 (д,  $J=8,52$  Гц, 2H), 4,64 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,01-1,92 (м, 8H).

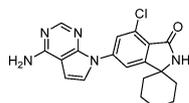
Синтез 4'-хлор-6'-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-1-ил)спиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (соединение 27)

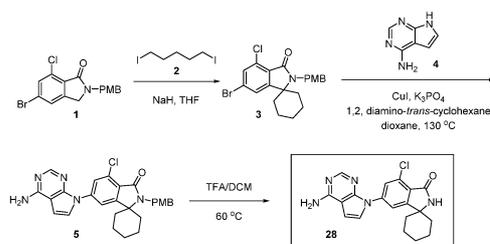
Методика F:

Раствор 7'-хлор-2'-[(4-метоксифенил)метил]-5'-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил-спиро[циклопентан-1,3'-изоиндолин]-1'-она (5, 0,06 г, 0,13 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и трифторуксусной кислоте (10 мл) нагревали при 60°C в течение 48 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный продукт совместно упаривали с дихлорметаном и затем добавляли жидкий аммиак для нейтрализации реакционной массы. Неочищенный продукт затем очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием градиента (2-10%)метанол в дихлорметане. Требуемые фракции из колонки концентрировали досуха в вакууме, с получением 4'-хлор-6'-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)спиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (соединение 27) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 0,025 г, 56%; МС (ESI)  $m/z$  338,87 $[M+1]^+$ ;

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,16 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 8,96 (с, 1H), 8,25 (д,  $J=6,48$  Гц, 2H), 8,13 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 2,19-2,16 (м, 2H), 1,93 (м, 4H), 1,81-1,78 (м, 2H).

Пример 28. Синтез 6'-(4-амино-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-7-ил) -4'-хлорспиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (соединение 28)





Синтез 5'-бром-7'-хлор-2'-[(4-метоксифенил)метил]спиро[циклогексан-1,3'-изоиндолин]-1'-она (3)

К раствору 5-бром-7-хлор-2'-[(4-метоксифенил)метил]изоиндолин-1-она (1, 2,0 г, 5,45 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) при комнатной температуре добавляли гидрид натрия (654 мг, 27,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и затем к реакционной смеси добавляли 1,5-дийодопентан (2, 8835 мг, 27,27 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч реакционную массу гасили охлажденным насыщенным раствором хлорида аммония при 0°C. Остаток растворяли в этилацетате (100 мл), и органический слой промывали водой (2×20 мл), затем насыщенным раствором соли (10 мл). Органические слои отделяли и сушили с использованием сульфата магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя 10% этилацетатом в гексане. Требуемые фракции концентрировали досуха в вакууме, с получением 5'-бром-7'-хлор-2'-[(4-метоксифенил)метил]спиро[циклогексан-1,3'-изоиндолин]-1'-она (3) в виде желтого твердого вещества. Выход: 1,4 г, 60%. МС (ESI)  $m/z$  436, 44  $[M+1]^+$ ;

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,06 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,23 (д,  $J=8,10$  Гц, 2H), 6,87 (д,  $J=8,10$  Гц, 2H), 4,64 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 1,98-1,90 (м, 3H), 1,78-1,71 (м, 5H), 1,49-1,40 (м, 2H).

Синтез 6'-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4'-хлор-2'-(4-метоксибензил)спиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (5)

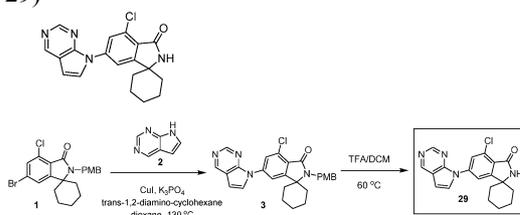
Синтез промежуточного соединения 5 осуществляли согласно общему протоколу, описанному выше в методике С. Коричневое прозрачное твердое вещество. Выход: 0,08 г, 29%. МС (ESI)  $m/z$  488,59  $[M+1]^+$ ; ЖХМС: 89%

Синтез 6'-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4'-хлорспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (соединение 28)

Синтез соединения 28 осуществляли согласно общему протоколу, описанному выше в методике F. Коричневое твердое вещество; выход: 0,025 г, 55%; МС (ESI)  $m/z$  368,33  $[M+1]^+$ ;

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,32 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,71 (д,  $J=3,72$  Гц, 1H), 7,24 (с, 2H), 6,84 (д,  $J=3,72$  Гц, 1H), 2,01 (с, 2H), 1,70 (м, 5H), 1,43-1,40 (м, 3H).

Пример 29. Синтез 4'-хлор-6'-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)спиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (соединение 29)



Синтез 4'-хлор-2'-(4-метоксибензил)-6'-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)спиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (3)

Синтез промежуточного соединения 3 осуществляли согласно общему протоколу, описанному выше в методике С. Коричневое твердое вещество; выход: 0,18 г, 64%; МС (ESI)  $m/z$  473,4  $[M+1]^+$ ;

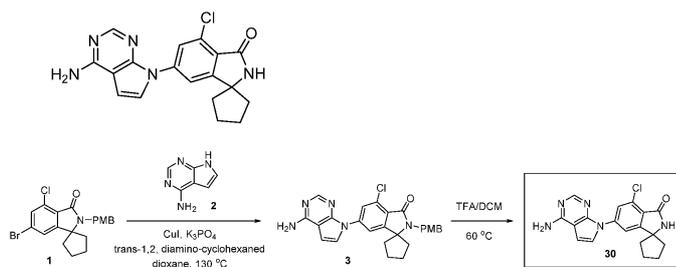
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,16 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,34-7,26 (м, 2H), 6,94 (с, 1H), 6,88-6,86 (м, 2H), 6,57 (шир.с, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 1,98-1,93 (м, 4H), 1,82-1,75 (м, 3H), 1,41-1,39 (с, 3H).

Синтез 4'-хлор-6'-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)спиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (соединение 29)

Синтез соединения 29 осуществляли согласно общему протоколу, описанному выше в методике F. Коричневое твердое вещество; выход: 0,050 г, 45%; МС (ESI)  $m/z$  352,87  $[M+1]^+$ ;

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,39 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,25-8,23 (м, 2H), 8,16 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J=3,72$  Гц, 1H), 2,05-1,97 (м, 2H), 1,70 (м, 5H), 1,45-1,43 (м, 3H).

