(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202191116 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.07.23

(22) Дата подачи заявки
2019.10.29

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

(54) СОЕДИНЕНИЯ, КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ МОДУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ CDK9

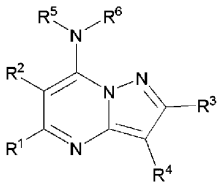
(31) **62/752,635; 62/884,993; 62/910,058**
(32) **2018.10.30; 2019.08.09; 2019.10.03**
(33) **US**
(86) **PCT/US2019/058482**
(87) **WO 2020/092314 2020.05.07**

(71) Заявитель:
КРОНОС БИО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Микочик Питер, Вакка Йозеф, Фримен Дэвид, Тэскер Эндрю (US)

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

(57) Ингибиторы CDK9, которые представляют собой производные пиразоло[1,5-a]пиримидина и их соли, соответствующие формуле (I)



(I).

202191116 A1

202191116 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568367EA/061

СОЕДИНЕНИЯ, КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ МОДУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ CDK9

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка заявляет приоритет предварительных заявок на патент США № 62/752635, 62/884993 и 62/910058, поданных 30 октября 2018 г., 9 августа 2019 г. и 3 октября 2019 г. соответственно; которые в полном объеме включены здесь посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится соединениям, которые модулируют активность циклинзависимой киназы 9 (CDK9), фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и способам применения соединений и/или фармацевтических композиций для лечения, облегчения и/или профилактики заболеваний, ассоциированных с активностью CDK9, например, гиперпролиферативных заболеваний, вирусных инфекционных заболеваний и сердечно-сосудистых заболеваний.

Уровень техники

Белки семейства циклинзависимых киназ (CDK) представляют собой ключевые регуляторы клеточного цикла и транскрипции генов. Клеточный цикл представляет собой регуляторный клеточный механизм, определяющий временной период роста и деления клеток. Клеточный цикл является многоступенчатым процессом, который направляет клеточную пролиферацию через ряд контрольных точек, которые корректируют повреждение ДНК, генетические нарушения и другие «ошибки». Nonhuman Primates in Biomedical Research (Second Edition, 2012). Каждая стадия контролируется комбинацией циклинов и CDK, где CDK катализируют фосфорилирование определенного ряда циклинов для запуска перехода на следующую стадию клеточного цикла. Cell Cycle Merri Lynn Casem BA, PhD, в Case Studies in Cell Biology, 2016. Накопление белков циклинов посредством регуляции транскрипции мРНК циклинов функционирует в качестве «биологических переключателей» для включения и выключения CDK и продвижения клетки с одной стадии на другую [выше].

CDK 1, 2, 3, 4 и 6 регулируют время цикла клеточного деления, в то время как CDK 7 и CDK 9 регулируют активность транскрипции посредством регуляции РНК-полимеразы II через фосфорилирование ее карбоксиконцевого домена. Lucking et al., ChemMedChem 2017, 12, 1776-1793.

CDK9 контролирует транскрипционную активность ключевых онкогенных белков, таких как AR, MYC, MCL-1 и BCL-2, и стимулирует транскрипцию провоспалительных факторов, таких как NFkB и STAT3. Gregory et al., Leukemia, 2015 Jun; 29(6): 1437-1441; Kryštof et al., Curr. Pharm. Des., 2012 Jul; 18(20): 2883-2890. CDK9 образует гетеродимер с одним из четырех партнеров циклинов (циклин T1, циклин K, циклин T2a или циклин T2b), называемый положительным фактором элонгации транскрипции (PTEFb). РНК-

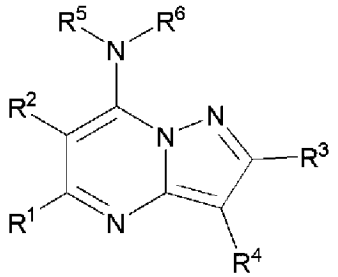
полимераза II останавливает транскрипцию мРНК после 20-40 нуклеотидов по матрице ДНК в результате взаимодействия отрицательных факторов элонгации, которые служат основным регуляторным механизмом контроля транскрипции быстро индуцируемых генов. PTEFb снимает паузу РНК-полимеразы II фосфорилированием карбоксиконцевого домена РНК-полимеразы II и инактивацией отрицательных факторов элонгации. Соединения, нацеленные на CDK9 и PTEFb, в настоящее время проходят клинические исследования. Ферментативная активность CDK9 важна для стимуляции элонгации транскрипции большинства генов, кодирующих белки. Kryštof et al., Curr. Pharm. Des., 2012 Jul; 18(20): 2883-2890.

Был разработан ряд ингибиторов CDK со структурой гетероциклического ядра. Например, пуриновые остовы были источником ингибиторов CDK, разработанных для лечения рака, включая селициклиб (Cyclacel Pharmaceuticals, Inc) и другие производные пурина. S.C. Wilson et al., Bioorg & Med Chem, 2011 Nov; 19(22): 6949-6965. Помимо CDK9, данные пуриновые производные также нацелены на CDK7 и CDK2, в то время как ингибирование CDK2 вызывает проблемы, связанные с безопасностью и токсичностью. Также были разработаны ингибиторы CDK9 на основе триазинового ядра, например, атувециклиб. Lucking et al., ChemMedChem, 2017, 12, 1776-1793. К сожалению, лечение ингибиторами CDK9 остается относительно малоэффективным и вызывает множество побочных эффектов. Morales et al., Cell Cycle, 2016, vol. 15, № 4, 519-527. Следовательно, существует потребность в новых ингибиторах CDK9 для лечения заболеваний, опосредованных CDK9.

Сущность изобретения

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к пиразоло[1,5-a]пиримидинам и их производным, которые являются ингибиторами CDK9.

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R^1 представляет собой C1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, необязательно замещенный в любом положении одним или более из D, атома галогена, $R^7CO_2R^8$, CO_2R^8, CO_2H, R^7CO_2H, NH_2, NHR^8, OH, OR^8, SH, SR^8, $NHCOR^8$, $NHSO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8,

или R^1 представляет собой NH_2, NHR^8, OH, OR^8, $NHCOR^8$, $NHSO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8,

или R^1 и R^2, взятые вместе, образуют конденсированный C5-C6 циклоарил, необязательно замещенный в любом положении одним или более из D, атома галогена, NH_2, NHR^8, NR^7R^8, OH, OR^8, SH, SR^8, $NHCOR^8$, $NHSO_2R^8$, SO_2NH_2 или SO_2NHR^8;

R^2, R^3, R^4 и R^5 независимо представляют собой H, D, атом галогена или C1-C5 алкил или C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный в любом положении одним или более из D, атома галогена, NH_2, NHR^8, NR^7R^8, OH, OR^8, SH, SR^8, $NHCOR^8$, $NHSO_2R^8$, SO_2NH_2 или SO_2NHR^8,

или R^3 и R^4, взятые вместе, образуют конденсированный C5-C6 циклоарил, необязательно замещенный в любом положении одним или более из D, атома галогена, NH_2, NHR^8, NR^7R^8, OH, OR^8, SH, SR^8, $NHCOR^8$, $NHSO_2R^8$, SO_2NH_2 или SO_2NHR^8,

или R^2 и R^5, взятые вместе, образуют конденсированный C5-C6 циклоарил, необязательно замещенный в любом положении одним или более из D, атома галогена, NH_2, NHR^8, NR^7R^8, OH, OR^8, SH, SR^8, $NHCOR^8$, $NHSO_2R^8$, SO_2NH_2 или SO_2NHR^8;

R^6 представляет собой H или D;

R^7 представляет собой $(CH_2)_n$, где n представляет собой целое число от 1 до 6; и

R^8 представляет собой C1-C6 алкил или C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный в любом положении одним или более из D, атома галогена, OH, SH или NH_2.

В еще одном варианте осуществления в соединении или его соли формулы (I) R^1 представляет собой C1-C6 алкил или C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный в любом положении NH_2, или R^1 представляет собой $NHCOR^8$; R^2, R^3, R^4 и R^6 представляют собой H; R^5 представляет собой циклобутил, циклопентил или циклогексил, необязательно замещенный в любом положении D, NH_2, OH, NHR^8, OR^8 или их комбинации; и R^8 представляет собой C1-C4 алкил.

В еще одном варианте осуществления в соединении или его соли формулы (I) R^1 представляет собой метил, этил, изопропил, втор-бутил, 3-пентил, циклопропил, циклопентил или $NHCOCH_3$; R^2, R^3, R^4 и R^6 представляют собой H; и R^5 представляет собой циклобутил, циклопентил или циклогексил, необязательно замещенный в любом положении NH_2.

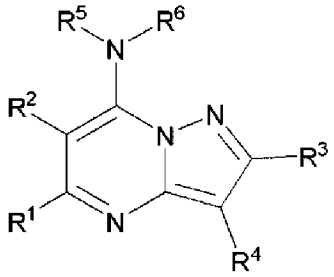
Соединение может находиться в форме композиции, включающей фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения, профилактики или облегчения заболеваний, опосредованных CDK9, таких как гиперпролиферативные заболевания (например, рак), вызванные вирусом инфекционные заболевания и сердечно-сосудистые заболевания, введением эффективного количества производного пиразоло[1,5-a]пиримидина, описанного здесь, субъекту, нуждающемуся в этом.

Подробное описание изобретения

В одном варианте осуществления соединение, описанное здесь, которое можно использовать в композициях или способах, описанных здесь, содержит, состоит или по существу состоит из соединения формулы (I) или его соли. В одном аспекте композиция

формулирована в виде фармацевтической композиции или формы.



Любое из соединений, описанных формулой (I) или показанных в виде конкретных соединений, может представлять собой один стереоизомер или смесь возможных стереоизомеров. Например, если присутствует единственный хиральный углерод, то соединение может представлять собой (S) или (R) стереоизомер относительно хирального углерода, или соединение может быть нерацемической смесью (S) и (R) изомеров, или соединение может представлять собой только один (S) изомер или только один (R) изомер. Если соединение содержит более одного хирального углерода, то соединение может представлять собой один диастереомер или смесь диастереомеров.

В рамках настоящего изобретения, термин «соль» означает фармацевтически приемлемую соль, например, гидрохлорид. «Фармацевтически приемлемая соль» представляет собой соль, которая сохраняет активность соединения без проявления существенных побочных эффектов. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли органических или неорганических кислот, например, соляной кислоты, серной кислоты, метансульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты, янтарной кислоты, уксусной кислоты, бензойной кислоты, щавелевой кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты, угольной кислоты, фосфорной кислоты, трифторуксусной кислоты и муравьиной кислоты. Соль может содержать один или более эквивалентов кислоты на соединение, т.е. соединение может находиться в форме дихлоридной соли.

Активные соединения, раскрытые здесь, также могут быть в форме их гидратов. Термин «гидрат» включает, например, гемигидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат и тетрагидрат.

Соединения по настоящему изобретению могут иметь свой природный изотопный состав, или один или более атомов могут быть искусственно обогащены конкретным изотопом, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, преимущественно найденных в природе. Настоящее раскрытие включает все подходящие изотопные варианты соединений, описанных здесь.

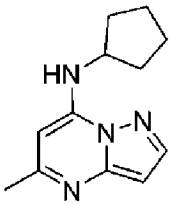
В рамках настоящего изобретения, «алкил» означает насыщенные алифатические углеводороды с разветвленной или прямой цепью, и указание числа атомов углерода, как в «C1-C6 алкиле», означает все их изомеры, содержащие 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода в линейном или разветвленном расположении. Таким образом, «C1-C6 алкил» включает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил и т. д.

В рамках настоящего изобретения, «циклоалкил» означает циклические насыщенные алифатические углеводороды с определенным числом атомов углерода.

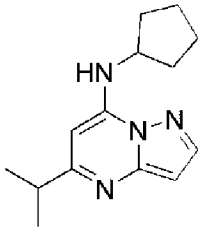
«D» представляет собой дейтерий.

«Галоген» означает галогеновый заместитель, например F, Cl или Br.

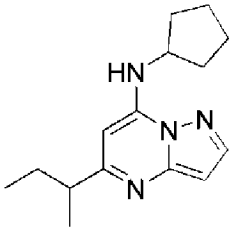
Примеры соединений формулы (I) включают:



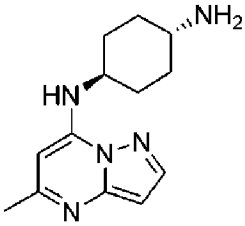
1



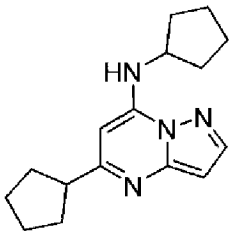
2



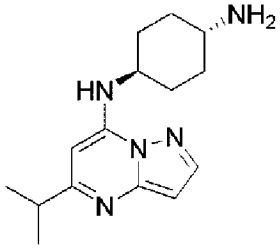
3



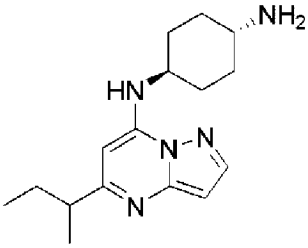
4



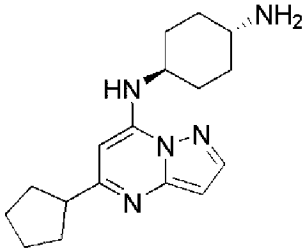
5



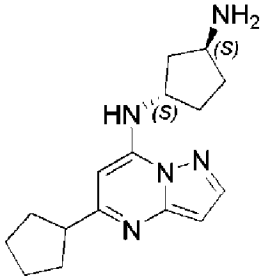
6



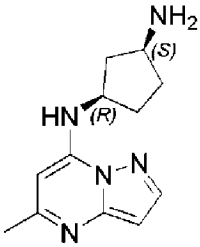
7



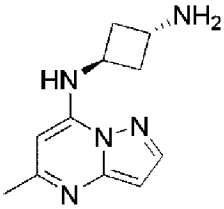
8



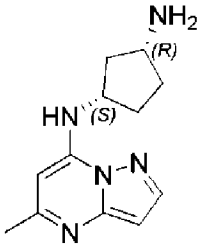
9



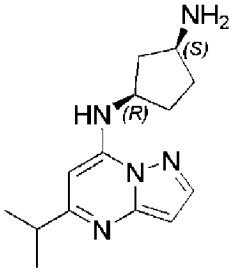
10



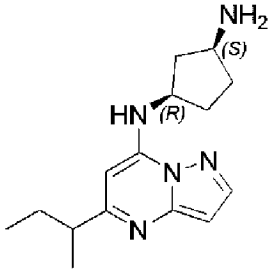
11



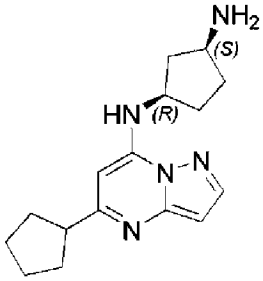
12



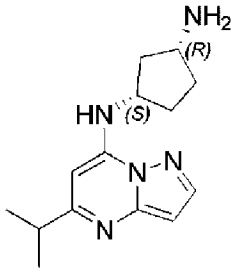
13



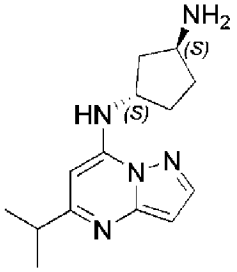
14



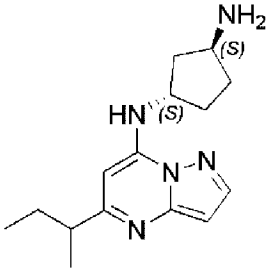
15



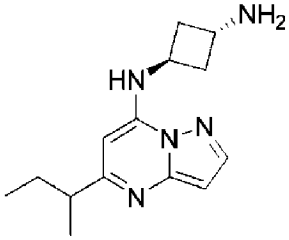
16



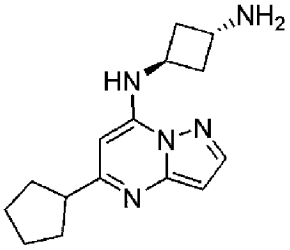
17



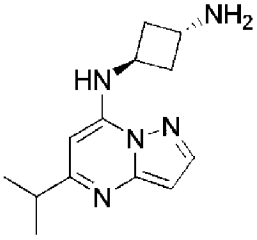
18



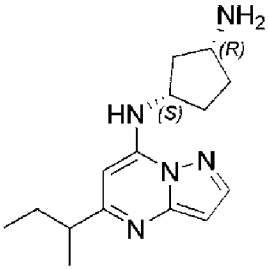
19



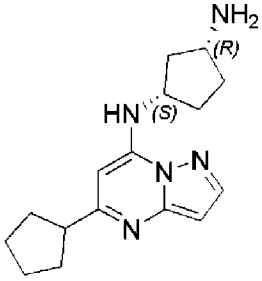
20



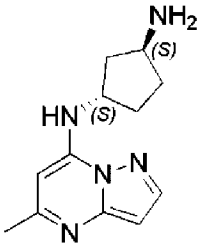
21



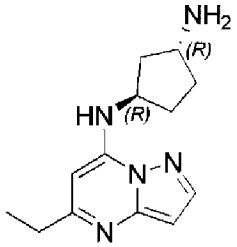
22



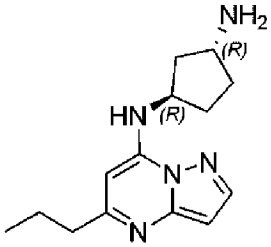
23



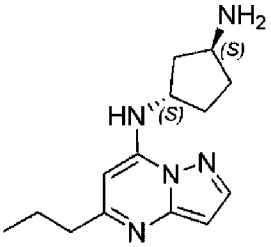
24



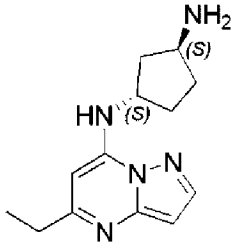
25



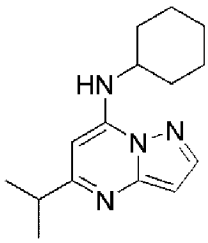
26



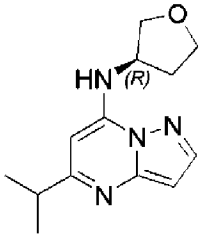
27



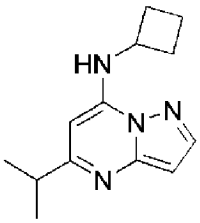
28



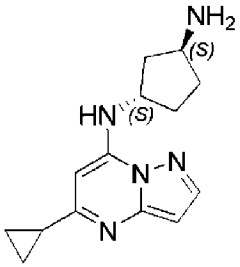
29



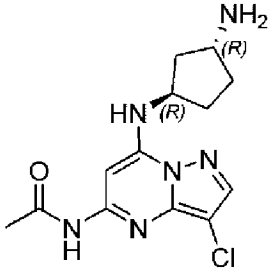
30



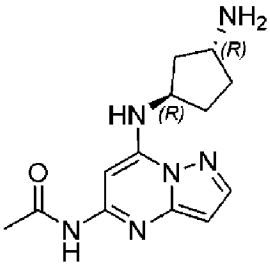
31



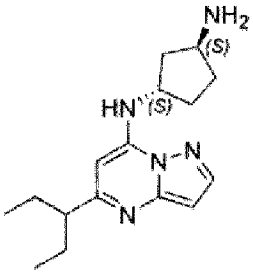
32



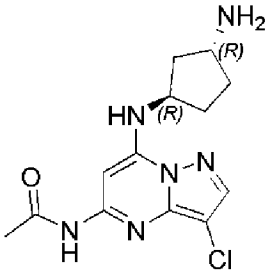
33



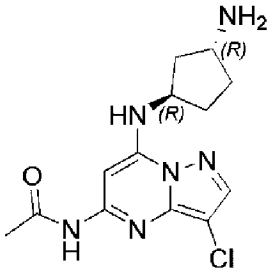
34



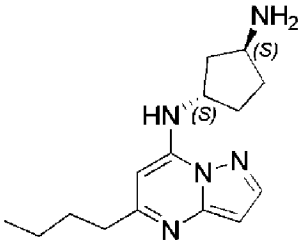
35



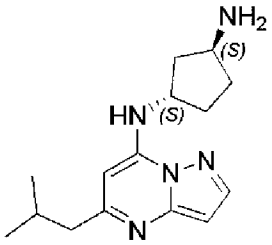
36



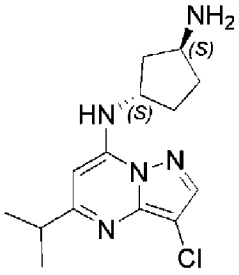
37



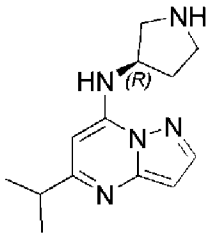
38



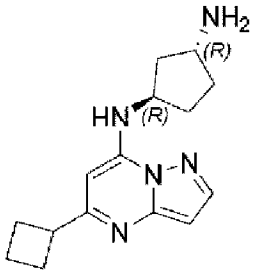
39



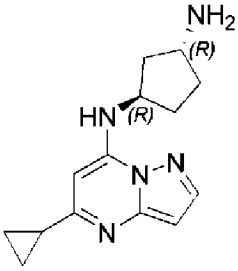
40



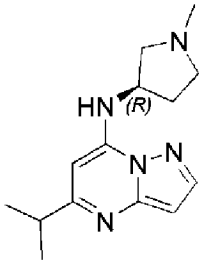
41



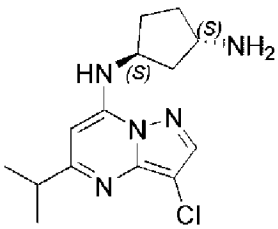
42



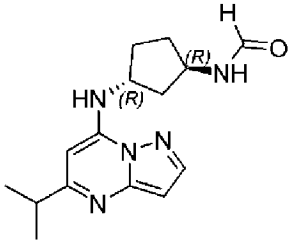
43



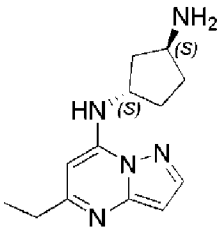
44



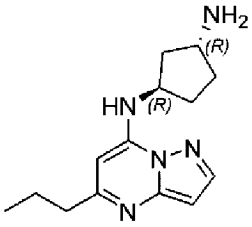
45



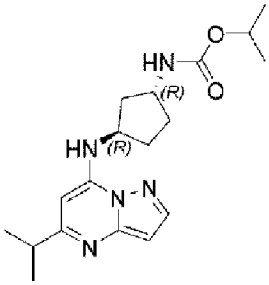
46



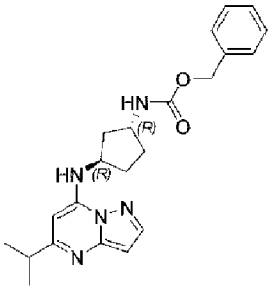
47



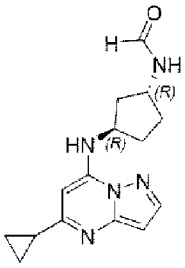
48



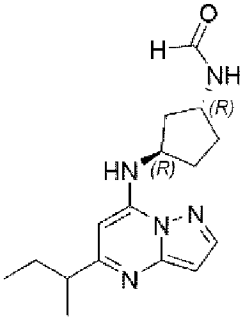
49



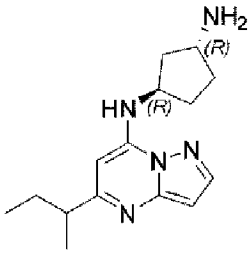
50



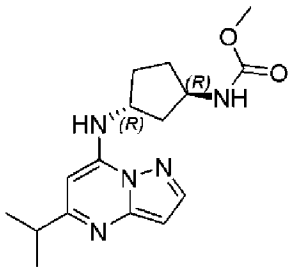
51



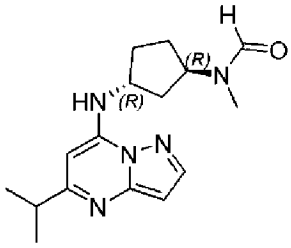
52



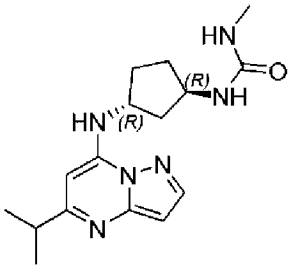
53



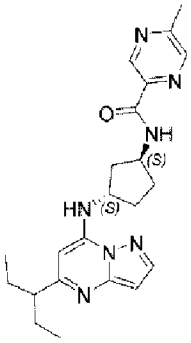
54



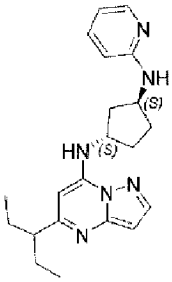
55



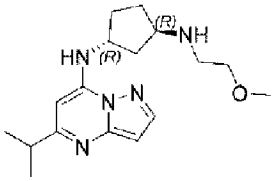
56



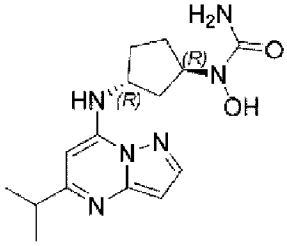
57



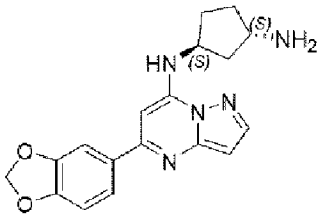
58



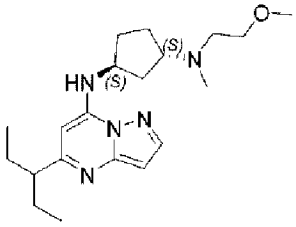
59



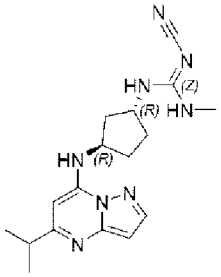
60



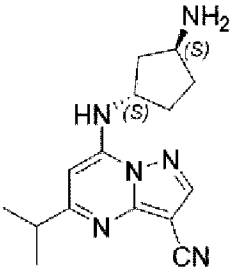
61



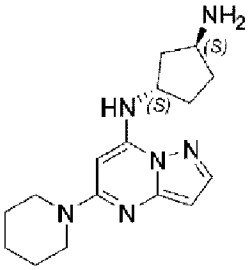
62



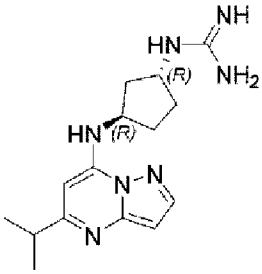
63



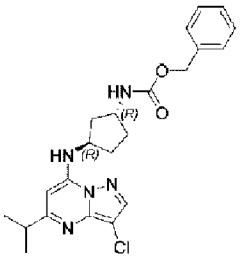
64



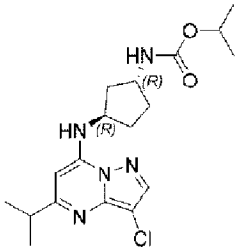
65



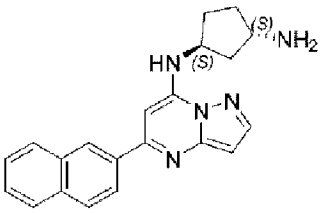
66



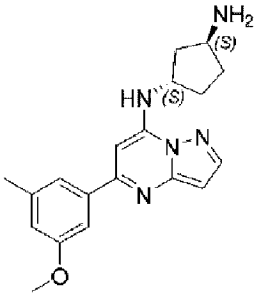
67



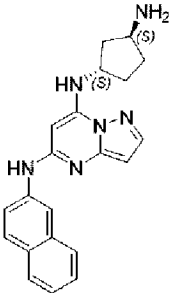
68



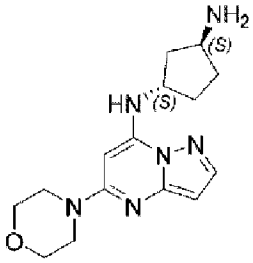
69



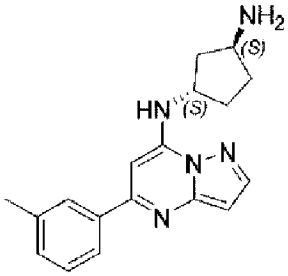
70



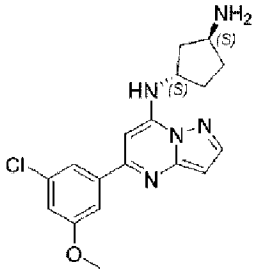
71



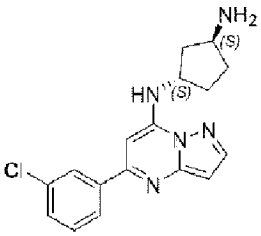
72



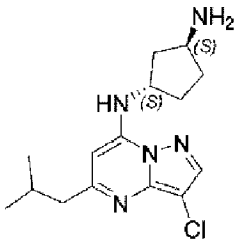
73



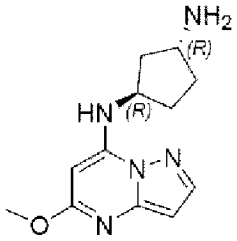
74



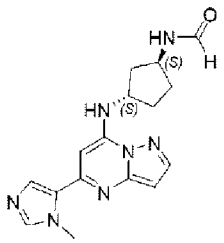
75



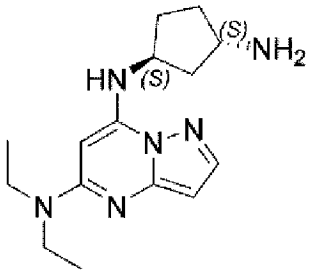
76



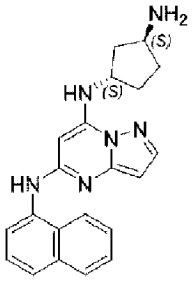
77



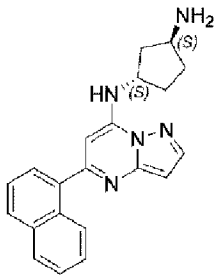
78



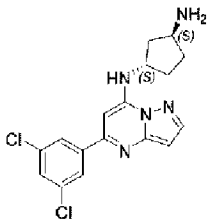
79



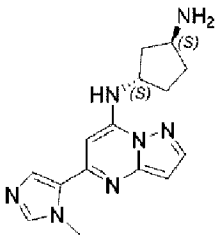
80



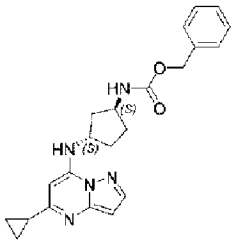
81



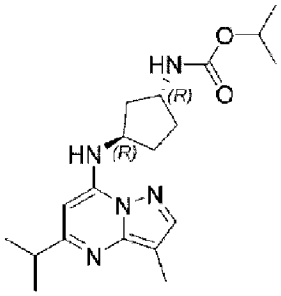
82



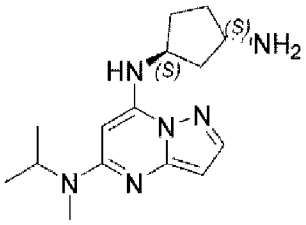
83



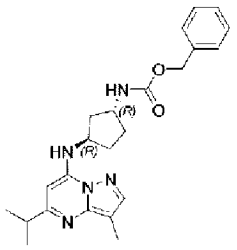
84



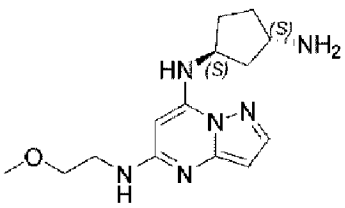
85



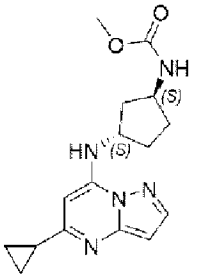
86



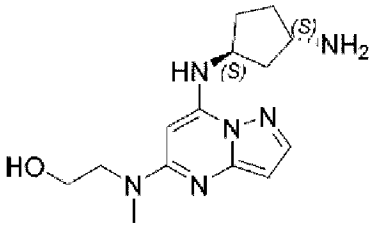
87



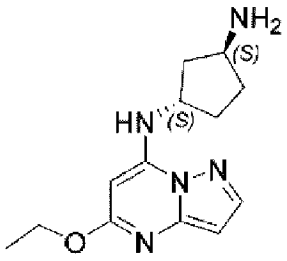
88



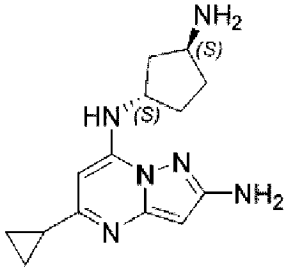
89



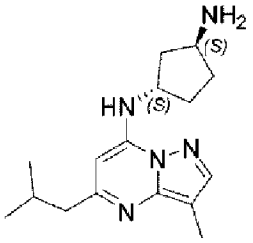
90



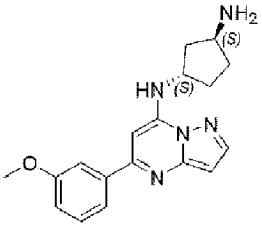
91



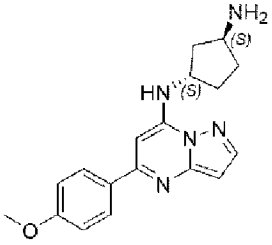
92



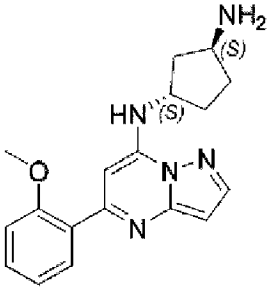
93



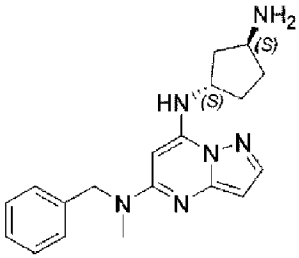
94



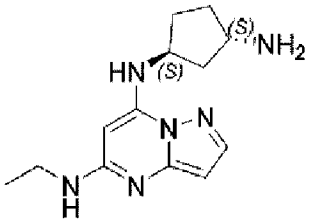
95



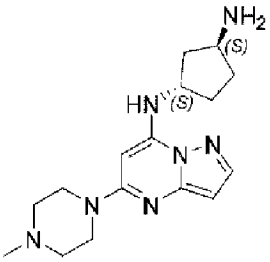
96



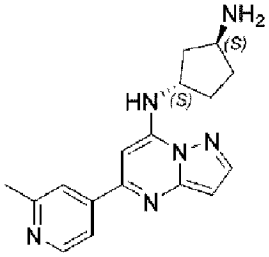
97



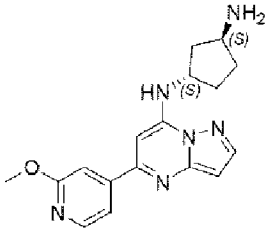
98



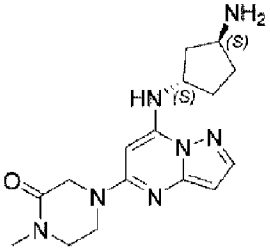
99



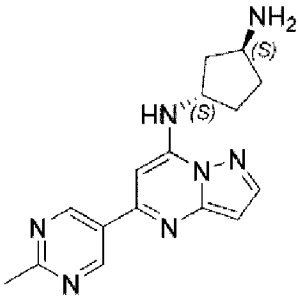
100



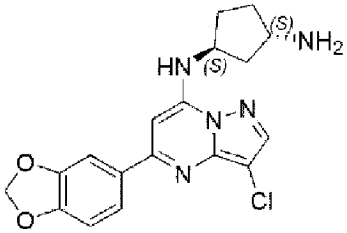
101



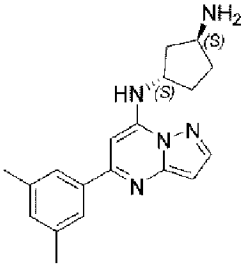
102



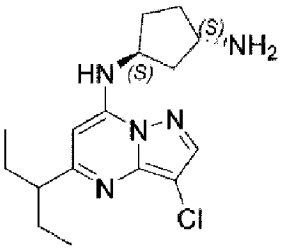
103



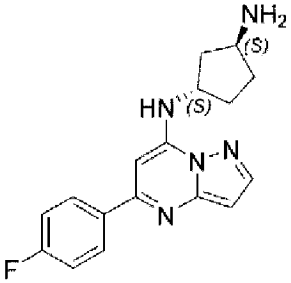
104



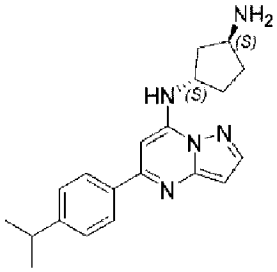
105



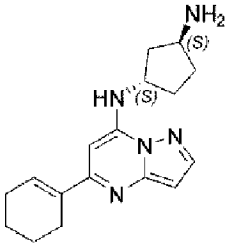
106



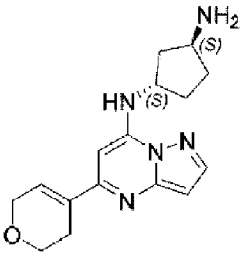
107



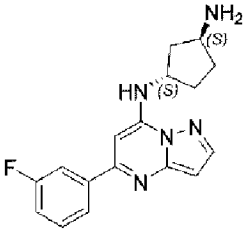
108



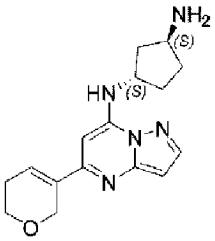
109



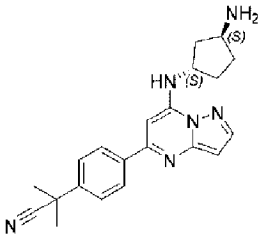
110



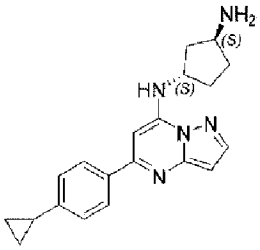
111



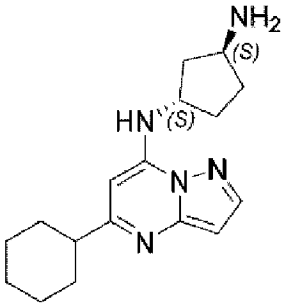
112



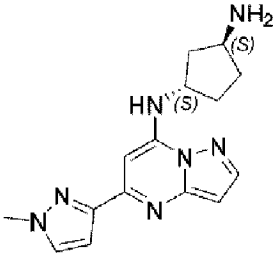
113



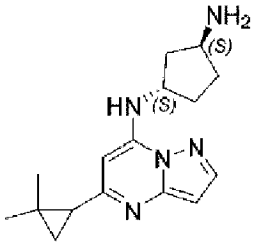
114



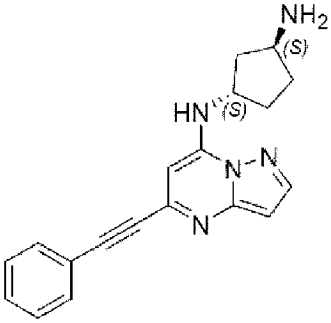
115



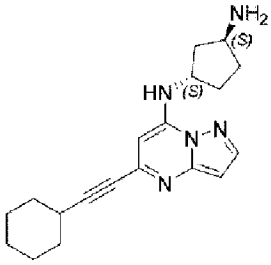
116



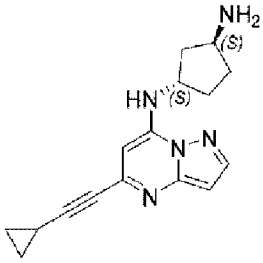
117



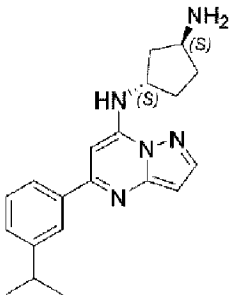
118



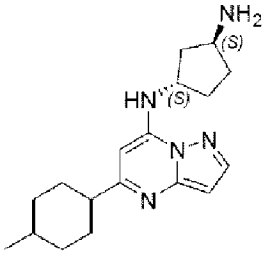
119



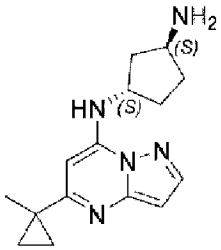
120



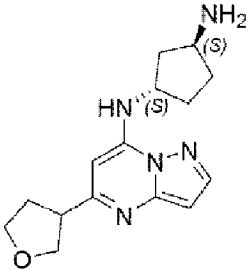
121



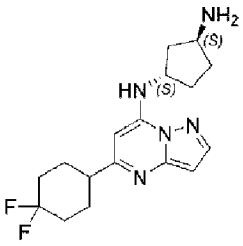
122



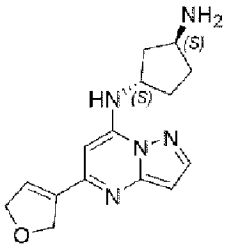
123



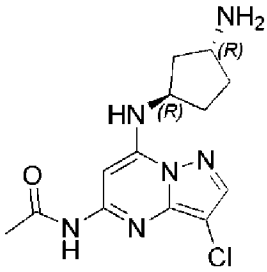
124



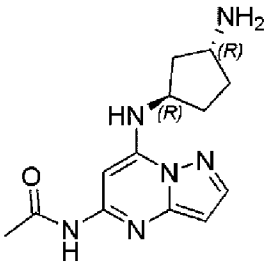
125



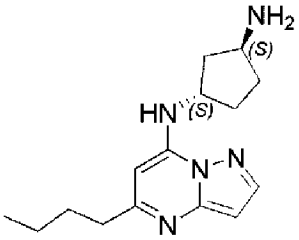
126



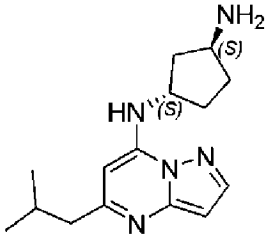
127



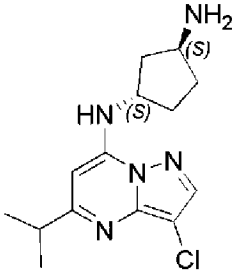
128



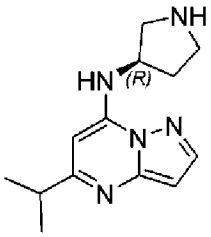
129



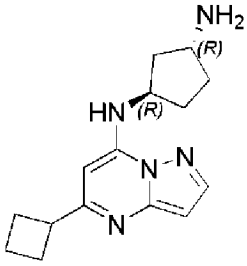
130



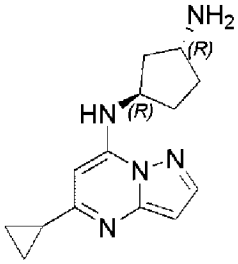
131



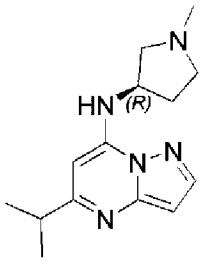
132



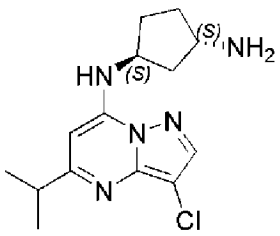
133



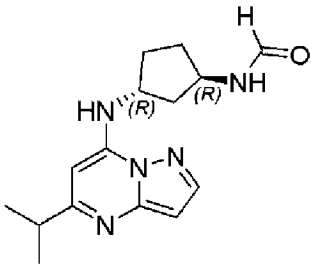
134



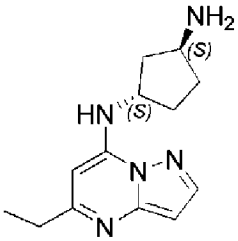
135



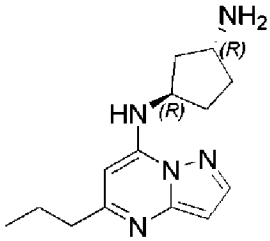
136



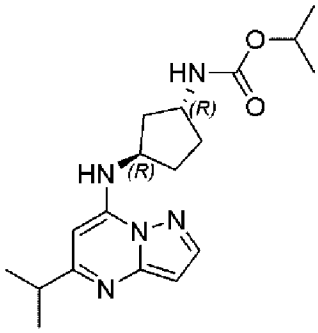
137



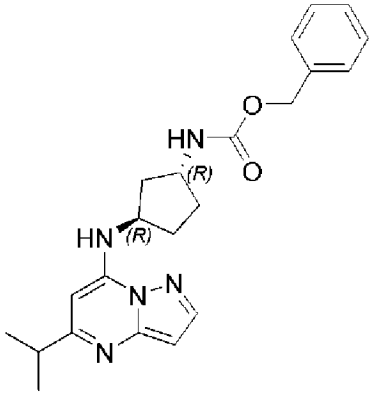
138



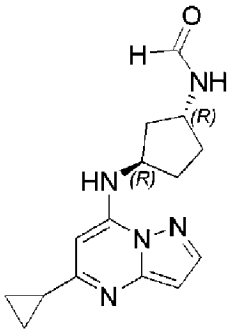
139



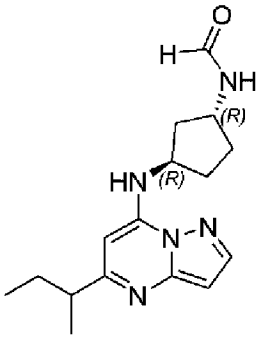
140



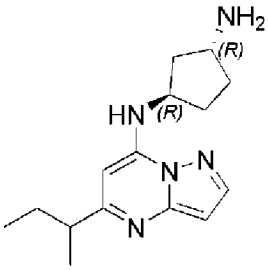
141



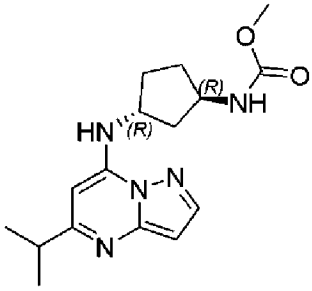
142



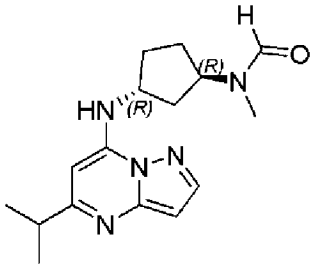
143



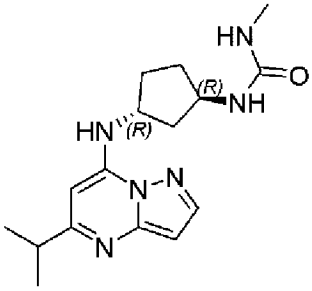
144



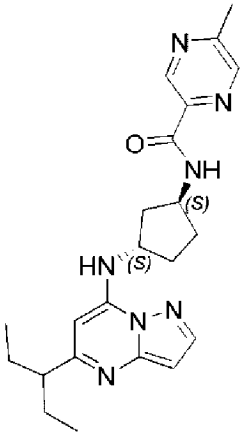
145



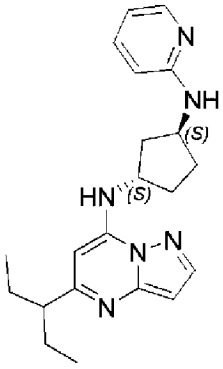
146