Пример 30. Синтез 6'-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4'-хлорспиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (соединение 30)



Синтез 6'-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4'-хлор-2'-(4-метоксибензил)спиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (3)

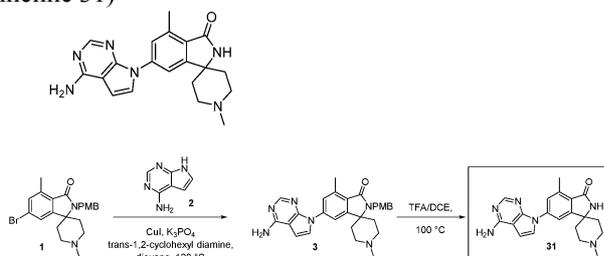
Синтез промежуточного соединения 3 осуществляли согласно общему протоколу, описанному выше в методике С. Коричневое твердое вещество; выход: 0,20 г, неочищенный; МС (ESI)  $m/z$  474,35[M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 6'-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4'-хлорспиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (соединение 30)

Синтез соединения 30 осуществляли согласно общему протоколу, описанному выше в методике F. Коричневое твердое вещество; выход: 0,020 г, 55%; МС (ESI)  $m/z$  358,28[M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,08 (с, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 8,05 (с, 1Н), 7,79 (д, J=3,52 Гц, 1Н), 7,24 (с, 2Н), 6,84 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 2,17-1,77 (м, 8Н).

Пример 31. Синтез 6-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1',4-диметилспиро[изоиндолин-1,4'-пиперидин]-3-она (соединение 31)



Синтез 6-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(4-метоксибензил)-1',4-диметилспиро[изоиндолин-1,4'-пиперидин]-3-она (3)

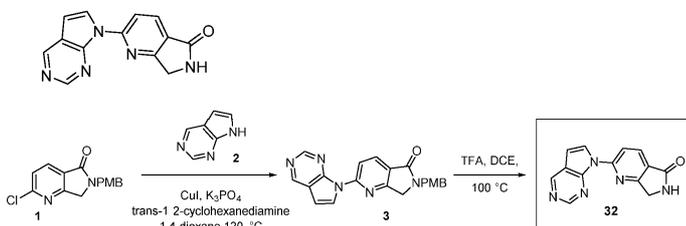
Синтез промежуточного соединения 3 осуществляли согласно общему протоколу, описанному выше в методике С. Светло-коричневое твердое вещество; выход: 0,25 г, неочищенный; МС (ESI)  $m/z$  483[M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 6-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1',4-диметилспиро[изоиндолин-1,4'-пиперидин]-3-она (соединение 31)

Синтез соединения 31 осуществляли согласно общему протоколу, описанному выше в методике F. Не совсем белое твердое вещество; выход: 30 мг, 16%; МС (ESI)  $m/z$  363, 19 [M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,14 (с, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,69 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 7,19 (с, 2Н), 6,80 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 2,75-2,85 (м, 2Н), 2,65 (с, 3Н), 2,40-2,17 (м, 7Н), 1,41 (м, 2Н).

Пример 32. Синтез 2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 32)



Синтез 6-(4-метоксибензил)-2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (3)

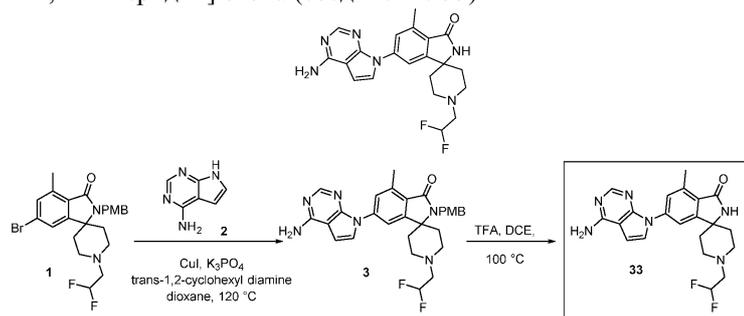
Синтез промежуточного соединения 3 осуществляли согласно общему протоколу, описанному выше в методике С. Не совсем белое твердое вещество; выход: 0,060 г, 16%; МС (ESI)  $m/z$  372,11[M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 2-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 32)

Синтез соединения 32 осуществляли согласно общему протоколу, описанному выше в методике F. Не совсем белое твердое вещество; выход: 0,040 г, 55%; МС (ESI)  $m/z$  252,07[M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub> с TFA-d) δ 9,54 (с, 1Н), 9,36 (с, 1Н), 8,74-8,72 (м, 2Н), 8,34 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,22 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 4,45 (с, 2Н).

Пример 33. Синтез 6-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1'-(2,2-дифторэтил)-4-метилспиро[изоиндолин-1,4'-пиперидин]-3-она (соединение 33)



Синтез 6-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1'-(2,2-дифторэтил)-2-(4-метоксибензил)-4-метилспиро[изоиндолин-1,4'-пиперидин]-3-она (3)

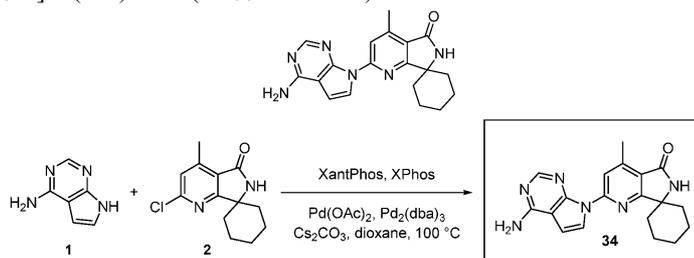
Синтез промежуточного соединения 3 осуществляли согласно общему протоколу, описанному выше в методике С. Коричневое твердое вещество; выход: 0,35 г, неочищенный; МС (ESI)  $m/z$  532,24[M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 6-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1'-(2,2-дифторэтил)-4-метилспиро[изоиндолин-1,4'-пиперидин]-3-она (соединение 33)

Синтез соединения 33 осуществляли согласно общему протоколу, описанному выше в методике F. Белое твердое вещество; выход: 7 мг, 3%, МС (ESI)  $m/z$  412, 18 [M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,162 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,70 (д, J=3,72 Гц, 1H), 7,16 (с, 2H), 6,80 (д, J=3,64 Гц, 1H), 6,31-6,03 (тт, J=55,8, 3,46 Гц, 1H) 2,92-2,87 (м, 2H), 2,86-2,77 (м, 2H), 2,71-2,63 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,23-2,18 (м, 2H), 1,40-1,33 (м, 2H).