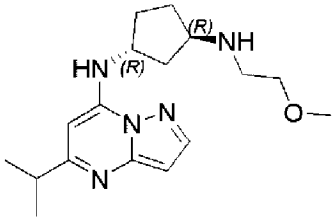
147



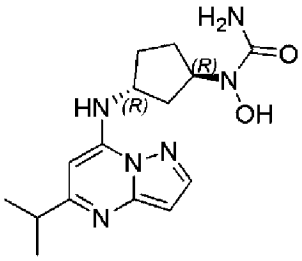
148



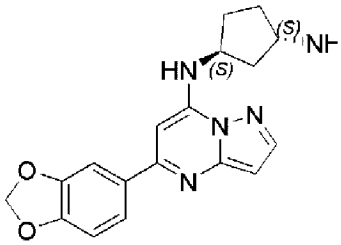
149



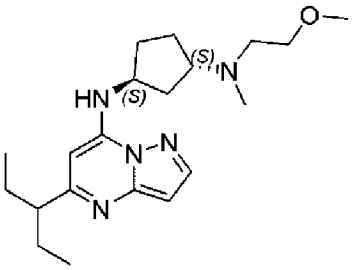
150



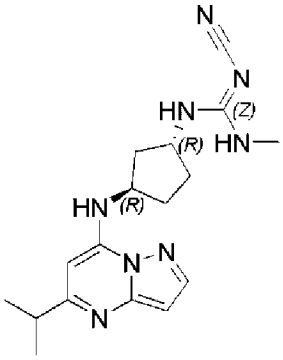
151



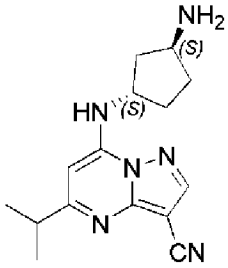
152



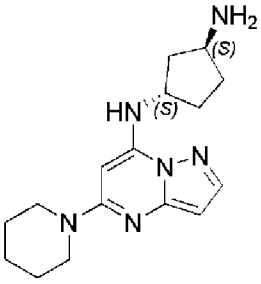
153



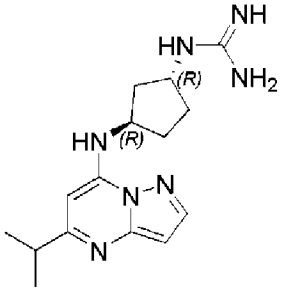
154



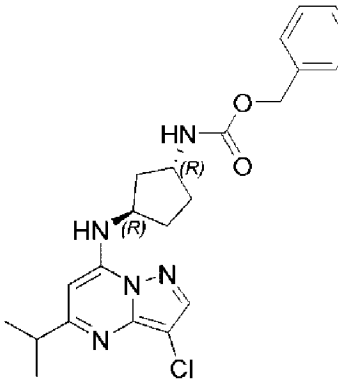
155



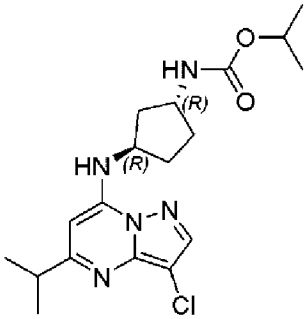
156



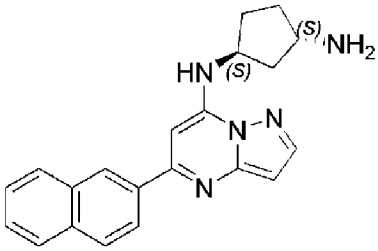
157



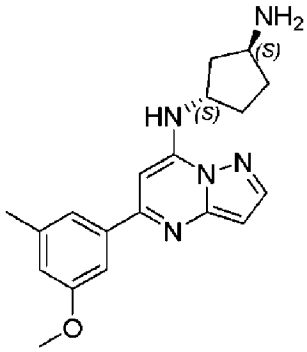
158



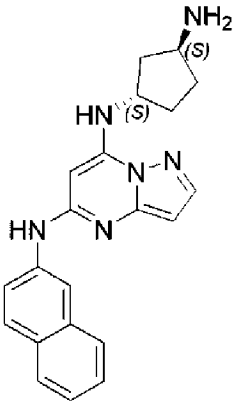
159



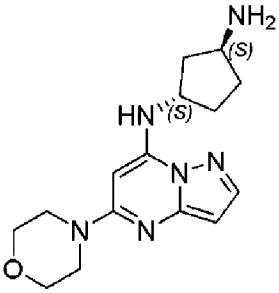
160



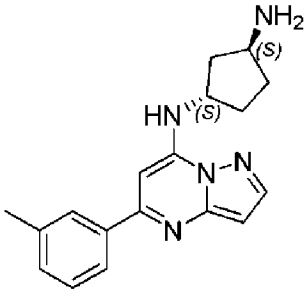
161



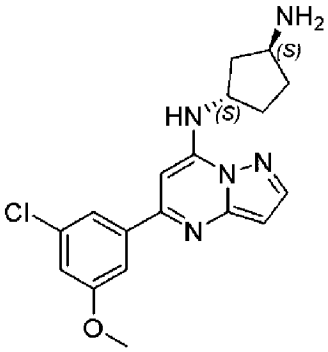
162



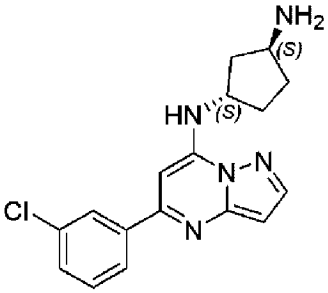
163



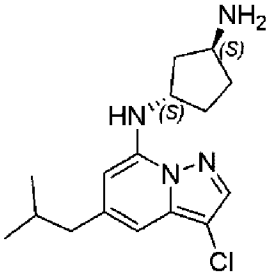
164



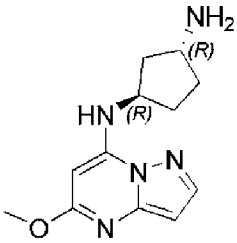
165



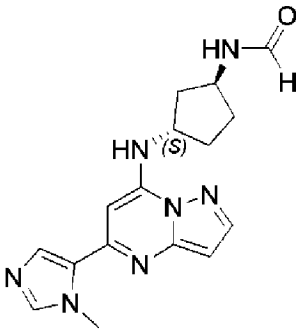
166



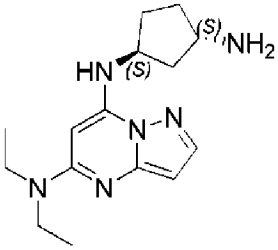
167



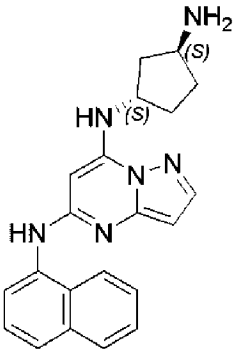
168



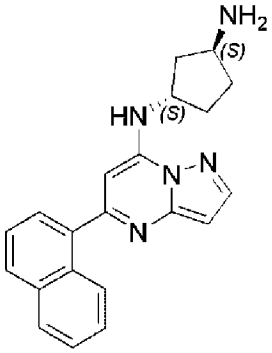
169



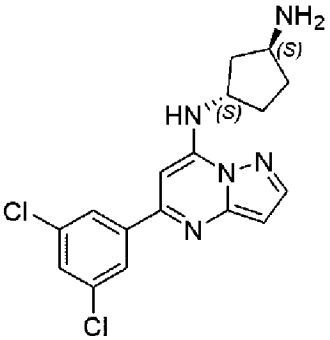
170



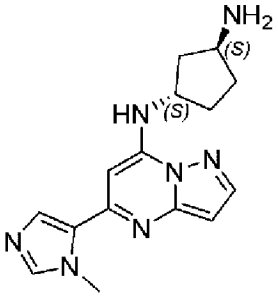
171



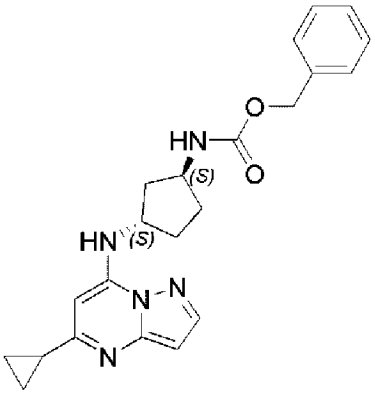
172



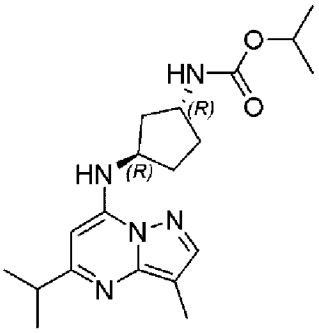
173



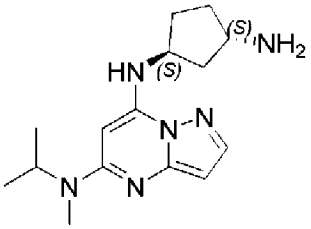
174



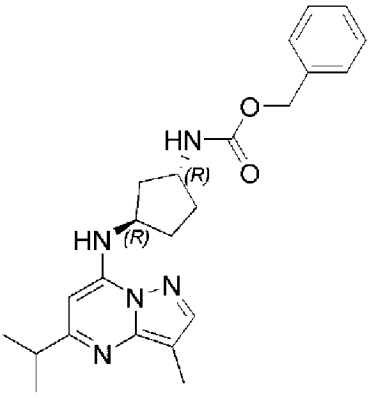
175



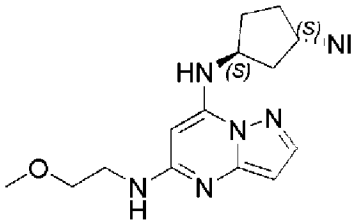
176



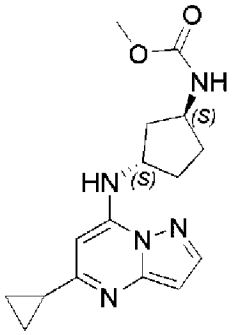
177



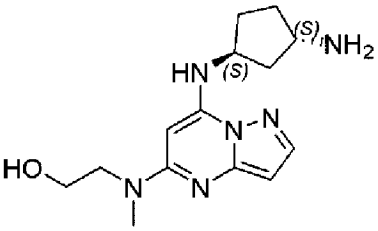
178



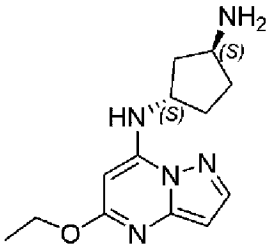
179



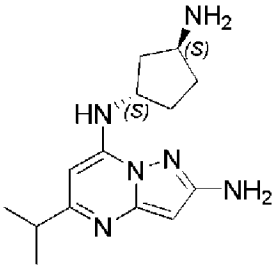
180



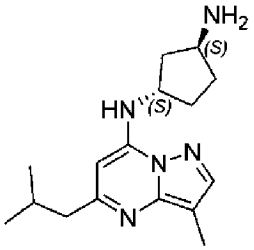
181



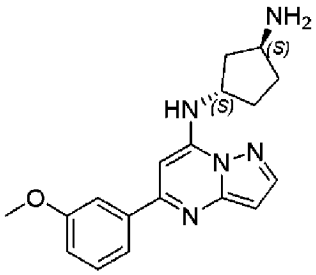
182



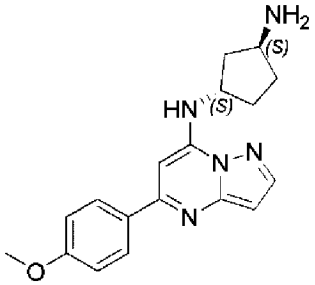
183



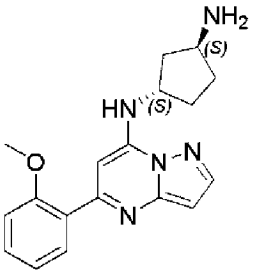
184



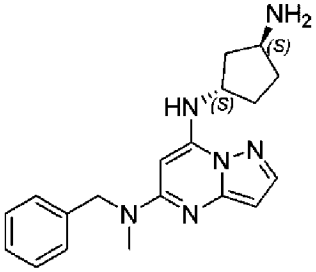
185



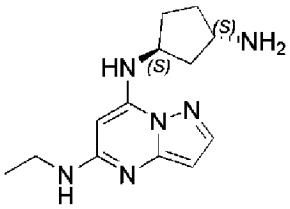
186



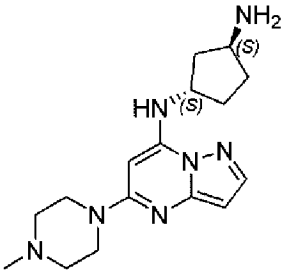
187



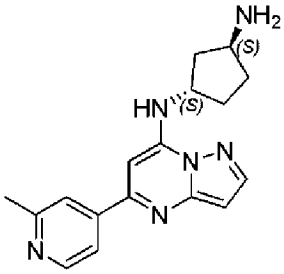
188



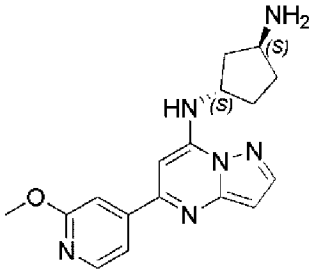
189



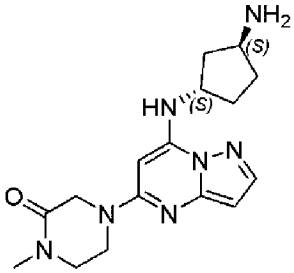
190



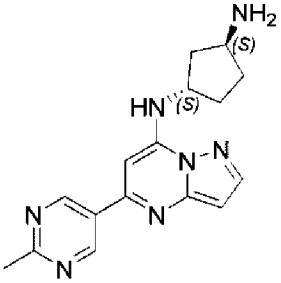
191



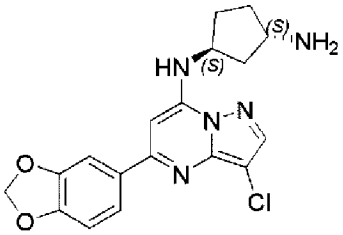
192



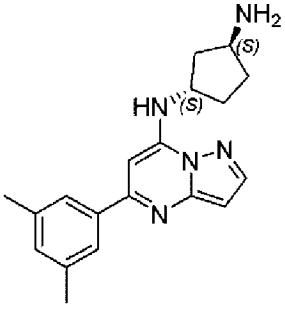
193



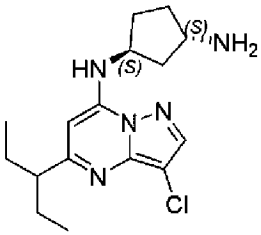
194



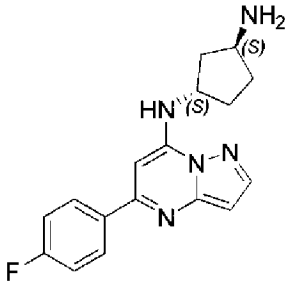
195



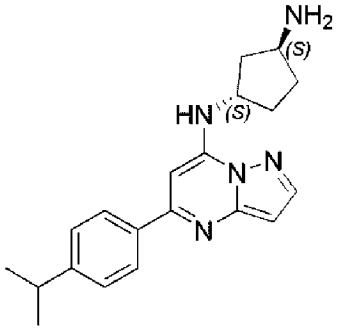
196



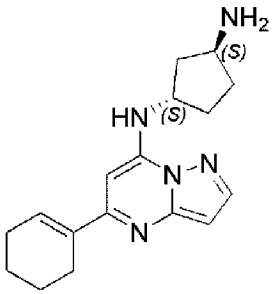
197



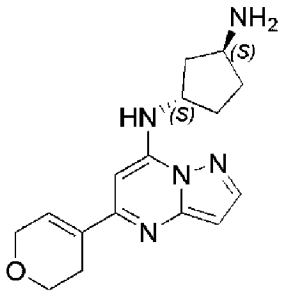
198



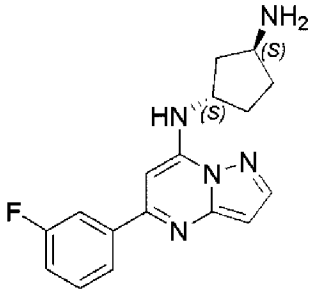
199



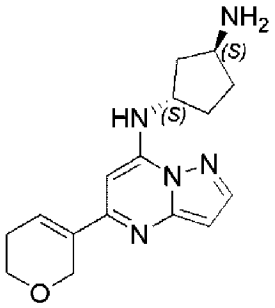
200



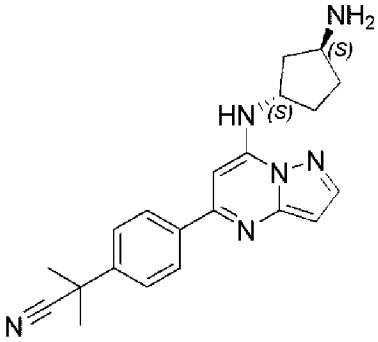
201



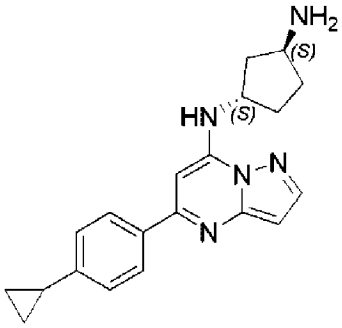
202



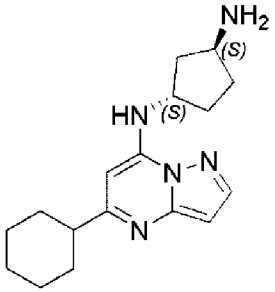
203



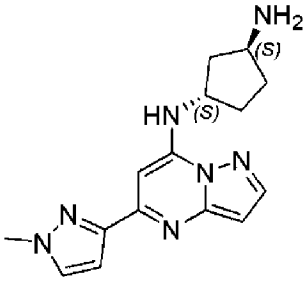
204



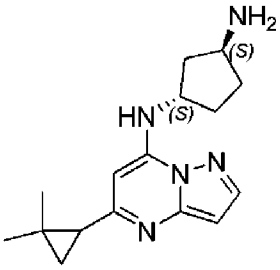
205



206



207



208

В рамках настоящего изобретения, термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» представляет собой количество соединения или композиции, которое достаточно для достижения благоприятных или желаемых результатов, как здесь описано, при введении субъекту. Эффективные лекарственные формы, способы введения и уровни доз можно определить эмпирически, и выполнение таких определений находится в компетенции специалистов в данной области.

Специалистам в данной области понятно, что доза будет варьироваться в зависимости от пути введения, скорости выведения, продолжительности лечения, типа любых других вводимых лекарственных средств, возраста, размера тела и вида млекопитающего, например, пациента-человека и подобных факторов, хорошо известных в области медицины и ветеринарии. В общем, подходящей дозой будет такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для получения желаемого эффекта без проявления побочных эффектов или с минимальными побочными эффектами.

Подходящий неограничивающий пример дозировки соединений по настоящему изобретению составляет примерно от 1 нг/кг до примерно 1000 мг/кг, например, примерно от 1 мг/кг до примерно 100 мг/кг, включая примерно от 5 мг/кг до примерно 50 мг/кг. Другие типичные дозировки ингибитора PI3K включают примерно 1 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 60 мг/кг, 70 мг/кг, 80 мг/кг, 90 мг/кг, 100 мг/кг, 125 мг/кг, 150 мг/кг, 175 мг/кг, 200 мг/кг, 250 мг/кг, 300 мг/кг, 400 мг/кг, 500 мг/кг, 600 мг/кг, 700 мг/кг, 800 мг/кг, 900 мг/кг или 1000 мг/кг.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию для лечения заболевания, опосредованного CDK9. Заболевание, опосредованное CDK9, может представлять собой гиперпролиферативное заболевание (например, рак), вызванные вирусом инфекционные заболевания или сердечно-сосудистое заболевание. Примеры включают острый миелоидный лейкоз, первичный перитонеальный рак, хронический лимфоцитарный лейкоз, рецидивирующую множественную миелому, неходжкинскую лимфому, острый лимфобластный лейкоз, острый бифенотипический лейкоз, распространенный рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак печени, такой как гепатоцеллюлярный рак, распространенные солидные опухоли. В частности, соединения можно использовать для лечения рака, вызванного аберрантной экспрессией MYC- или MCL-1, гематологического злокачественного новообразования или солидной опухоли.

Фармацевтическая композиция включает фармацевтически приемлемый носитель и эффективное количество соединений, описанных здесь.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить любым желаемым и эффективным способом: для перорального приема, или в виде мази или капель для местного введения в глаза, или для парентерального или другого введения любым подходящим способом, таким как внутрибрюшинное, подкожное, местное, внутрикожное, ингаляционное, внутрилегочное, ректальное, вагинальное, сублингвальное, внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, интратекальное или внутрилимфатическое введение. Кроме того, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить в сочетании с другими видами лечения. При желании фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно инкапсулировать или иным образом защитить от действмя желудочного или других секретов.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению являются

фармацевтически приемлемыми и содержат один или более активных ингредиентов в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и, необязательно, с одним или более другими соединениями, лекарственными средствами, ингредиентами и/или веществами. Независимо от выбранного пути введения, агенты/соединения по настоящему изобретению формулируют в фармацевтически приемлемые лекарственные формы обычными методами, известными специалистам в данной области, с использованием фармацевтически приемлемых носителей, хорошо известных в данной области (см., например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy (21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA) и The National Formulary (American Pharmaceutical Association, Washington, D.C.)), и они включают сахара (например, лактозу, сахарозу, маннит и сорбит), крахмалы, производные целлюлозы, фосфаты кальция (например, дикальцийфосфат, трикальцийфосфат и гидрофосфат кальция), цитрат натрия, воду, водные растворы (например, физиологический раствор, хлорид натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, раствор декстрозы для инъекций, раствор декстрозы и хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера лактата для инъекций), спирты (например, этиловый спирт, пропиловый спирт и бензиловый спирт), полиолы (например, глицерин, пропиленгликоль и полиэтиленгликоль), органические сложные эфиры (например, этилолеат и триглицериды), биодеградируемые полимеры (например, полилактид-полигликолид, поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды)), эластомерные матрицы, липосомы, микросферы, масла (например, кукурузное, масло зародышей зерновых культур, оливковое, касторовое масло, кунжутное масло, масло семян хлопчатника и арахисовое масло), какао-масло, воска (например, воска для суппозиториев), парафины, силиконы, тальк, салицилат и т. д. Каждый фармацевтически приемлемый носитель, используемый в фармацевтической композиции по настоящему изобретению, представляет собой «приемлемый» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами препарата и не является токсичным для субъекта. Носители, подходящие для выбранной лекарственной формы и предполагаемого пути введения, хорошо известны в данной области, и приемлемые носители для выбранной лекарственной формы и способа введения могут быть определены специалистом с обычной квалификацией в данной области.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут, необязательно, содержать дополнительные ингредиенты и/или материалы, обычно используемые в таких фармацевтических композициях. Такие ингредиенты и материалы хорошо известны в данной области и включают (1) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза, сахароза и аравийская камедь; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты, натрия крахмал гликолят, поперечно-сшитая натрий-карбоксиметилцеллюлоза и карбонат натрия; (5) агенты,

замедляющие растворение, такие как парафин; (6) ускорители всасывания, такие как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающие агенты, такие как цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) адсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли и лаурилсульфат натрия; (10) суспендирующие агенты, такие как этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитола и сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант; (11) буферные агенты; (12) эксципиенты, такие как лактоза, молочные сахара, полиэтиленгликоли, животные и растительные жиры, масла, воска, парафины, какао-масло, крахмалы, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоль, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк, салицилат, оксид цинка, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок; (13) инертные разбавители, такие как вода или другие растворители; (14) консерванты; (15) поверхностно-активные вещества; (16) диспергирующие агенты; (17) агенты, контролирующие высвобождение или замедляющие всасывание, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, другие полимерные матрицы, биодеградируемые полимеры, липосомы, микросферы, моностерат алюминия, желатин и воска; (18) замутняющие агенты; (19) адъюванты; (20) смачивающие агенты; (21) эмульгирующие и суспендирующие агенты; (22) солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, масло из семян хлопчатника, арахисовое, кукурузное, масло зародышей зерновых культур, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана; (23) пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан; (24) антиоксиданты; (25) агенты, которые придают составу изотоничность с кровью предполагаемого реципиента, такие как сахара и хлорид натрия; (26) загустители; (27) покровные материалы, такие как лецитин; и (28) подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты. Каждый такой ингредиент или материал должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами состава и не является токсичным для субъекта. Ингредиенты и материалы, подходящие для выбранной лекарственной формы и предполагаемого пути введения, хорошо известны в данной области, и приемлемые ингредиенты и материалы для выбранной лекарственной формы и способа введения может определить специалист с обычной квалификацией в данной области.

Фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, могут находиться в форме капсул, облаток, пилюль, таблеток, порошков, гранул, раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, жидкой эмульсии масле-в-воде или вода-в-масле, эликсира или сиропа, пастилок, болюса, электуария или пасты. Эти составы можно приготовить способами, известными в данной области, например, с помощью обычных способов нанесения оболочек, смешивания, грануляции или лиофилизации.

Твердые лекарственные формы для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т.п.) можно приготовить, например, смешиванием активного ингредиента (ов) с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и, необязательно, одним или более наполнителями, разбавителями, связующими агентами, увлажнителями, разрыхлителями, агентами, замедляющими растворение, ускорителями всасывания, смачивающими агентами, адсорбентами, смазывающими агентами и/или красителями. Твердые композиции подобного типа можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием подходящего эксципиента. Таблетку можно приготовить прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно приготовить с использованием подходящего связующего агента, смазывающего агента, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя, поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки можно приготовить формованием на подходящей машине. Таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут необязательно иметь насечки или могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области формуляции фармацевтических препаратов. Они также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить замедленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента из них. Их можно стерилизовать, например, фильтрацией через фильтр, задерживающий бактерии. Такие композиции могут также необязательно содержать замутнители и могут иметь такой состав, что они высвобождают активный ингредиент только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, замедленным образом. Активный ингредиент также может находиться в микрокапсулированной форме.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Жидкие лекарственные формы могут содержать подходящие инертные разбавители, обычно используемые в данной области. Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального введения могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты. Суспензии могут содержать суспендирующие агенты.