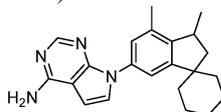
Пример 34. Синтез 2'-(4-амино-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-7-ил)-4'-метилспиро[циклогексан-1,7'-пирроло[3,4-b]пиридин]-5'(6'Н) -она (соединение 34)

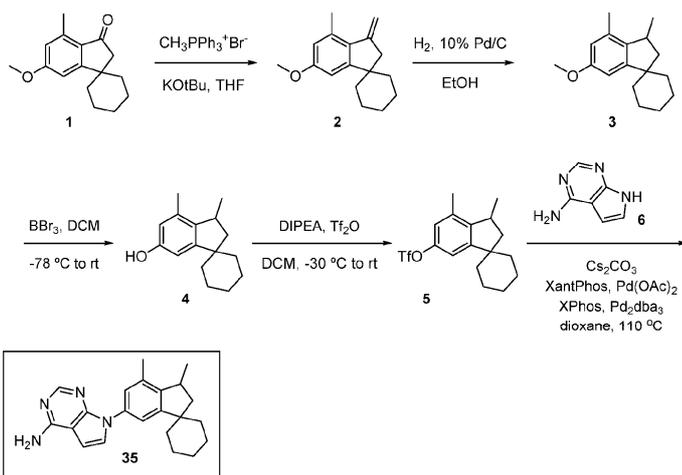


Методика G: К раствору 7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (1, 0,32 г, 2,39 ммоль) и 2'-хлор-4'-метилспиро[циклогексан-1,7'-пирроло[3,4-b]пиридин]-5'(6'Н)-она (2, 0,6 г, 2,39 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли карбонат цезия (2,33 г, 7,17 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин, затем добавляли XanthPhos (69 мг, 0,11 ммоль), XPhos (57 мг, 0,11 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (109 мг, 0,11 ммоль) и ацетат палладия (27 мг, 0,11 ммоль) и реакционную смесь продували в течение дополнительных 5 мин. Продуктовую реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. После того, как ТСХ показала завершения реакции, реакционную смесь фильтровали через рыхлый слой целита и образовавшийся фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ. Требуемые фракции концентрировали досуха в вакууме, с получением 2'-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4'-метилспиро[циклогексан-1,7'-пирроло[3,4-b]пиридин]-5'(6'Н)-она в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,095 г, 11%; МС (ESI)  $m/z$  348,4[M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,36-12,28 (шир.с, 1H), 11,04-10,90 (шир.с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,10 (шир.с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,11-2,06 (м, 2H), 1,72-1,68 (м, 5H), 1,41-1,38 (м, 3H).

Пример 35. Синтез 7-(3',4'-диметил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-6'-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (соединение 35)





Синтез 6'-метокси-4'-метил-3'-метилден-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-индена] (2)

К суспензии трет-бутоксид калия (1,75 г, 15,60 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли метилтрифенилфосфонийбромид (5,46 г, 15,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем охлаждали до 0°C. Добавляли раствор 6'-метокси-4'-метилспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'(2H)-она (1, 3,15 г, 12,89 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Очистка колоночной хроматографией приводила к 6'-метокси-4'-метил-3'-метилден-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-индену] (2).

Синтез 6'-метокси-3',4'-диметил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-индена] (3)

К раствору 6'-метокси-4'-метил-3'-метилден-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-индена] (2, 1,00 г, 4,13 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли 10% палладий на углеводе (100 мг).

Реакционную смесь продували водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита, концентрировали и очищали колоночной хроматографией, с получением 6'-метокси-3',4'-диметил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-индена] (3).

Синтез 3',4'-диметил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-6'-ола (4)

К раствору 6'-метокси-3',4'-диметил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-индена] (3, 1,00 г, 4,09 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при -78°C медленно добавляли трибромид бора (0,79 мл, 8,18 ммоль). Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия для доведения pH до 8. Смесь экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией, с получением 3',4'-диметил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-6'-ола (4).

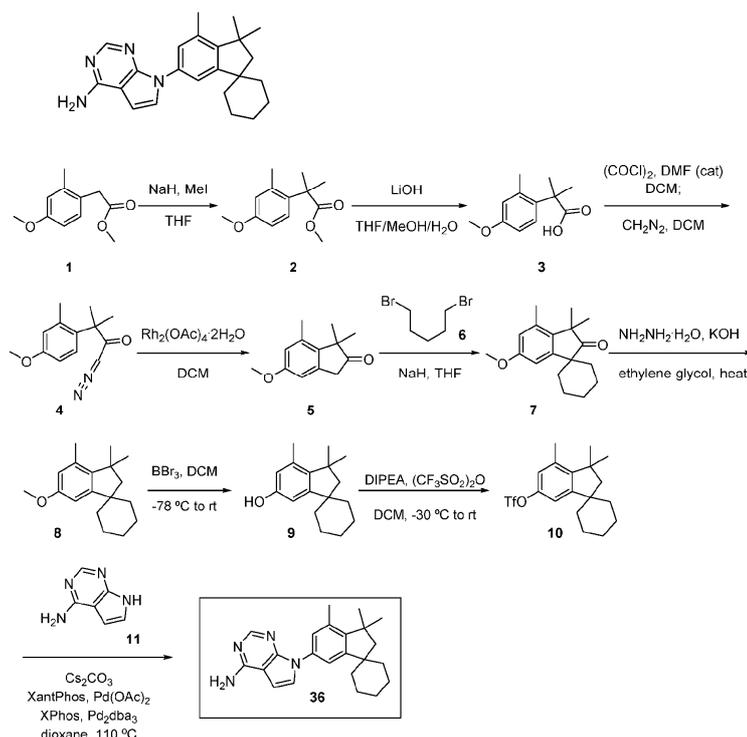
Синтез 3',4'-диметил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-6'-ил трифторметансульфоната (5)

К раствору 3',4'-диметил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-6'-ола (4, 1,00 г, 4,34 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при -30°C добавляли диизопропилэтиламин (1,28 мл, 7,38 ммоль) с последующим медленным добавлением трифлатного ангидрида (0,80 мл, 4,77 ммоль). Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения, реакцию смесь подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH 8. Смесь экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией, с получением 3',4'-диметил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-6'-ил трифторметансульфоната (5).

Синтез 7-(3',4'-диметил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-6'-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (соединение 35)

Синтез соединения 35 осуществляли, как описано выше, с использованием общего протокола методики G.