Фармацевтические композиции для ректального или вагинального введения могут быть представлены в виде суппозиториев, которые можно приготовить смешиванием одного или более активных ингредиентов с одним или более подходящими, не вызывающими раздражения носителями, которые являются твердыми при комнатной температуре, но становятся жидкими при температуре тела и, следовательно, будут расплавляться в прямой кишке или полости влагалища, и высвобождать активное соединение. Фармацевтические композиции, которые подходят для вагинального

введения, также включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие такие фармацевтически приемлемые носители, которые известны в данной области как подходящие.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри, капли и ингалянты. Активный агент(ы)/ соединение(я) можно смешать в стерильных условиях с подходящим фармацевтически приемлемым носителем. Мази, пасты, кремы и гели могут содержать эксципиенты. Порошки и спреи могут содержать эксципиенты и пропелленты.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат один или более агентов/соединений в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть восстановлены в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед применением, которые могут содержать подходящие антиоксиданты, буферы, растворенные вещества, которые делают состав изотоничным с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие агенты или загустители. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, использованием покровных материалов, поддержанием требуемого размера частиц в случае дисперсий и использованием поверхностно-активных веществ. Такие композиции могут также содержать подходящие адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Также может быть желательно включить агенты, придающие изотоничность. Кроме того, пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы можно обеспечить включением агентов, замедляющих абсорбцию.

В некоторых случаях для пролонгации действия лекарственного средства (например, фармацевтического препарата), желательно замедлить его всасывание из места подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто использованием жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества, имеющего низкую растворимость в воде.

Скорость всасывания активного агента/лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедленное всасывание агента/лекарственного средства, вводимого парентерально, может достигаться растворением или суспендированием активного агента/лекарственного средства в масляном носителе. Депо-формы для инъекций можно приготовить формированием матриц для микрокапсул активного ингредиента в биодеградируемых полимерах. В зависимости от соотношения активного ингредиента к полимеру и свойств конкретного используемого полимера скорость высвобождения активного ингредиента можно контролировать. Инъекционные депо-составы также получают включением лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями

организма. Инъекционные материалы можно стерилизовать, например, фильтрованием через фильтр, задерживающий бактерии.

Составы могут быть представлены в герметичных однодозовых и мультидозовых контейнерах, например в ампулах и флаконах, и могут храниться в лиофилизированном состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций, непосредственно перед использованием. Экстемпоральные растворы и суспензии для инъекции могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток вышеописанного типа.

В рамках настоящего изобретения, «субъект» означает млекопитающее, предпочтительно человека. В рамках настоящего изобретения, в дополнении к людям группы млекопитающих включают, например, сельскохозяйственных животных, домашних животных, лабораторных животных и т. д. Некоторые примеры сельскохозяйственных животных включают коров, свиней, лошадей, коз и т. д. Некоторые примеры домашних животных включают собак, кошек и т. д. Некоторые примеры лабораторных животных включают крыс, мышей, кроликов, морских свинок и т. д.

В рамках настоящего изобретения, термины «лечить», «лечение», «проводить лечение» и их грамматические вариации, означают подвергание субъекта воздействию протокола, схемы, процесса или средства лечения, при которых желательно получить физиологический ответ или исход у такого субъекта, например, пациента. В частности, способы и композиции по настоящему изобретению можно использовать для замедления развития симптомов заболевания или отсрочки начала заболевания или патологического состояния, или для остановки прогрессирования заболевания. Однако, поскольку каждый подвергающийся лечению субъект может не отвечать на конкретный протокол, схему, процесс или средство лечения, то для лечения не требуется достижения желаемого физиологического ответа или исхода у каждого и любого субъекта или объекта, например, пациента, популяции. Следовательно, данный субъект или объект, например, пациент, популяция может не ответить или ответить неадекватно на лечение.

В рамках настоящего изобретения, термины «ослаблять», «ослабление» и их грамматические вариации, означают снижение тяжести симптомов заболевания у субъекта.

В рамках настоящего изобретения, термины «профилактировать», «профилактика» и их грамматические вариации, означают введение соединения или композиции по настоящему изобретению субъекту, у которого не было диагностировано заболевание или патологическое состояние на момент введения, но у которого можно ожидать развития заболевания или патологического состояния, или у которго имеется повышенный риск развития заболевания или патологического состояния. Профилактика также включает введение, по меньшей мере, одного соединения или композиции по настоящему изобретению таким субъектам, которые, как полагается, предрасположены к развитию заболевания или патологического состояния за счет возраста, семейного анамнеза, генетических или хромосомных аномалий, на основе присутствия одного или более

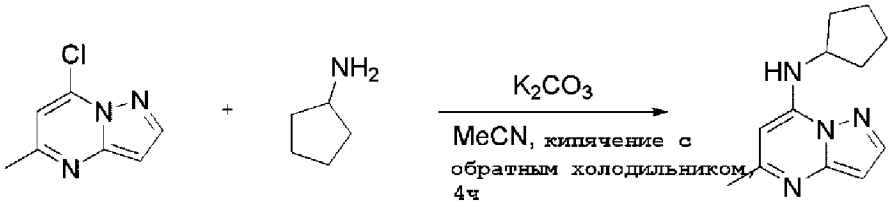
биологических маркеров заболевания или патологического состояния и/или воздействия факторов окружающей среды.

Следующие ниже примеры служат для иллюстрации некоторых аспектов изобретения и не предназначены для ограничения изобретения.

Примеры

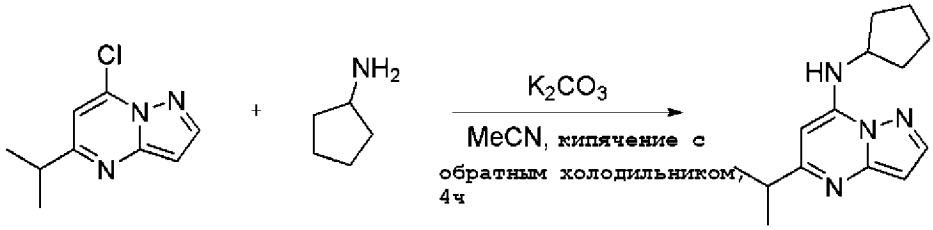
Следующие ниже примеры описывают получение и тестирование репрезентативных соединений.

Пример 1: N-циклопентил-5-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амин (1)



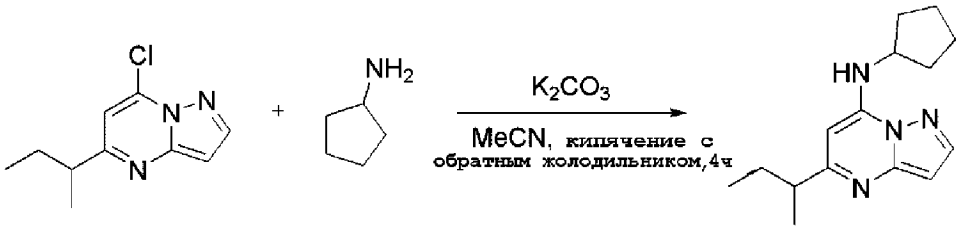
Перемешиваемый раствор 7-хлор-5-метилпиразоло[1,5-a] пиримидина (50,0 мг, 0,3000 ммоль), циклопентанамина (30,48 мг, 0,3600 ммоль) и K_2CO_3 (82,34 мг, 0,6000 ммоль) в MeCN (4 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией, элюент 30% этилацетата в гексане, с получением N-циклопентил-5-метилпиразоло[1,5-a] пиримидин-7-амина (51,58 мг, 0,2358 ммоль, выход 79,046%) (1) в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (смесь 40% этилацетата в гексане; Rf продукта=0,4, SM Rf продукта=0,6).

Пример 2: N-циклопентил-5-изопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амин (2)



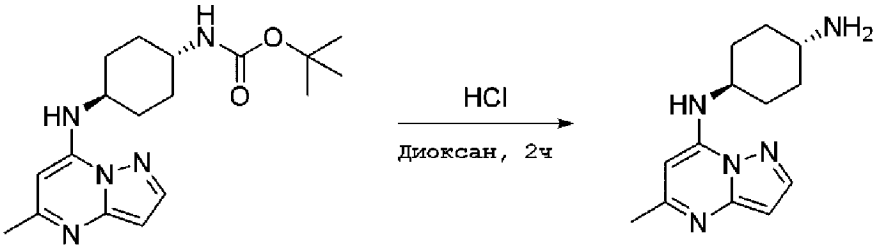
Перемешиваемый раствор 7-хлор-5-изопропилпиразоло[1,5-a]пиримидина (65,0 мг, 0,3300 ммоль), циклопентанамина (0,04 мл, 0,4000 ммоль) и K_2CO_3 (91,69 мг, 0,6600 ммоль) в MeCN (4 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией, элюент 15% этилацетата в гексане, с получением N-циклопентил-5-изопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амина (48,02 мг, 0,1953 ммоль, выход 58,789%) (2) в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (смесь 20% этилацетата в гексане; Rf продукта=0,3, SM Rf продукта=0,6).

Пример 3: N-циклопентил-5-втор-бутилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амин (3)



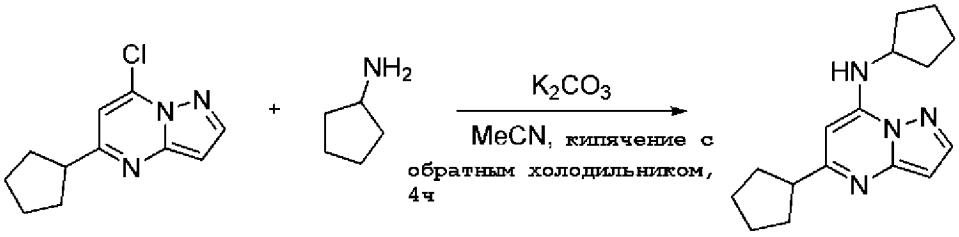
Перемешиваемый раствор 7-хлор-5-втор-бутилпиразоло[1,5-а]пиримидина (50 мкг, 0,2400 ммоль), циклопентанамина (24,37 мг, 0,2900 ммоль) и K_2CO_3 (82,28 мг, 0,6000 ммоль) в MeCN (5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией с получением N-циклопентил-5-втор-бутилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (21,27 мг, 0,0823 ммоль, выход 34,519%) (3) в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (смесь 30% этилацетата в гексане; Rf продукта=0,4, SM Rf продукта=0,5).

Пример 4: [4-[(5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-4-ий-7-ил) амино]циклогексил]аммоний дихлорид (4)



К трет-бутил N-[4-[(5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил) амино]циклогексил]карбамату (60,0 мг, 0,1700 ммоль) добавляли HCl в диоксане (2 мл, 0,1700 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением [4-[(5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-4-ий-7-ил)амино]циклогексил]аммония дихлорида (39,89 мг, 0,1247 ммоль, выход 71,803%) (4) в виде белого твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

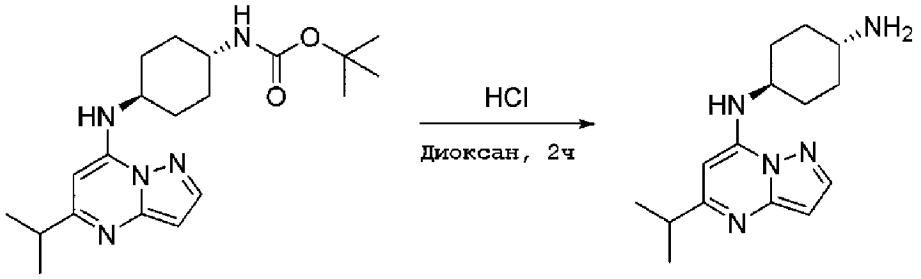
Пример 5: N,5-дициклопентилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (5)



Перемешиваемый раствор 7-хлор-5-циклопентилпиразоло[1,5-а] пиримидина (50,0 мг, 0,2300 ммоль), циклопентанамина (23,05 мг, 0,2700 ммоль) и K_2CO_3 (77,81 мг, 0,5600 ммоль) в MeCN (5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной

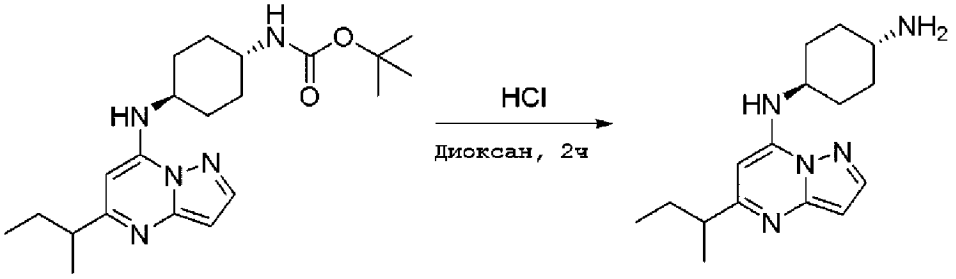
хроматографией с получением N,5-дициклопентилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (33,17 мг, 0,1227 ммоль, выход 54,396%) (5) в виде светло-желтого твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (смесь 30% этилацетата в гексане; Rf продукта=0,4, SM Rf продукта=0,5).

Пример 6: [4-[(5-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-4-ий-7-ил)амино]циклогексил]аммоний дихлорид (6)



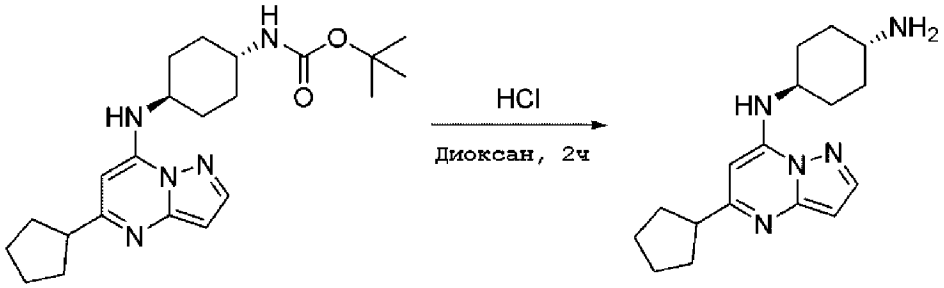
К трет-бутил N-[4-[(5-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]циклогексил]карбамату (80,0 мг, 0,2100 ммоль) добавляли HCl в диоксане (2 мл, 0,2100 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением [4-[(5-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-4-ий-7-ил)амино]циклогексил]аммония дихлорида (64,82 мг, 0,1796 ммоль, выход 83,865%) (6) в виде не совсем белого твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Пример 7: [4-[(5-втор-бутилпиразоло[1,5-а]пиримидин-4-ий-7-ил)амино]циклогексил]аммони1 дихлорид (7)



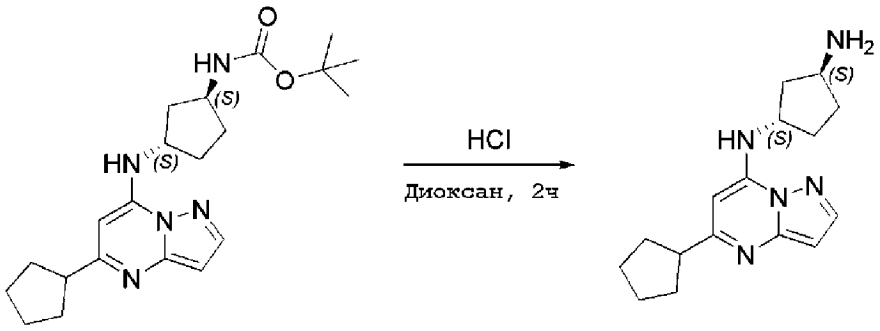
К трет-бутил N-[4-[(5-втор-бутилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]циклогексил]карбамату (65,0 мг, 0,1700 ммоль) добавляли HCl в диоксане (2 мл, 0,1700 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением [4-[(5-втор-бутилпиразоло[1,5-а]пиримидин-4-ий-7-ил)амино]циклогексил]аммония дихлорида (46,75 мг, 0,1297 ммоль, выход 77,35%) (7) в виде не совсем белого твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,78).

Пример 8: [4-[(5-циклопентилпиразоло[1,5-а]пиримидин-4-ий-7-ил)амино]циклогексил]аммоний дихлорид (8)



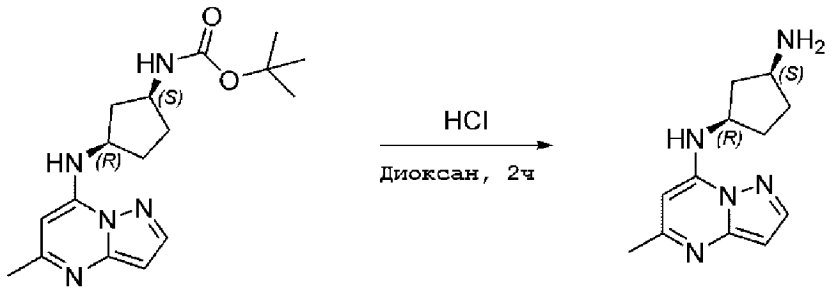
К трет-бутил N-[4-[(5-циклопентилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]циклогексил]карбамату (72,17 мг, 0,1800 ммоль) добавляли HCl в диоксане (2 мл, 0,1800 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением [4-[(5-циклопентилпиразоло[1,5-а] пиримидин-4-ий-7-ил)амино]циклогексил]аммония дихлорида (59,36 мг, 0,1594 ммоль, выход 88,257%) (8) в виде не совсем белого твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Пример 9: [(1S,3S)-3-[(5-циклопентилпиразоло[1,5-а] пиримидин-4-ий-7-ил)амино]циклопентил]аммоний дихлорид (9)



К трет-бутил N-[(1S,3S)-3-[(5-циклопентилпиразоло[1,5-а] пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамату (105 мг, 0,2700 ммоль) добавляли HCl в диоксане (2,0 мл, 0,2700 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением [(1S,3S)-3- [(5-циклопентилпиразоло[1,5-а]пиримидин-4-ий-7-ил)амино]циклопентил]аммония дихлорида (51,28 мг, 0,1431 ммоль, выход 52,544%) (9) в виде светло-желтого твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Пример 10: [(1S,3R)-3-[(5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-4-ий-7-ил)амино]циклопентил]аммоний дихлорид (10)

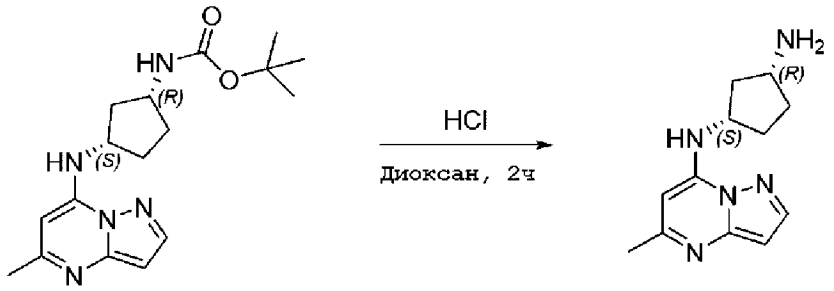


К трет-бутил N-[(1S,3R)-3-[(5-метилпиразоло[1,5-а] пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамату (100,0 мг, 0,3000 ммоль) добавляли HCl в диоксане (2 мл, 0,3000 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением [(1S,3R)-3- [(5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-4-ий-7-ил)амино]циклопентил] аммония дихлорида (84,11 мг, 0,2685 ммоль, выход 88,979%) (10) в виде не совсем белого твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Пример 11: [3-[(5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-4-ий-7-ил) амино]циклобутил]аммоний дихлорид (11)

К трет-бутил N-[3-[(5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил) амино]циклобутил]карбамату (90 мг, 0,2800 ммоль) добавляли HCl в диоксане (2,0 мл, 0,2800 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением [3-[(5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-4-ий-7-ил) амино]циклобутил]аммония дихлорида (65,42 мг, 0,2240 ммоль, выход 79,009%) (11) в виде светло-коричневого твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

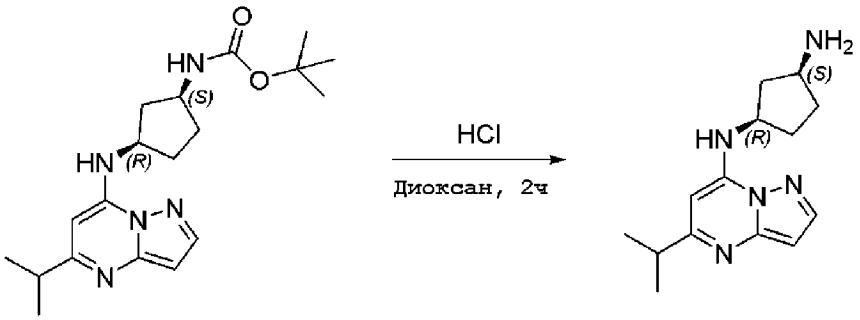
Пример 12: [(1R,3S)-3-[(5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-4-ий-7-ил)амино]циклопентил]аммоний дихлорид (12)



К трет-бутил N-[(1R,3S)-3-[(5-метилпиразоло[1,5-а] пиримидин-7-

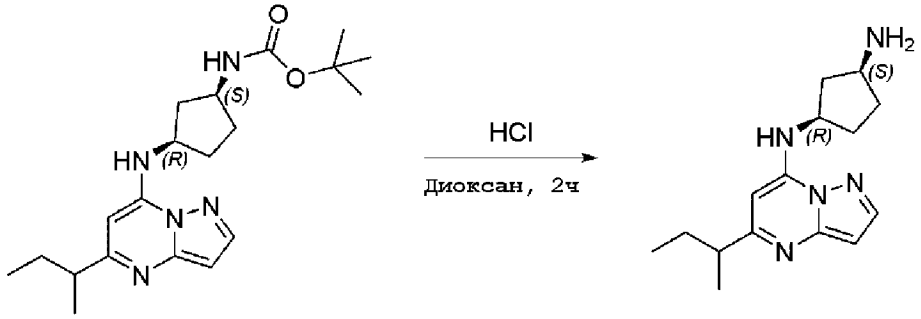
ил)амино]циклопентил]карбамату (80,0 мг, 0,2400 ммоль) добавляли HCl в диоксане (2,0 мл, 0,2400 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением [(1R,3S)-3- [(5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-4-ий-7-ил)амино]циклопентил] аммония дихлорида (61,39 мг, 0,1993 ммоль, выход 82,568%) (12) в виде не совсем белого твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Пример 13: (1S,3R)-N3-(5-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамин (13)



К трет-бутил N-[(1S,3R)-3-[(5-изопропилпиразоло[1,5-а] пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамату (80,0 мг, 0,2200 ммоль) добавляли HCl в диоксане (2,0 мл, 0,2200 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и нейтрализовали с использованием картриджа PL-HCO3 MP SPE 200MG/6ML с получением (1S,3R)-N3-(5-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамина (26,03 мг, 0,0978 ммоль, выход 43,966%) (13) в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

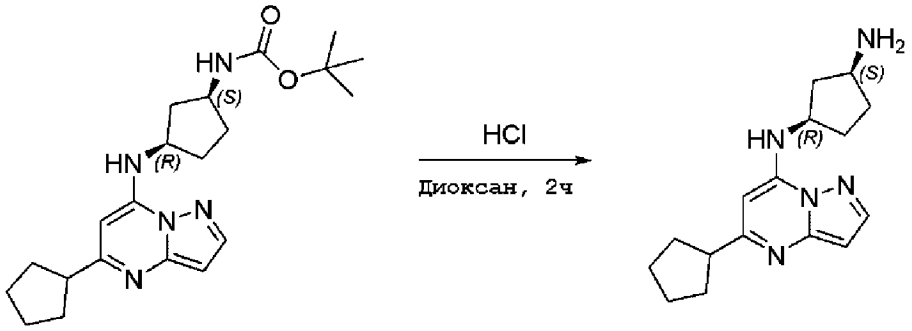
Пример 14: (1S,3R)-N3-(5-втор-бутилпиразоло[1,5-а] пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамин (14)



К трет-бутил N-[(1S,3R)-3-[(5-втор-бутилпиразоло[1,5-а] пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамату (100 мкг, 0,2700 ммоль) добавляли HCl в диоксане (2,0 мл, 0,2700 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и нейтрализовали с использованием картриджа PL-HCO3 MP SPE 200MG/6ML с получением (1S,3R)-N3-(5-втор-бутилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамина (34,04 мг, 0,1245 ммоль, выход 46,505%) (14)

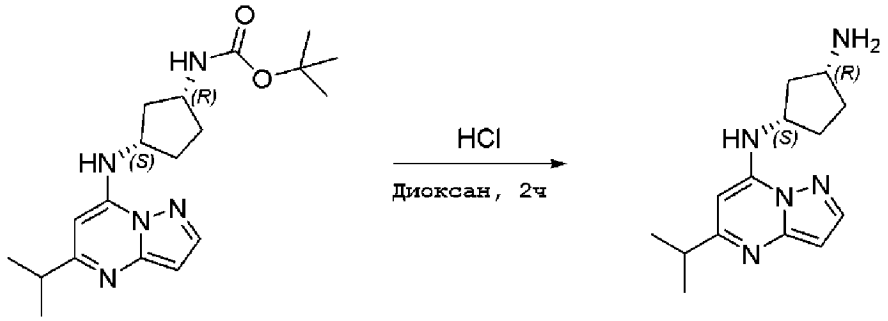
в виде светло-зеленого аморфного твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Пример 15: трет-бутил N-[(1S,3R)-3-[(5-циклопентилпиразоло [1,5-a]пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамат (15)



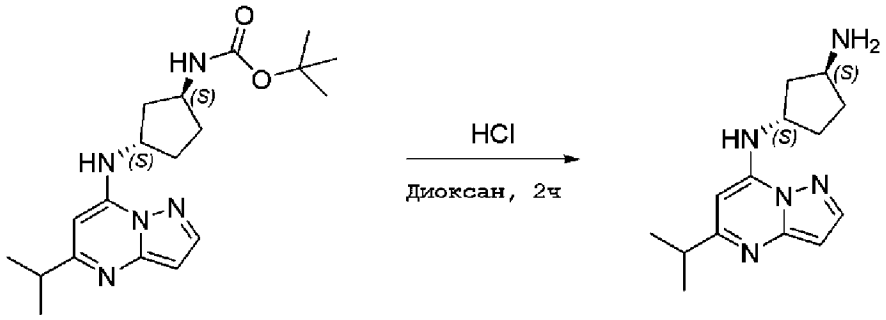
К трет-бутил N-[(1S,3R)-3-[(5-циклопентилпиразоло[1,5-a] пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамату (100 мг, 0,2600 ммоль) добавляли HCl в диоксане (2,0 мл, 0,2600 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и нейтрализовали с использованием картриджа PL-HCO3 MP SPE 200MG/6ML с получением (1S,3R)-N3-(5-циклопентилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамина (31,91 мг, 0,1118 ммоль, выход 43,103%) (15) в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат, Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Пример 16: (1R,3S)-N3-(5-изопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамин (16)



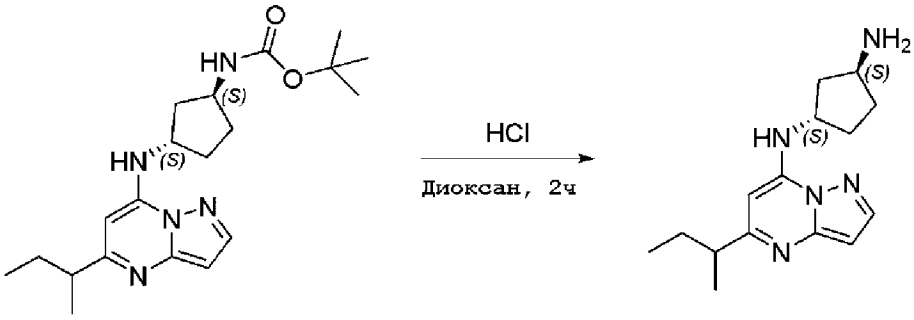
К трет-бутил N-[(1R,3S)-3-[(5-изопропилпиразоло[1,5-a] пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамату (75 мг, 0,2100 ммоль) добавляли HCl в диоксане (2,0 мл, 0,2100 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и нейтрализовали с использованием картриджа PL-HCO3 MP SPE 200MG/6ML с получением (1R,3S)-N3-(5-изопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамина (30,78 мг, 0,1158 ммоль, выход 55,49%) (16) в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Пример 17: (1S,3S)-N3-(5-изопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамин (17)



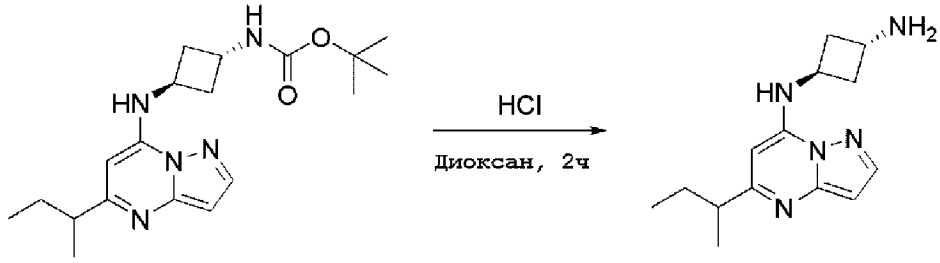
К трет-бутил N-[(1S,3S)-3-[(5-изопропилпиразоло[1,5-а] пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамату (80,0 мг, 0,2200 ммоль) добавляли HCl в диоксане (2,0 мл, 0,2200 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и нейтрализовали с использованием картриджа PL-HCO3 MP SPE 200MG/6ML с получением (1S,3S)-N3-(5-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамина (31,02 мг, 0,1160 ммоль, выход 52,142%) (17) в виде светло-желтой смолы. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Пример 18: (1S,3S)-N3-(5-втор-бутилпиразоло[1,5-а] пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамин (18)



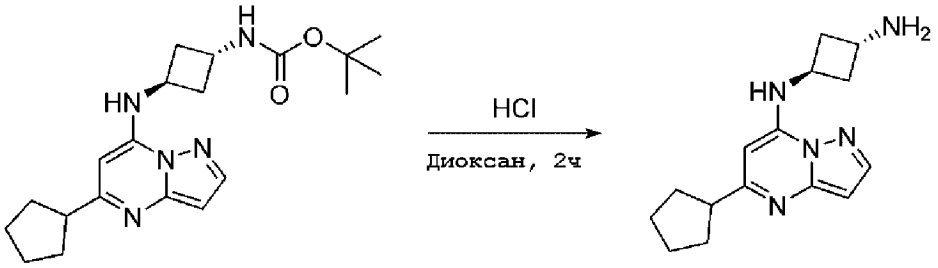
К трет-бутил N-[(1S,3S)-3-[(5-втор-бутилпиразоло[1,5-а] пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамату (105,0 мг, 0,2800 ммоль) добавляли HCl в диоксане (2,0 мл, 0,2800 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и нейтрализовали с использованием картриджа PL-HCO3 MP SPE 200MG/6ML с получением (1S,3S)-N3-(5-втор-бутилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамина (20,55 мг, 0,0752 ммоль, выход 26,738%) (18) в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Пример 19: N1-(5-втор-бутилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил) циклобутан-1,3-диамин (19)



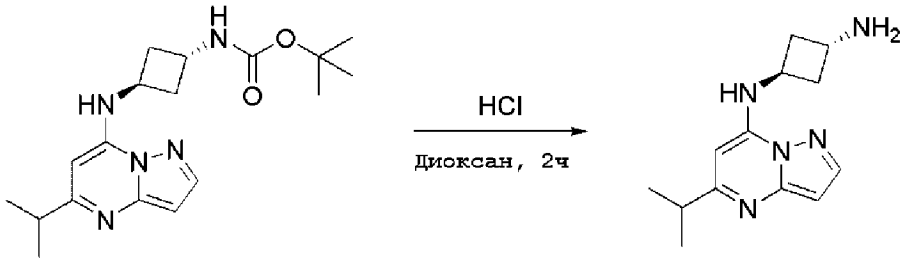
К трет-бутил N-[3-[(5-втор-бутилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]циклобутил]карбамату (85,0 мг, 0,2400 ммоль) добавляли HCl в диоксане (2,0 мл, 0,2400 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и нейтрализовали с использованием картриджа PL-HCO3 MP SPE 200MG/6ML с получением N1-(5-втор-бутилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклобутан-1,3-диамина (30,61 мг, 0,1180 ммоль, выход 49,914%) (19) в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Пример 20: N1-(5-циклопентилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил) циклобутан-1,3-диамин (20)



К трет-бутил N-[3-[(5-циклопентилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]циклобутил]карбамату (80,0 мг, 0,2200 ммоль) добавляли HCl в диоксане (2,0 мл, 0,2200 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и нейтрализовали с использованием картриджа PL-HCO3 MP SPE 200MG/6ML с получением N1-(5-циклопентилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклобутан-1,3-диамина (29,52 мг, 0,1088 ммоль, выход 50,514%) (20) в виде светло-желтой смолы. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

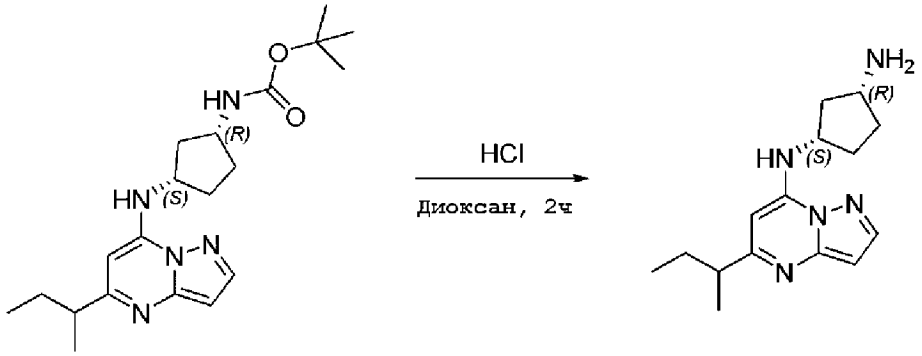
Пример 21: N1-(5-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил) циклобутан-1,3-диамин (21)



К трет-бутил N-[3-[(5-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]циклобутил]карбамату (75,0 мг, 0,2200 ммоль) добавляли HCl в диоксане (2,0 мл, 0,2200 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и нейтрализовали с использованием картриджа PL-HCO3 MP SPE 200MG/6ML с получением N1-(5-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклобутан-1,3-диамина (32,01 мг, 0,1251 ммоль, выход 57,616%) (21) в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с

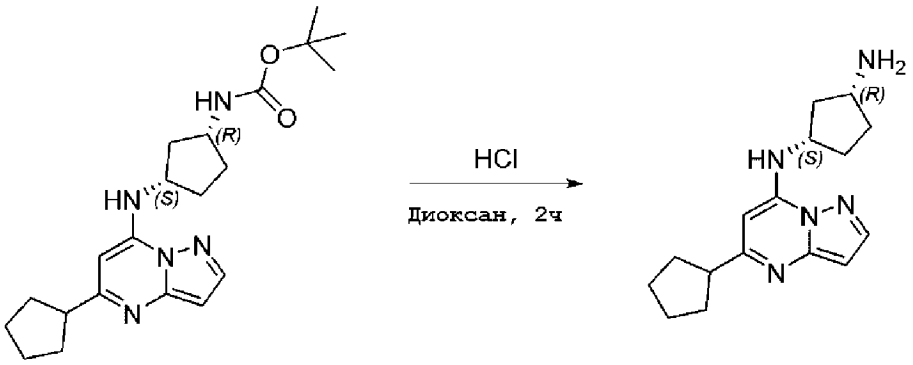
использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Пример 22: (1R,3S)-N3-(5-втор-бутилпиразоло[1,5-а] пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамин (22)



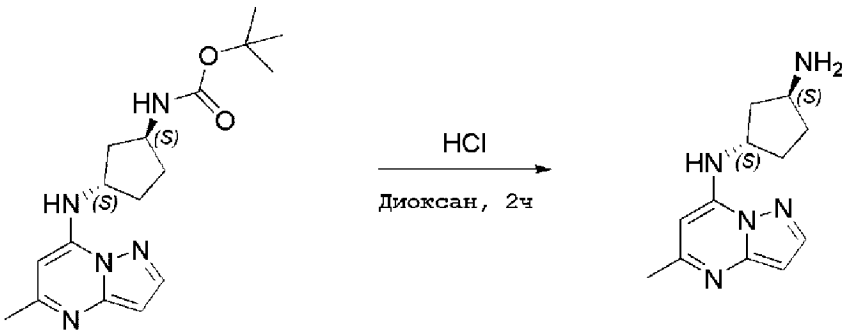
К трет-бутил N-[(1R,3S)-3-[(5-втор-бутилпиразоло[1,5-а] пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамату (100,0 мг, 0,2700 ммоль) добавляли HCl в диоксане (2,0 мл, 0,2700 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и нейтрализовали с использованием картриджа PL-HCO3 MP SPE 200MG/6ML с получением (1R,3S)-N3-(5-втор-бутилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамина (28,39 мг, 0,1038 ммоль, выход 38,786%) (22) в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Пример 23: (1R,3S)-N3-(5-циклопентилпиразоло[1,5-а] пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамин (23)