Пример 36. Синтез 7-(3',3',4'-триметил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-6'-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (соединение 36)



#### Синтез метил 2-(4-метокси-2-метилфенил)-2-метилпропаноата (2)

К раствору метил 2-(4-метокси-2-метилфенил)ацетата (1, 1,00 г, 5,15 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C порциями добавляли гидрид натрия (0,31 г, 12,88 ммоль) и реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли йодометан (0,96 мл, 15,45 ммоль) и реакционной смеси давали перемешиваться при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали в этилацетат. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, с получением метил 2-(4-метокси-2-метилфенил)-2-метилпропаноата (2).

#### Синтез 2-(4-метокси-2-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты (3)

К раствору метил 2-(4-метокси-2-метилфенил)-2-метилпропаноата (2, 1,00 г, 4,50 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и этаноле (10 мл) добавляли 1М водный раствор гидроксида лития (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт далее очищали колоночной хроматографией, с получением 2-(4-метокси-2-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты (3).

#### Синтез 1-диазо-3-(4-метокси-2-метилфенил)-3-метилбутан-2-она (4)

К раствору 2-(4-метокси-2-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты (3, 1,00 г, 4,80 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли оксалилхлорид (1М в дихлорметане, 5,28 мл, 5,28 ммоль) с последующим добавлением двух капель N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали и сушили в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (10 мл). К этому раствору при 0°C промывали диазометаном. Реакционную смесь оснащали сушильной трубкой с хлоридом кальция и давали выстаиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь продували азотом и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 1-диазо-3-(4-метокси-2-метилфенил)-3-метилбутан-2-она (4).

#### Синтез 5-метокси-1,1,7-триметил-1,3-дигидро-2H-инден-2-она (5)

К раствору 1-диазо-3-(4-метокси-2-метилфенил)-3-метилбутан-2-она (4, 1,00 г, 4,30 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли димер дигидрата ацетата родия(II) (105 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита, концентрировали и очищали колоночной хроматографией, с получением 5-метокси-1,1,7-триметил-1,3-дигидро-2H-инден-2-она (5).

#### Синтез 6'-метокси-3',3',4'-триметилспиро[циклогексан-1,1'-инден]-2'(3'H)-она (7)

К раствору 5-метокси-1,1,7-триметил-1,3-дигидро-2H-инден-2-она (5, 1,00 г, 4,90 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C порциями добавляли гидрид натрия (0,29 г, 12,25 ммоль) и реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли 1,5-дибромпентан (6, 1,13 г, 4,9 ммоль) и реакционной смеси давали перемешиваться при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали в этилацетат. Органический слой от-

деляли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, с получением 6'-метокси-3',3',4'-триметилспиро[циклогексан-1,1'-инден]-2'(3H)-она (7).

Синтез 6'-метокси-3',3',4'-триметил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-индена] (8)

К раствору 6'-метокси-3',3',4'-триметилспиро[циклогексан-1,1'-инден]-2'(3H)-она (7, 1,00 г, 3,67 ммоль) в этиленгликоле (40 мл) добавляли раствор гидразингидрата (78-82%, 0,25 г, 4,04 ммоль) с последующим добавлением гидроксида калия (0,62 г, 11,01 ммоль). Реакционную смесь оснащали ловушкой Дина-Старка и перемешивали при 120°C в течение 3 ч для отгонки воды и избытка гидразина. Реакционную смесь затем перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, с получением 6'-метокси-3',3',4'-триметил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-индена] (8).

Синтез 3',3',4'-триметил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-6'-ола (9)

К раствору 6'-метокси-3',3',4'-триметил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-индена] (8, 1,00 г, 3,87 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при -78°C медленно добавляли трибромид бора (0,74 мл, 7,74 ммоль). Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия для доведения pH до 8. Смесь экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией, с получением 3',3',4'-триметил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-6'-ола (9).

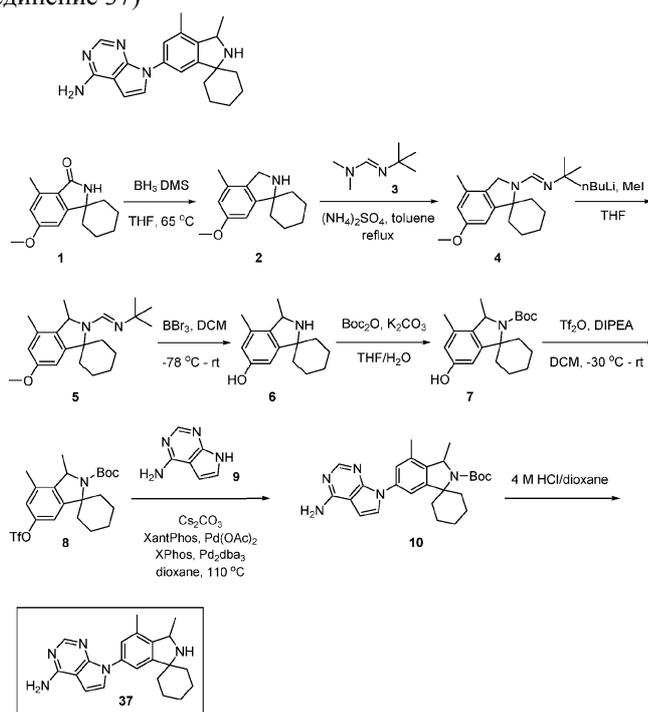
Синтез 3',3',4'-триметил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-6'-ил трифторметансульфоната (10)

К раствору 3',3',4'-триметил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-6'-ола (9, 1,00 г, 4,09 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при -30°C добавляли диизопропилэтиламин (1,21 мл, 6,95 ммоль) с последующим медленным добавлением трифлатного ангидрида (0,76 мл, 4,50 ммоль). Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения, реакцию смесь подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH 8. Смесь экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией, с получением 3',3',4'-триметил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-6'-ил трифторметансульфоната (10).

Синтез 7-(3',3',4'-триметил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-6'-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (соединение 36)

Синтез соединения 36 осуществляли, как описано выше, с использованием общего протокола методики G.

Пример 37. Синтез 7-(3',4'-диметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-6'-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (соединение 37)



Синтез 6'-метокси-4'-метилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолина] (2)

К раствору 6'-метокси-4'-метилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (1, 1,00 г, 4,08 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) по каплям добавляли комплекс боран-диметилсульфид (12,24 мл, 24,48 ммоль, 2М в тетрагидрофуране). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 7 ч, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По каплям добавляли 0,5М хлористоводородную кислоту (8 мл) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, подщелачивали 1М водным раствором гидроксида натрия до pH=8 и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, с получением метил 6'-метокси-4'-метилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолина] (2).