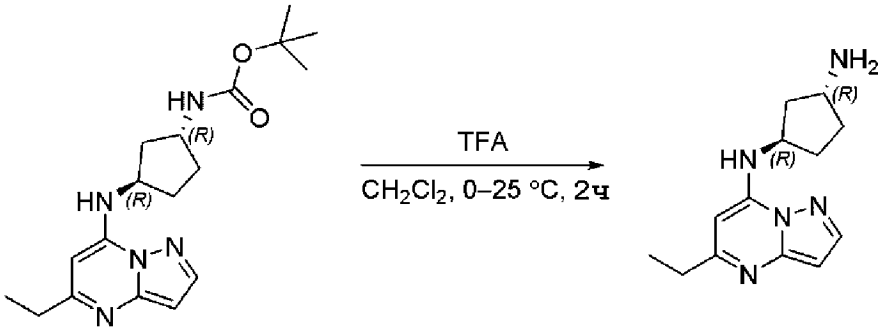
К трет-бутил N-[(1R,3S)-3-[(5-циклопентилпиразоло[1,5-а] пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамату (100,0 мг, 0,2600 ммоль) добавляли HCl в диоксане (2,0 мл, 0,2600 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и нейтрализовали с использованием картриджа PL-HCO3 MP SPE 200MG/6ML с получением (1R,3S)-N3-(5-циклопентилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамина (33,05 мг, 0,1158 ммоль, выход 44,643%) (23) в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Пример 24: (1S,3S)-N3-(5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил) циклопентан-1,3-диамин (24)



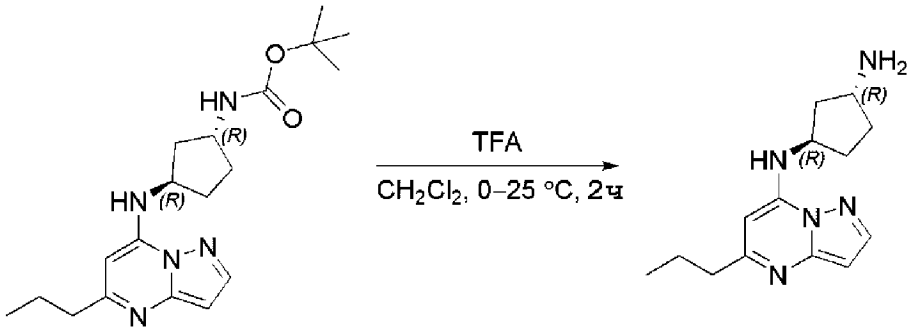
К трет-бутил N-[(1S,3S)-3-[(5-метилпиразоло[1,5-a] пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамату (80,0 мг, 0,2400 ммоль) добавляли HCl в диоксане (2,0 мл, 0,2400 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, нейтрализовали с использованием картриджа PL-HCO3 MP SPE 200MG/6ML и очищали препаративной ВЭЖХ с получением (1S,3S)-N3-(5-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамина (21,15 мг, 0,0899 ммоль, выход 37,263%) (24) в виде не совсем белого твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Пример 25: (1R,3R)-N3-(5-этилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил) циклопентан-1,3-диамин (25)



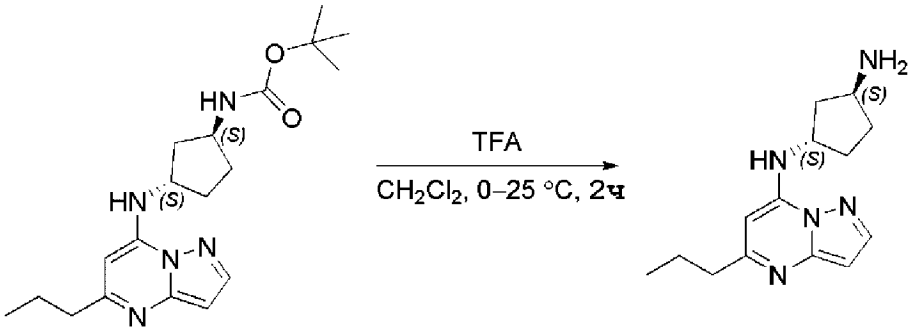
К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[(1R,3R)-3-[(5-этилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамата (62,0 мг, 0,1800 ммоль) в DCM (3,5896 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (0,34 мл, 4,49 ммоль). Реакционной смеси давали подогреться до комнатной температуры и непрерывно перемешивали в течение 2 ч, после чего результаты ЖХ-МС показали, что реакция завершена. Реакционную смесь непосредственно концентрировали, промывали пентаном и сушили с получением (1R,3R)-N3-(5-этилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамина (35 мг, 0,1427 ммоль, выход 79,491%) (25). Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Пример 26: (1R,3R)-N3-(5-пропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамин (26)



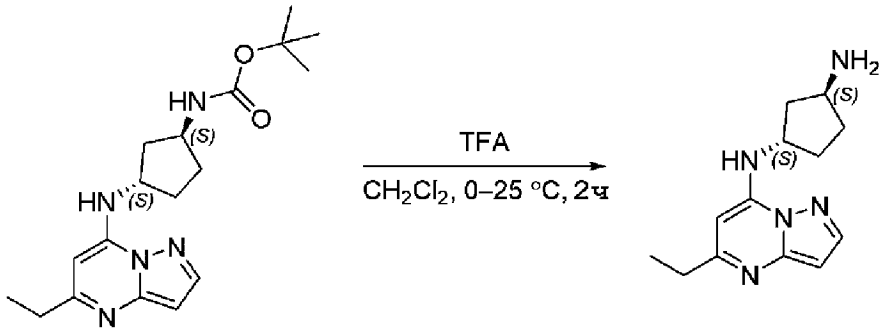
К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[(1R,3R)-3-[(5-пропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамата (41,0 мг, 0,1100 ммоль) в DCM (2,2811 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (0,22 мл, 2,85 ммоль). Реакционной смеси давали подогреться до комнатной температуры и непрерывно перемешивали в течение 2 ч, после чего результаты ЖХ-МС показали, что реакция завершена. Реакционную смесь непосредственно концентрировали, промывали пентаном и сушили с получением (1R,3R)-N3-(5-пропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамина (16 мг, 0,0617 ммоль, выход 54,089%) (26). Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Пример 27: (1S,3S)-N3-(5-пропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамин (27)



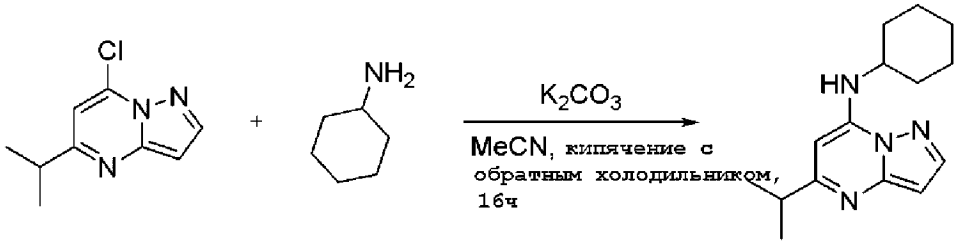
К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[(1S,3S)-3-[(5-пропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамата (47,0 мг, 0,1300 ммоль) в DCM (2,615 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (0,25 мл, 3,27 ммоль). Реакционной смеси давали подогреться до комнатной температуры и непрерывно перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего результаты ЖХ-МС показали, что реакция завершена. Реакционную смесь непосредственно концентрировали, промывали пентаном и сушили с получением (1S,3S)-N3-(5-пропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамина (33 мг, 0,1272 ммоль, выход 97,318%) (27). Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Пример 28: (1S,3S)-N3-(5-этилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил) циклопентан-1,3-диамин (28)



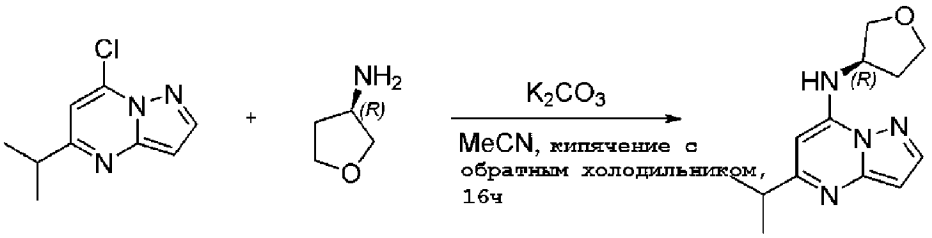
К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[(1S,3S)-3-[(5-этилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамата (64,0 мг, 0,1900 ммоль) в DCM (3,7054 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (0,35 мл, 4,63 ммоль). Реакционной смеси давали подогреться до комнатной температуры и непрерывно перемешивали в течение 2 ч, после чего результаты ЖХ-МС показали, что реакция завершена. Реакционную смесь непосредственно концентрировали, промывали пентаном и сушили с получением (1S,3S)-N3-(5-этилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,3-диамина (17 мг, 0,0693 ммоль, выход 37,403%) (28). Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Пример 29: N-циклогексил-5-изопропилпиразоло[1,5-а] пиримидин-7-амин (29)



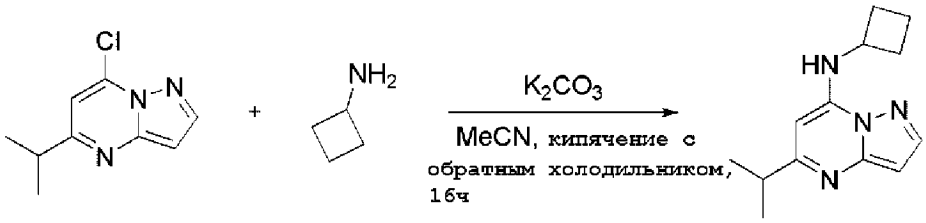
Перемешиваемый раствор 7-хлор-5-изопропилпиразоло[1,5-а] пиримидина (100,0 мг, 0,4800 ммоль), циклогексанамина (56,76 мг, 0,5700 ммоль) и K_2CO_3 (197,44 мг, 1,43 ммоль) в MeCN (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (смесь 20% этилацетата в гексане; Rf продукта=0,3, SM Rf продукта=0,6). По завершении реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои объединяли, сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (смесь 20% этилацетата в гексане) с получением N-циклогексил-5-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (110 мг, 0,4216 ммоль, выход 88,399%) (29) в виде не совсем белого твердого вещества.

Пример 30: 5-изопропил-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил] пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (30)



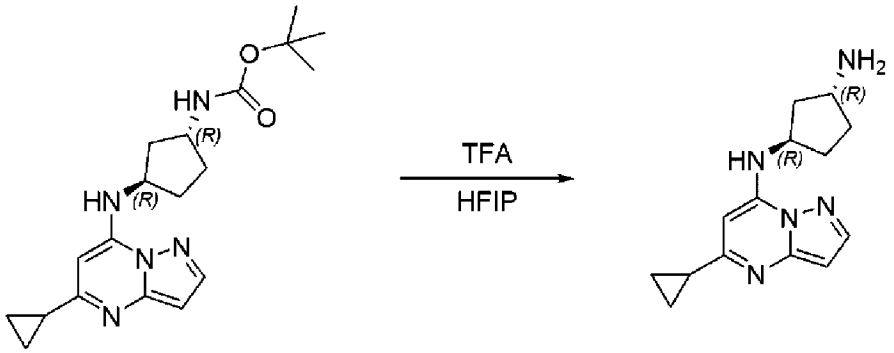
Перемешиваемый раствор 7-хлор-5-изопропилпиразоло[1,5-а] пиримидина (100,0 мг, 0,4800 ммоль), (3R)-тетрагидрофуран-3-амина (49,86 мг, 0,5700 ммоль) и K_2CO_3 (197,44 мг, 1,43 ммоль) в MeCN (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (смесь 20% этилацетата в гексане) с получением 5-изопропил-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразоло [1,5-а]пиримидин-7-амина (50 мг, 0,2016 ммоль, выход 42,275%) (30) в виде бесцветной густой жидкости.

Пример 31: N-циклобутил-5-изопропилпиразоло[1,5-а] пиримидин-7-амин (31)



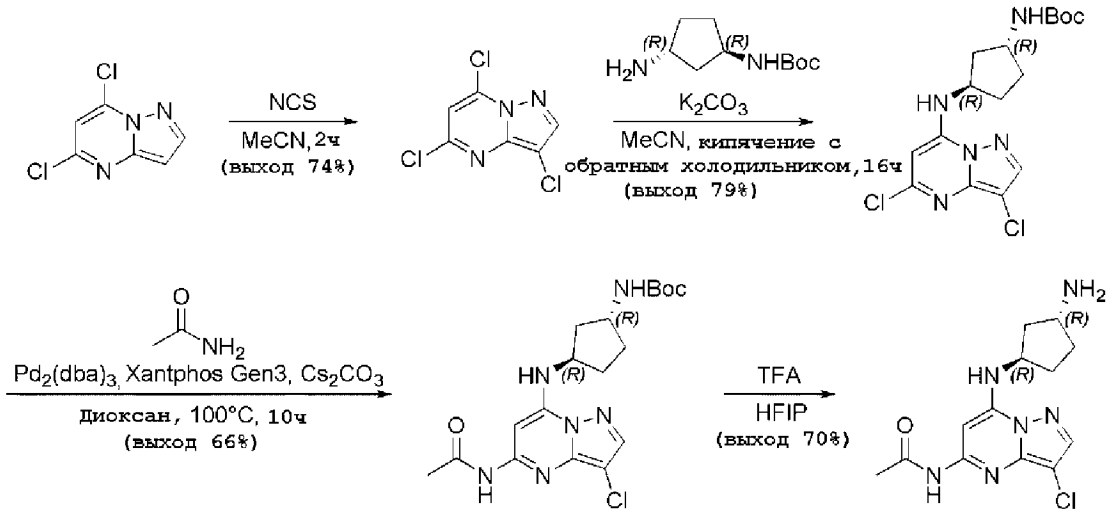
Перемешиваемый раствор 7-хлор-5-изопропилпиразоло[1,5-а] пиримидина (100,0 мг, 0,4800 ммоль), циклобутанамина (40,7 мг, 0,5700 ммоль) и K_2CO_3 (197,44 мг, 1,43 ммоль) в MeCN (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (смесь 20% этилацетата в гексане) с получением N-циклобутил-5-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (50 мг, 0,2135 ммоль, выход 44,77%) (31) в виде не совсем белого твердого вещества

Пример 32: [(1R,3R)-3-[(5-циклопропилпиразоло[1,5-а] пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]аммоний 2,2,2-трифторацетат (32)

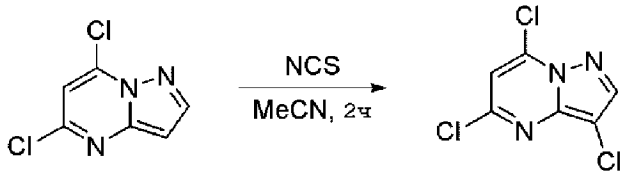


К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[(1R,3R)-3-[(5-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамата (110,0 мг, 0,3100 ммоль) в HFIP (51,71 мг, 0,3100 ммоль) добавляли трет-бутил N-[(1R,3R)-3-[(5-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамат (110,0 мг, 0,3100 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,12 мл, 1,54 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и полученное твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением [(1R,3R)-3-[(5-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)амино]циклопентил] аммония 2,2,2-трифторацетата (58,37 мг, 0,1572 ммоль, выход 51,076%) в виде светло-коричневого аморфного твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Типичная схема синтеза соединений 33 и 34:

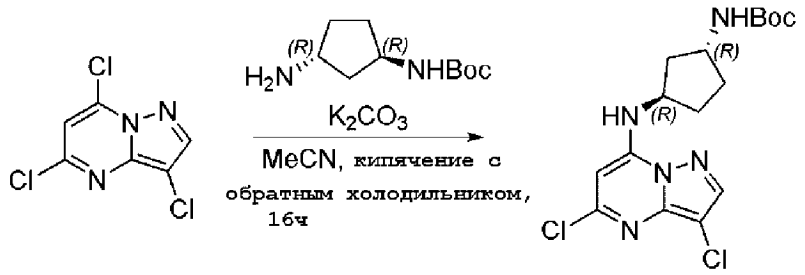


Пример 33a



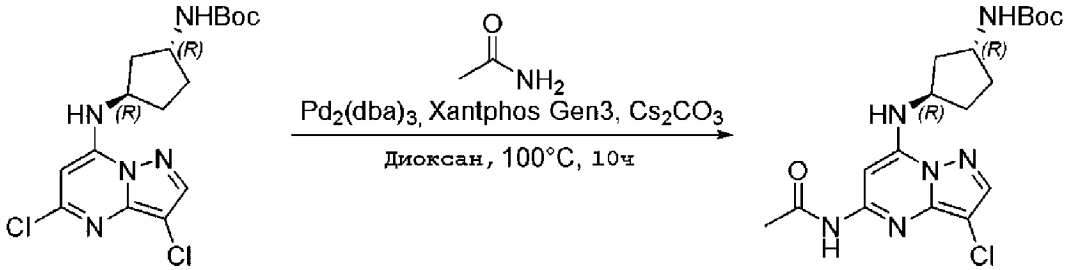
К раствору 5,7-дихлорпиразоло[1,5-a]пиримидина (200,0 мг, 1,06 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (149,15 мг, 1,12 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 3,5,7-трихлорпиразоло[1,5-a]пиримидина (175 мг, 0,7867 ммоль, выход 73,95%) в виде светло-желтого твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (смесь 20% этилацетата в гексане; Rf продукта=0,6, SM Rf продукта=0,5).

Пример 33b



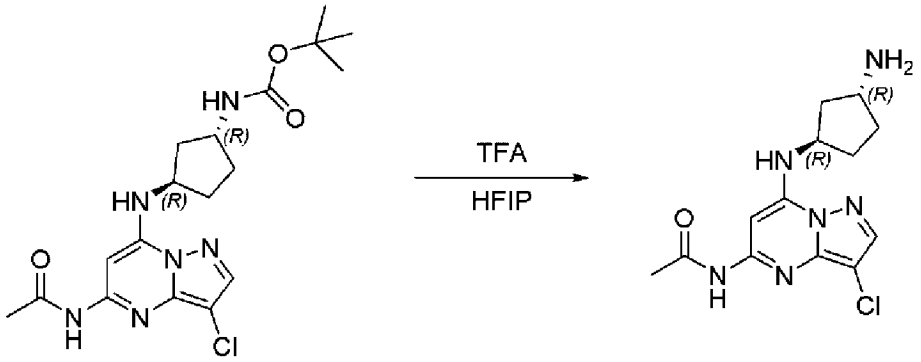
Перемешиваемый раствор 3,5,7-трихлорпиразоло[1,5-а] пиримидина (0,4 г, 1,8 ммоль), трет-бутил N-[(1R,3R)-3-аминоциклопентил]карбамата (0,4 г, 1,98 ммоль) и K_2CO_3 (0,74 г, 5,39 ммоль) в MeCN (20 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (смесь 30% этилацетата в гексане) с получением трет-бутил N-[(1R,3R)-3-[(3,5-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамата (0,5500 г, 1,4238 ммоль, выход 79,187%) в виде не совсем белого твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (смесь 40% этилацетата в гексане; Rf продукта=0,5, SM Rf продукта=0,8).