Синтез N-трет-бутил-1-(6'-метокси-4'-метилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-ил)метанимина (4)

К раствору метил 6'-метокси-4'-метилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолина] (2, 1,00 г, 4,32 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли сульфат аммония (1,14 г, 8,64 ммоль) с последующим добавлением N'-трет-бутил-N,N-диметилформимидамида (3, 0,83 г, 6,48 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, с получением N-трет-бутил-1-(6'-метокси-4'-метилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-ил)метанимина (4).

Синтез N-трет-бутил-1-(6'-метокси-3',4'-диметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-ил)метанимина (5)

К раствору N-трет-бутил-1-(6'-метокси-4'-метилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-ил)метанимина (4,

1,00 г, 3,18 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при -78°C по каплям добавляли н-бутиллитий (1,6М в гексанах, 2,19 мл, 3,50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли йодометан (0,30 мл, 4,77 ммоль), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией, что давало N-трет-бутил-1-(6'-метокси-3',4'-диметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-ил)метанимин (5).

Синтез 3',4'-диметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-6'-ола (6)

К раствору N-трет-бутил-1-(6'-метокси-3',4'-диметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-ил)метанимина (5, 1,00 г, 3,04 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при -78°C медленно добавляли трибромид бора (0,59 мл, 6,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия для доведения pH до 8. Смесь экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией, с получением 3',4'-диметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-6'-ола (6).

Синтез трет-бутил 6'-гидрокси-3',4'-диметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-карбоксилата (7)

К раствору 3',4'-диметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-6'-ола (6, 1,00 г, 4,32 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (1,19 мл, 5,18 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли раствор карбоната калия (1,49 г, 10,80 ммоль) в воде (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли насыщенным раствором соли и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией, с получением трет-бутил 6'-гидрокси-3',4'-диметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-карбоксилата (7).

Синтез трет-бутил 3',4'-диметил-6'-(((трифторметил)сульфонил)окси)спиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-карбоксилата (8)

К раствору трет-бутил 6'-гидрокси-3',4'-диметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-карбоксилата (7,

1,00 г, 3,02 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при -30°C добавляли диизопропилэтиламин (0,89 мл, 5,13 ммоль) с последующим медленным добавлением трифлатного ангидрида (0,56 мл, 3,32 ммоль). Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH 8. Смесь экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией, с получением трет-бутил 3',4'-диметил-6'-(((трифторметил)сульфонил)окси)спиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-карбоксилата (8).

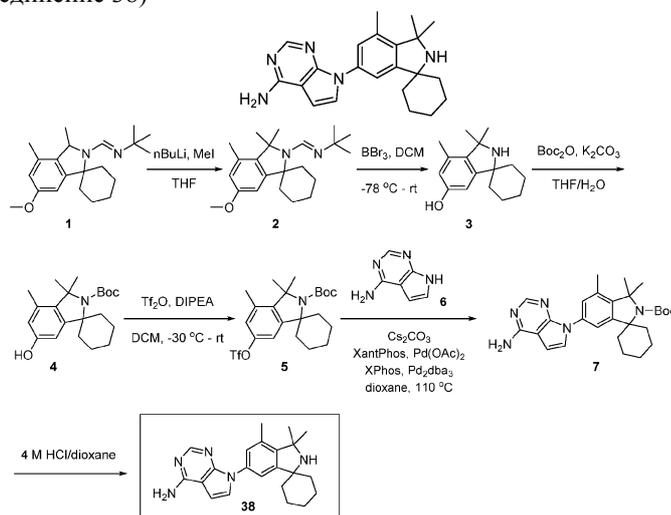
Синтез трет-бутил 6'-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3',4'-диметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-карбоксилата (10)

Синтез промежуточного соединения 10 осуществляли, как описано выше, с использованием общего протокола методики G.

Синтез 7-(3',4'-диметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-6'-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (соединение 37)

Синтез промежуточного соединения 37 осуществляли, как описано выше, с использованием общего протокола методики С.

Пример 38. Синтез 7-(3',3',4'-триметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-6'-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (соединение 38)



Синтез N-трет-бутил-1-(6'-метокси-3',3',4'-триметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-ил)метанимина (2)

К раствору N-трет-бутил-1-(6'-метокси-3',4'-диметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-ил)метанимина (1, 1,00 г, 3,04 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли н-бутиллитий (1,6М в гексанах, 2,09 мл, 3,34 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли йодометан (0,28 мл, 4,56 ммоль), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией, что давало N-трет-бутил-1-(6'-метокси-3',4'-диметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-ил)метанимина (2).

Синтез 3',3',4'-триметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-6'-ола (3)

К раствору N-трет-бутил-1-(6'-метокси-3',4'-диметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-ил)метанимина (2, 1,00 г, 2,92 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  медленно добавляли трибромид бора (0,56 мл, 5,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия для доведения pH до 8. Смесь экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией, с получением 3',3',4'-триметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-6'-ола (3).

Синтез трет-бутил 6'-гидрокси-3',3',4'-триметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-карбоксилата (4)

К раствору 3',3',4'-триметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-6'-ола (3, 1,00 г, 4,08 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (1,12 мл, 4,90 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли раствор карбоната калия (1,41 г, 10,20 ммоль) в воде (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли насыщенным раствором соли и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией, с получением трет-бутил 6'-гидрокси-3',3',4'-триметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-карбоксилата (4).

Синтез трет-бутил 3',3',4'-триметил-6'-((трифторметил)сульфонил)окси)спиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-карбоксилата (5)

К раствору трет-бутил 6'-гидрокси-3',3',4'-триметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-карбоксилата (4, 1,00 г, 2,89 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при  $-30^{\circ}\text{C}$  добавляли диизопропилэтиламин (0,86 мл, 4,91 ммоль) с последующим медленным добавлением трифлатного ангидрида (0,54 мл, 3,18 ммоль). Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH 8. Смесь экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией, с получением трет-бутил 3',3',4'-триметил-6'-(((трифторметил)сульфонил)окси)спиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-карбоксилата (5).

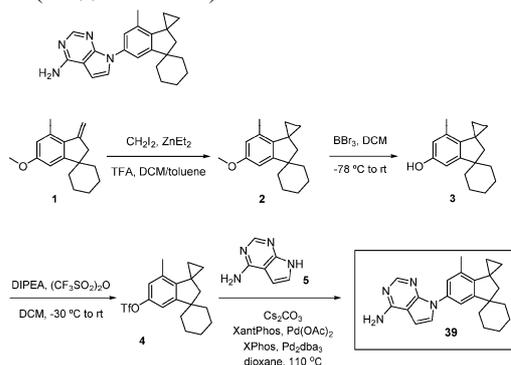
Синтез трет-бутил 6'-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3',3',4'-триметилспиро [циклогексан-1,1'-изоиндолин]-2'-карбоксилата (7)

Синтез промежуточного соединения 7 осуществляли, как описано выше, с использованием общего протокола методики G.

Синтез 7-(3',3',4'-триметилспиро[циклогексан-1,1'-изоиндолин]-6'-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (соединение 38)

Синтез соединения 38 осуществляли, как описано выше, с использованием общего протокола методики С.

Пример 39. Синтез 7-(4'-метил-2'Н-диспиро[циклогексан-1,1'-инден-3',1''-циклопропан]-6'-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (соединение 39)



Синтез 6'-метокси-4'-метил-2'Н-диспиро[циклогексан-1,1'-инден-3',1''-циклопропана] (2)

1,1М толуольный раствор диэтилцинка (15,02 мл, 16,52 ммоль) добавляли в реакционную колбу, содержащую дихлорметан (20 мл), и охлаждали до 0°C. К образовавшемуся раствору добавляли трифторуксусную кислоту (1,26 мл, 16,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. К охлажденному раствору добавляли дийодометан (1,33 мл, 16,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 15 мин при 0°C. Затем добавляли раствор 6'-метокси-4'-метил-3'-метил-2',3'-дигидроspиро[циклогексан-1,1'-индена] (1, 1,00 г, 4,13 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь выдерживали при 0°C в течение еще 15 мин, затем постепенно давали нагреться до комнатной температуры. По завершении реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (40 мл) и разбавляли дихлорметаном (40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (40 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией, с получением 6'-метокси-4'-метил-2'Н-диспиро[циклогексан-1,1'-инден-3',1''-циклопропана] (2).

Синтез 4'-метил-2'Н-диспиро[циклогексан-1,1'-инден-3',1''-циклопропан]-6'-ола (3)

К раствору 6'-метокси-4'-метил-2'Н-диспиро[циклогексан-1,1'-инден-3',1''-циклопропана] (2, 0,75 г, 2,92 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при -78°C медленно добавляли трибромид бора (0,56 мл, 5,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия для доведения pH до 8. Смесь экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией с получением 4'-метил-2'Н-диспиро[циклогексан-1,1'-инден-3',1''-циклопропан]-6'-ола (3).

Синтез 4'-метил-2'Н-диспиро[циклогексан-1,1'-инден-3',1''-циклопропан]-6'-ил трифторметансульфоната (4)

К раствору 4'-метил-2'Н-диспиро[циклогексан-1,1'-инден-3',1''-циклопропан]-6'-ола (3, 0,70 г, 2,89 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при -30°C добавляли диизопропилэтиламин (0,86 мл, 4,91 ммоль) с последующим медленным добавлением трифлатного ангидрида (0,54 мл, 3,18 ммоль). Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH 8. Смесь экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией, с получением 4'-метил-2'Н-диспиро[циклогексан-1,1'-инден-3',1''-циклопропан]-6'-ил трифторметансульфоната (4).

Синтез 7-(4'-метил-2'Н-диспиро[циклогексан-1,1'-инден-3',1''-циклопропан]-6'-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (соединение 39)

Синтез соединения 39 осуществляли, как описано выше, с использованием общего протокола методики G.

## Пример 40. Биохимический ферментативный анализ MNK

Соединения скринировали на ингибирование MNK с использованием аналитического набора ADP-Glo киназы (Promega, каталожный № V9101). Все киназные реакции проводили в реакционном буфере E (15 mM HEPES pH 7,4, 20 mM NaCl, 1 mM EGTA, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,1 мг/мл BGG и 0,02% Tween-20). Конечные MNK1 реакции включали 10 нМ рекомбинантной MNK1 (Life Technologies, PR9138A), 100 мкМ MNK пептидный субстрат Ac-TATKSGSTTKNR-NH<sub>2</sub> (American Peptide Company), 300 мкМ АТФ и различные концентрации представляющих интерес ингибирующих соединений. Конечные MNK2 реакции включали 3 нМ рекомбинантной MNK2 (Life Technologies, PV5607), 50 мкМ MNK пептидный субстрат Ac-TATKSGSTTKNR-NH<sub>2</sub> (American Peptide Company), 10 мкМ АТФ и различные концентрации представляющих интерес ингибирующих соединений. Конечная концентрация ДМСО при каждой реакции составляла 1%.

Киназные реакции осуществляли в 96-луночных полистирольных планшетах с половинным объемом лунок с белым плоским дном с окончательным объемом 25 мкл. MNK1/2 ферменты предварительно инкубировали с соединением и пептидным субстратом в течение 5 мин перед добавлением АТФ. После добавления АТФ киназные реакции инкубировали при комнатной температуре в течение 40 мин. Реакции впоследствии останавливали добавлением 25 мкл реагента ADP-Glo и инкубировали в течение дополнительных 40 мин. Окончательный люминесцентный сигнал, используемый для считывания киназной активности производили путем добавления 45 мкл реагента для детектирования киназы (ADP-Glo набор, Promega) и выдерживали в течение 40 мин. Люминесцентный сигнал детектировали с использованием векторного многоканального счетчика 2 (Perkin Elmer) и концентрацию соединения, необходимую для достижения ингибирования ферментативной активности на 50% (IC<sub>50</sub>), вычисляли с использованием сигналов из 8 точек серийных разведений соединения.

Результаты данных анализов сведены в табл. 1 ниже. С этой целью, значения IC<sub>50</sub> менее чем 0,01 мкМ обозначены как "+++", от 0,01 до 0,1 мкМ обозначены как "+", и больше, чем 0,1 до 10,0 мкМ обозначены как "+" (NA означает "данные отсутствуют").

Таблица 1. Биохимический ферментативный анализ MNK (IC<sub>50</sub>)

№ соед.	IC <sub>50</sub>		№ соед.	IC <sub>50</sub>	
	Mnk1	Mnk2		Mnk1	Mnk2
1	+	+	18	+++	+++
2	NA	+	19	NA	+
3	NA	+	20	NA	+
4	NA	+	21	NA	+
5	NA	+	22	++	++
6	NA	+	23	NA	+
7	NA	+	24	NA	+
8	++	++	25	NA	+
9	NA	-	26	NA	+
10	NA	-	27	NA	+++
11	NA	+	28	NA	+++
12	NA	+	29	NA	++
13	NA	+	30	NA	+++
14	NA	+	31	NA	NA
15	NA	-	32	NA	NA
16	NA	+	33	NA	NA
17	+++	++	34	NA	NA

Пример 41. Анализ на клеточную передачу сигнала pIF4E (IC<sub>50</sub>)

Фосфорилированный eIF4E анализировали с использованием набора для анализа CisBio pIF4E HTRF® (CisBio, каталожный № 64EF4PEG). Клетки высевали в 96-луночные, обработанные культурой ткани планшеты в соответствующей среде роста (90 мкл). Соединения (10X) разводили с использованием 3-кратных серийных разведений в клеточной культуральной среде и добавляли к клеткам. Планшеты инкубировали в течение 2 ч при 37°C. Клеточный супернатант тщательно удаляли либо аспирированием супернатанта, либо встряхиванием планшета. Сразу добавляли 50 мкл дополненного лизисного буфера (1X) и инкубировали в течение по меньшей мере 30 мин при комнатной температуре при встряхивании. После гомогенизации пипетированием вверх и вниз, 16 мкл клеточного лизата переносили из 96-луночного планшета для культуры клеток в 384-луночный белый малообъемный планшет. Получали 4 мкл растворов готовых антител (об./об.) в буфере для детекции и добавляли. Планшет накрывали крышкой для планшетов и инкубировали в течение ночи при комнатной температуре. Испускание флуоресценции на двух различных длинах волн считывали (665 и 620 нм) на Wallac Victor2. Коэффициент эмиссии преобразовывали в процент ингибирования и выражали при помощи программного обеспечения GraphPad Prism. Концентрацию соединения, необходимую для достижения ингибирования на 50% (IC<sub>50</sub>), вычисляли с использованием концентраций, начиная от 20 мкМ до 0,1 нМ (12-точек кривой). Значения IC<sub>50</sub> определяли с использованием модели нелинейной регрессии, доступной в GraphPad Prism 5.

Результаты этих анализов сведены в табл. 2 ниже. С этой целью, значения IC<sub>50</sub> менее чем 0,05 мкМ

обозначены как "+++", от 0,05 до 1,0 мкМ обозначены как "++", больше чем 1,0 до 100 мкМ обозначены как "+", и NA означает "данные отсутствуют".

Таблица 2. Анализ на клеточную передачу сигнала reIF4E (IC<sub>50</sub>)

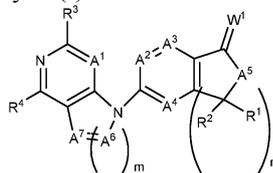
№ соед.	IC <sub>50</sub>	№ соед.	IC <sub>50</sub>	№ соед.	IC <sub>50</sub>
1	+	13	NA	25	NA
2	NA	14	NA	26	NA
3	+	15	NA	27	++
4	NA	16	NA	28	+++
5	NA	17	++	29	+++
6	+	18	++	30	+++
7	NA	19	NA	31	++
8	+	20	NA	32	++
9	NA	21	NA	33	++
10	NA	22	+	34	+++
11	+	23	NA		
12	NA	24	NA		

Различные варианты осуществления, описанные выше, могут быть объединены с получением дальнейших вариантов осуществления. Все патенты США, опубликованные патентные заявки США, патентные заявки США, иностранные патенты, иностранные патентные заявки и непатентные публикации, на которые ссылаются в данном описании и/или перечислены в таблице данных приложений, включены в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте. Аспекты вариантов осуществления могут быть модифицированы, если необходимо применять концепции различных патентов, заявок и публикаций, с получением еще дополнительных вариантов осуществления.

Эти и другие изменения могут быть сделаны в свете данных вариантов осуществления, подробно описанных выше. В целом, в следующих пунктах формулы изобретения использованные термины не должны истолковываться как ограничивающие заявляемые конкретные варианты осуществления, описанные в данном описании и пунктах формулы изобретения, но должны быть истолкованы как включающие все возможные варианты осуществления наряду с полным объемом эквивалентов, на которые такие претензии имеют право. Соответственно, пункты формулы изобретения не ограничиваются настоящим описанием.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение, соответствующее формуле (I)



I

его стереоизомер, таутомер или его фармацевтически приемлемая соль, где

A<sup>1</sup> и A<sup>2</sup> независимо представляют собой -N- или -CR<sup>5a</sup>;

A<sup>3</sup> представляет собой -N- или -CR<sup>6</sup>;

A<sup>4</sup> представляет собой -N- или -CR<sup>5b</sup>;

A<sup>5</sup> представляет собой -NR<sup>7</sup>;

A<sup>6</sup> и A<sup>7</sup> независимо представляют собой -N- или -CR<sup>8a</sup>, в противном случае, когда  $\equiv$  обозначает двойную связь, A<sup>6</sup> и A<sup>7</sup> независимо представляют собой -NR<sup>8</sup> или -CR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>;

W<sup>1</sup> представляет собой O, S или NH;

m и n независимо равны 1, 2 или 3;

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляют собой -H, -NHR<sup>10</sup>, NHR<sup>10</sup>-алкилен, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенил, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинил, циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или арил или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, формируют циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо представляют собой -H, -OH, -CN, -NHR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NHR<sup>10</sup>-алкилен, NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>-алкилен, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенил, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинил, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или арил;

R<sup>5a</sup> представляет собой -H, -OH, галоген, -CN, ацетил, -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, -(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенил, -(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинил, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, -NHR<sup>10</sup> или -NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>5b</sup> и R<sup>6</sup> представляют собой -H, -OH, -SH, -CN, галоген, -NHR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенил, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинил, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или арил;

R<sup>7</sup> представляет собой -H, -OH, ацетил, -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, C(O)алкил или -C(O)циклоалкил;

R<sup>8</sup> представляет собой -H, -OH, ацетил, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или арил;

R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> независимо представляют собой -H, -OH, -CN, ацетил, -SH, -NHR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил,

$-(C_1-C_8)$ алкил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил или арил;

$R^{10}$  представляет собой  $-H$ ,  $-OH$ , ацетил,  $-(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_2-C_8)$ алкенил,  $(C_2-C_8)$ алкинил,  $-(C_1-C_8)$ алкил, арил, гетероарил, гетероциклил или циклоалкил;

где любой алкил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил или арил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из  $-OH$ ,  $-CN$ , галогена,  $-NH_2$ ,  $-NH$  ( $C_1-C_4$ )алкила,  $-(C_1-C_8)$ алкила,  $-(C_1-C_8)$ алкила,  $-(C_2-C_8)$ алкенила или  $(C_2-C_8)$ алкинила; и

$\equiv$  обозначает одинарную или двойную связь; где

"арил" представляет собой углеводородную кольцевую систему, содержащую атом водорода, 6-18 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо;

"циклоалкил" представляет собой неароматический моноциклический или полициклический углеводород, содержащий от трех до пятнадцати атомов углерода, и может включать конденсированную или мостиковую кольцевую систему;

"гетероциклил" представляет собой 3-18-членный насыщенный или ненасыщенный радикал, который состоит из двух-двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

"гетероарил" представляет собой радикал 5-14-членной кольцевой системы, содержащей одиннадцать атомов углерода и один-шесть гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо, содержащее гетероатом.

2. Соединение по п.1, где "m" и "n" оба равны 1,  $A^5$  представляет собой  $-NR^7$ ,  $W^1$  представляет собой O, и  $R^7$  представляет собой  $-H$ .

3. Соединение по п.1, где  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляют собой  $-H$ , метил, этил, изопропил или  $-NH_2$ .

4. Соединение по п.1, где  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, формируют циклоалкильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из циклобутила, циклопентила, циклогексила, 1-(2,2-дифторэтил)пиперидина или 1-метилпиперидина.

5. Соединение по п.1, где  $A^2$  представляет собой  $-CR^{5a}$ ,  $A^3$  представляет собой  $-CR^6$  и  $A^4$  представляет собой  $-CR^{5b}$ .

6. Соединение по п.5, где  $R^{5a}$  и  $R^6$  независимо представляют собой  $-H$ , хлор, фтор или метил и  $R^{5b}$  представляет собой  $-H$ .

7. Соединение по п.1, где  $A^2$  представляет собой  $-CR^{5a}$ ,  $A^3$  представляет собой  $-CR^6$ ,  $A^4$  представляет собой  $-N$  и  $R^{5a}$  и  $R^6$  независимо представляют собой  $-H$ , хлор, фтор или метил.

8. Соединение по п.1, где  $A^2$  представляет собой  $-N$ ,  $A^3$  представляет собой  $-CR^6$  и  $A^4$  представляет собой  $-CR^{5b}$ .

9. Соединение по п.8, где  $R^6$  представляет собой  $-Me$  или  $-H$  и  $R^{5b}$  представляет собой  $-H$ .

10. Соединение по п.1, где  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляют собой  $-H$ .

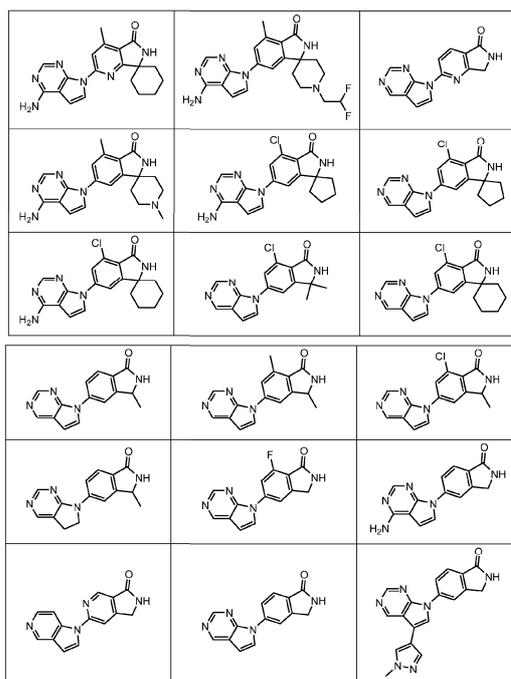
11. Соединение по п.1, где  $R^3$  представляет собой  $-H$  и  $R^4$  представляет собой хлор, фтор, метил, этил или  $-NH_2$ .

12. Соединение по п.1, где  $A^6$  и  $A^7$  представляют собой  $-CR^{8a}$ ,  $\equiv$  обозначает двойную связь и  $R^{8a}$  представляет собой  $-H$ , гетероарил или арил.

13. Соединение по п.12, где  $A^6$  и  $A^7$  представляют собой  $-CH$ .

14. Соединение по п.12, где  $A^6$  представляет собой  $-CH$  и  $A^7$  представляет собой  $-C$ (гетероарил) или  $-C$ (арил).

15. Соединение по п.1, выбранное из следующей таблицы:



16. Фармацевтическая композиция для лечения Mnk зависимого состояния, содержащая (i) терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения по п.1 или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли; (ii) в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом.

17. Способ ослабления или ингибирования активности Mnk по меньшей мере в одной сверхэкспрессирующей Mnk клетке, включающий приведение в контакт по меньшей мере одной клетки с соединением по п.1 или его стереоизомером, таутомером или его фармацевтически приемлемой солью.

18. Способ по п.17, где по меньшей мере одна из клеток представляет собой клеточный рак толстой кишки, клеточный рак желудка, клеточный рак щитовидной железы, клеточный рак легких, клеточную лейкемию, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, волосатоклеточную лимфому, клеточную лимфому Ходжкина, неходжкинскую клеточную лимфому, клеточную лимфому Беркитта, клеточный рак поджелудочной железы, клеточную меланому, множественную клеточную меланому, клеточный рак головного мозга, клеточный рак ЦНС, клеточный рак почек, клеточный рак предстательной железы, клеточный рак яичников или клеточный рак молочной железы.

19. Способ лечения Mnk зависимого состояния у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение указанному млекопитающему (i) терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п.1 или его стереоизомера, таутомера или его фармацевтически приемлемой соли, или (ii) фармацевтической композиции по п.16.

20. Способ по п.19, где Mnk зависимым состоянием является рак толстой кишки, колоректальный рак, рак желудка, рак щитовидной железы, рак легких, лейкемия, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, волосатоклеточная лимфома, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, рак поджелудочной железы, меланома, множественная меланома, рак головного мозга, рак ЦНС, рак почек, рак предстательной железы, рак яичников, рак молочной железы, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и синдром fragile X-хромосомы.