Пример 33с



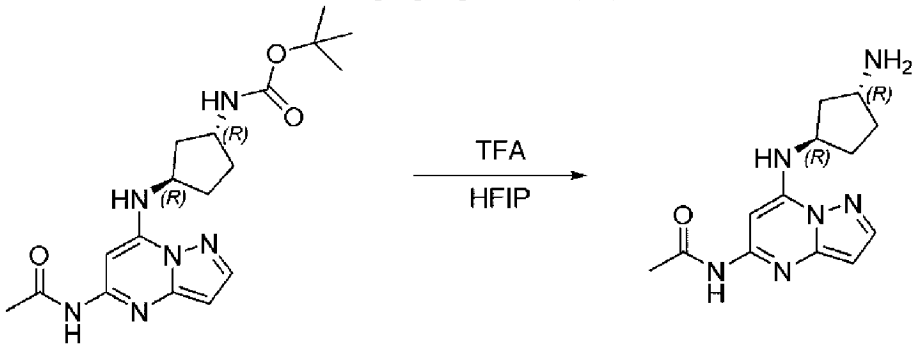
Перемешиваемый раствор трет-бутил N-[(1R,3R)-3-[(3,5-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамата (100,0 мг, 0,2600 ммоль), ацетамида (22,94 мг, 0,3900 ммоль), Cs_2CO_3 (252,41 мг, 0,7800 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (23,71 мг, 0,0300 ммоль) и Xantphos (43,83 мг, 0,0500 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали при 100°C в герметизированной пробирке в течение 10 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией с получением трет-бутил N-[(1R,3R)-3-[(5-ацетамидо-3-хлорпиразоло [1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамата (70 мг, 0,1712 ммоль, выход 66,131%) в виде коричневой жидкости. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (смесь 30% этилацетата в гексане; Rf продукта=0,4, SM Rf продукта=0,6).

Пример 33: [(1R,3R)-3-[(5-ацетамидо-3-хлорпиразоло[1,5-а] пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]аммоний 2,2,2-трифторацетат (33)



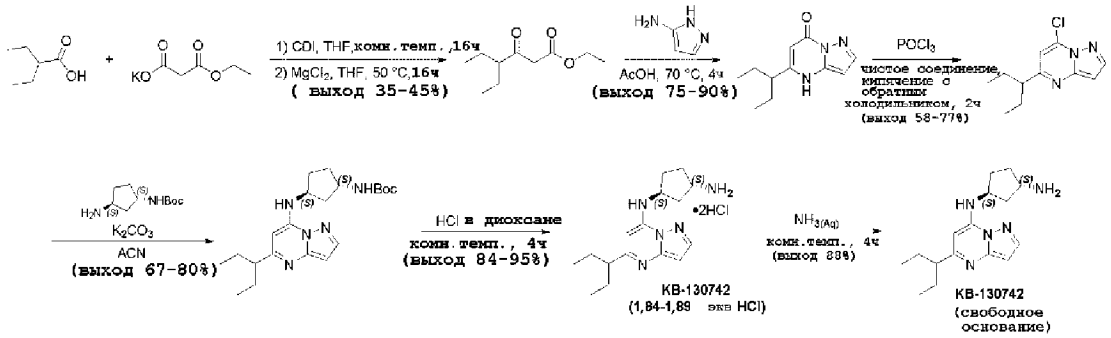
К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[(1R,3R)-3-[(5-ацетамидо-3-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамата (65,0 мг, 0,1600 ммоль) в HFIP (1,1 мл, 0,1600 ммоль), добавляли трифторуксусную кислоту (0,06 мл, 0,7900 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и полученное твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением [(1R,3R)-3-[(5-ацетамидо-3-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]аммония 2,2,2-трифторацетата (47,21 мг, 0,1117 ммоль, выход 70,241%) (33) в виде не совсем белого аморфного твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Пример 34: [(1R,3R)-3-[(5-ацетамидопиразоло[1,5-a] пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]аммоний 2,2,2-трифторацетат (34)

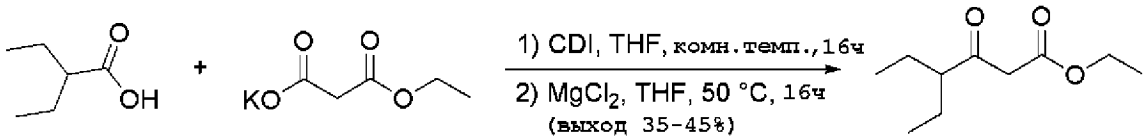


К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[(1R,3R)-3-[(5-ацетамидопиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]карбамата (65,0 мг, 0,1700 ммоль) в HFIP (29,17 мг, 0,1700 ммоль) добавляли трифторуксусную кислоту (0,07 мл, 0,8700 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и полученное твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением [(1R,3R)-3-[(5-ацетамидопиразоло [1,5-a]пиримидин-7-ил)амино]циклопентил]аммония 2,2,2-трифторацетата (19,5 мг, 0,0502 ммоль, выход 28,925%) в виде коричневого твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% этилацетат; Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8).

Пример 35: (1S,3S)-N3-[5-(1-этилпропил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-7-ил]циклопентан-1,3-диамин (35)

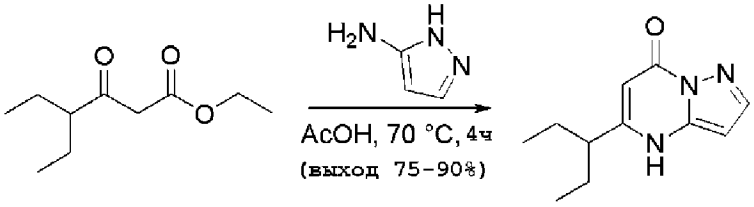


Стадия 1



2-Этилбутановую кислоту (7,5 г, 64,57 ммоль) растворяли в ТГФ (150 мл) и охлаждали до 0°C. В течение 20 мин порциями добавляли CDI (16,23 г, 100,08 ммоль). Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры (комн.темп.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (раствор А). В другой колбе смешивали $MgCl_2$ (6,14 г, 64,57 ммоль) и 3-этокси-3-оксопропаноат калия (17 г, 100,1 ммоль) с ТГФ (150 мл) и перемешивали в атмосфере аргона в течение ночи при 50°C. Полученную белую суспензию охлаждали до комнатной температуры и по каплям добавляли раствор А в течение 10 мин, и реакционную смесь (RM) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Через несколько минут появлялось липкое аморфное твердое вещество, после чего через несколько часов реакционная смесь становилась гомогенной по внешнему виду. Реакционную смесь концентрировали примерно до одной трети объема, забирали половиной раствора бисульфата калия и дважды экстрагировали этилацетатом. Затем органические слои промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Очистка колоночной хроматографией давала этил 4-этил-3-оксогексаноат (4,3 г, 23,087 ммоль, выход 35,8%) в виде прозрачной жидкости. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (смесь 10% EA в Hex, Rf продукта=0,6, SM Rf продукта=0,1).

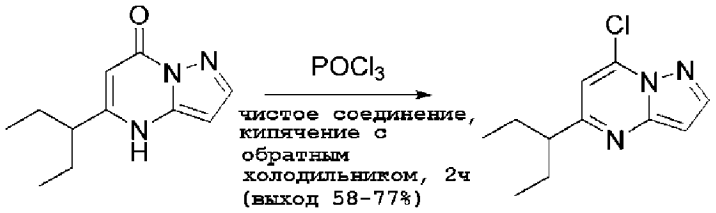
Стадия 2



К суспензии этил 4-этил-3-оксогексаноата (4,4 г, 23,62 ммоль) в уксусной кислоте (11 мл) при 70°C добавляли 1H-пиразол-5-амин (4,71 г, 56,7 ммоль) двумя порциями (вторую порцию добавляли после 2 ч перемешивания с первой порцией) в течение 4 ч.

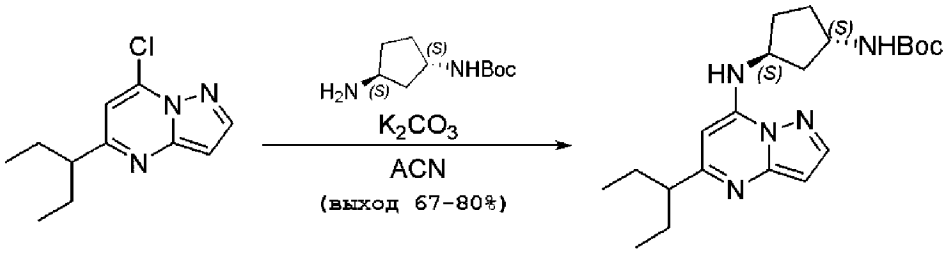
После расходования исходного соединения, по данным ТСХ, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали на роторном испарителе. Остаток обрабатывали этилацетатом и фильтровали с получением 5-(1-этилпропил)-4Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-она (3,7 г, 17,7 ммоль, выход 74,9%) в виде не совсем белого твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (смесь 5% MeOH в DCM, Rf продукта=0,3, SM Rf продукта=0,8).

Стадия 3



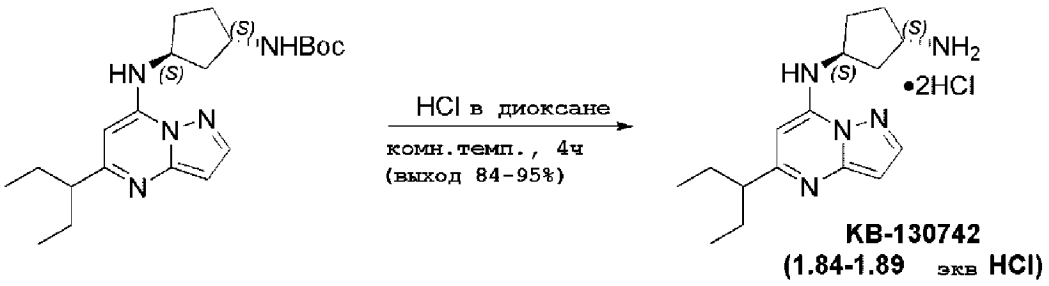
Перемешиваемый раствор 5-(1-этилпропил)-4Н-пиразоло[1,5-а] пиримидин-7-она (3,7 г, 18,03 ммоль) в $POCl_3$ (33,7 мл, 360,52 ммоль) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, избыток реагента упаривали на роторном испарителе, и остаток обрабатывали ледяной водой. Хлорированный продукт экстрагировали из водной смеси DCM. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и очищали колоночной хроматографией с получением 7-хлор-5-(1-этилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (3,1 г, 13,9 ммоль, выход 76,9%) в виде светло-желтой жидкости. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (20% EA в Hex, Rf продукта=0,6, SM Rf продукта=0,1).

Стадия 4



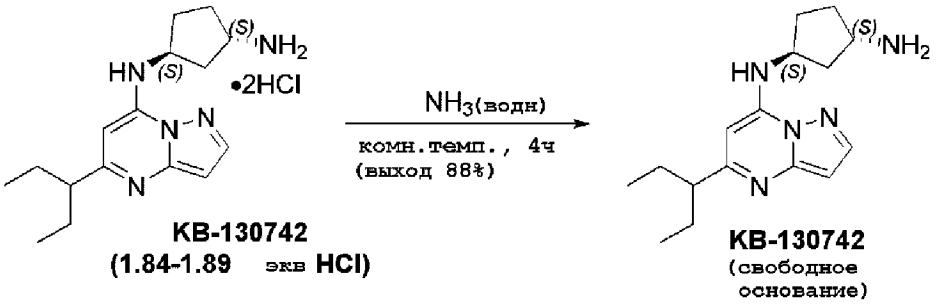
Перемешиваемый раствор 7-хлор-5-(1-этилпропил)пиразоло [1,5-а]пиримидина (2,3 г, 10,28 ммоль), трет-бутил ((1S,3S)-3-аминоциклопентил)карбамата (2,27 г, 11,31 ммоль) и K_2CO_3 (4,26 г, 30,84 ммоль) в MeCN (20 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией, элюент 30% EA в гексане с получением трет-бутил N-[(1S,3S)-3-[[5-(1-этилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]циклопентил]карбамата (4,5 г, 11,6 ммоль, выход 112,8%) в виде не совсем белого твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (смесь 40% EA в Hex, Rf продукта=0,5, SM Rf продукта=0,7).

Стадия 5



К трет-бутил N-[(1S,3S)-3-[[5-(1-этилпропил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-7-ил]амино]циклопентил]карбамату (1,0 г, 2,58 ммоль) в 1,4-диоксане (0,2 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (3,22 мл, 12,9 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, растирали с пентаном и лиофилизировали из смеси MeCN:H_2O с получением [(1S,3S)-3-[[5-(1-этилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-4-ий-7-ил]амино]циклопентил]аммония дихлорида (0,9 г, 2,5 ммоль, выход 96,8%) в виде бледно-желтого липкого твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% EA, Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 15,00 (с, 1H), 9,93-9,86 (м, 1H), 8,51 (с, 3H), 8,30 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,95 (кв, J=7,8 Гц, 1H), 3,77-3,66 (м, 1H), 2,84-2,71 (м, 1H), 2,29-2,05 (м, 4H), 1,94-1,63 (м, 6H), 0,81 (т, J=7,4 Гц, 6H). ЖХ-МС (m/z 287,21, найдено 288,0 [M+H+]).

Стадия 6



К [(1S,3S)-3-[[5-(1-этилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-4-ий-7-ил]амино]циклопентил]аммонию дихлориду (0,2 г, 0,5600 ммоль) добавляли водный раствор NH3 (4,0 мл, 0,56 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, растирали с пентаном и лиофилизировали из смеси MeCN:H_2O с получением (1S,3S)-N3-[5-(1-этилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]циклопентан-1,3-диамина (140 мг, 0,49 ммоль, выход 87,8%) в виде бледно-желтого липкого твердого вещества. Реакционную смесь контролировали с использованием ТСХ (100% EA, Rf продукта=0,1, SM Rf продукта=0,8). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,95 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,29 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,31 -4,19 (м, 1H), 3,57-3,44 (м, 1H), 2,52-2,44 (м, 1H), 2,36-2,22 (м, 1H), 2,09-1,79 (м, 3H), 1,80-1,59 (м, 5H), 1,58-1,24 (м, 3H), 0,83 (т, J=7,4 Гц, 6H). ЖХ-МС (m/z 287,21, найдено 288,5 [M+H +]).

Таблица

Данные по соединениям

Соединение	Молекулярная формула	Масса	[M+X]	Найденная масса
1	C12H16N4	216,1375	[M+H]	216,8
2	C14H20N4	244,1688	[M+H]	244,7
3	C15H22N4	258,1844	[M+H]	258,7
4	C13H19N5	245,164	[M+H]	246
5	C16H22N4	270,1844	[M+H]	270,7
6	C15H23N5	273,1953	[M+H]	274,2
7	C16H25N5	287,211	[M+H]	287,7
8	C17H25N5	299,211	[M+H]	299,8
9	C16H23N5	285,1953	[M+H]	285,8
10	C12H17N5	231,1484	[M+H]	232,2
11	C11H15N5	217,1327	[M+H]	218,3
12	C12H17N5	231,1484	[M+H]	232,3
13	C14H21N5	259,1797	[M+H]	259,8
14	C15H23N5	273,1953	[M+H]	273,9
15	C16H23N5	285,1953	[M+H]	286,4
16	C14H21N5	259,1797	[M+H]	259,8
17	C14H21N5	259,1797	[M+H]	260,2
18	C15H23N5	273,1953	[M+H]	273,8
19	C14H21N5	259,1797	[M+H]	260
20	C15H21N5	271,1797	[M+H]	372
21	C13H19N5	245,164	[M+H]	245,9
22	C15H23N5	273,1953	[M+H]	274,3
23	C16H23N5	285,1953	[M+H]	286,2
24	C12H17N5	231,1484	[M+H]	231,7
25	C13H19N5	245,164	[M+H]	246,2
26	C14H21N5	259,1797	[M+H]	260,2
27	C14H21N5	259,1797	[M+H]	260,2
28	C13H19N5	245,164	[M+H]	246,2
29	C15H22N4	258,1844	[M+H]	259
30	C13H18N4O	246,1481	[M+H]	246,9
31	C13H18N4	230,1531	[M+H]	231
32	C14H19N5	257,164	[M+H]	257,7
33	C13H17ClN6O	308,1152	[M+H]	308,9

34	C13H18N6O	274,1542	[M+H]	275,3
35	C16H25N5	287,211	[M+H]	288
36	C13H17ClN6O	308,1152	[M+H]	308,9
37	C13H18N6O	274,1542	[M+H]	275,3
38	C15H23N5	273,1953	[M+H]	274,4
39	C15H23N5	273,1953	[M+H]	273,7
40	C14H20ClN5	293,1407	[M+H]	293,8
41	C13H19N5	245,164	[M+H]	245,9
42	C15H21N5	271,18	[M+H]	271,9
43	C14H19N5	257,164	[M+H]	257,7
44	C14H21N5	259,1797	[M+H]	260,1
45	C14H20ClN5	293,1407	[M+H]	293,8
46	C15H21N5O	287,1746	[M+H]	288,3
47	C13H19N5	245,164	[M+H]	246,4
48	C14H21N5	259,1797	[M+H]	260
49	C18H27N5O2	345,2165	[M+H]	346,3
50	C22H27N5O2	393,2165	[M+H]	394,5
51	C15H19N5O	285,159	[M+H]	285,8
52	C16H23N5O	301,1903	[M+H]	301,8
53	C15H23N5	273,1953	[M+H]	273,9
54	C16H23N5O2	317,1852	[M+H]	318
55	C16H23N5O	301,1903	[M+H]	301,8
56	C16H24N6O	316,2012	[M+H]	317
57	C22H29N7O	407,2434	[M+H]	408
58	C21H28N6	364,2375	[M+H]	265,4
59	C17H27N5O	317,2216	[M+H]	318,1
60	C15H22N6O2	318,1804	[M+H]	319
61	C18H19N5O2	337,1539	[M+H]	338
62	C20H33N5O	359,2685	[M+H]	360
63	C17H24N8	340,2124	[M+H]	340,9
64	C15H20N6	284,1749	[M+H]	285,2
65	C16H24N6	300,2062	[M+H]	301
66	C15H23N7	301,2015	[M+H]	302
67	C22H26ClN5O2	427,1775	[M+H]	428,2

68	C18H26ClN5O2	379,1775	[M+H]	380,2
69	C21H21N5	343,1797	[M+H]	344,5
70	C19H23N5O	337,1903	[M+H]	338,3
71	C21H22N6	358,1906	[M+H]	359,3
72	C15H22N6O	302,1855	[M+H]	303,2
73	C18H21N5	307,1797	[M+H]	308,3
74	C18H20ClN5O	357,1356	[M+H]	357,8
75	C17H18ClN5	327,1251	[M+H]	327,8
76	C15H22ClN5	307,1564	[M+H]	307,8
77	C12H17N5O	247,1433	[M+H]	248,1
78	C16H19N7O	325,1651	[M+H]	326,3
79	C15H24N6	288,2062	[M+H]	288,9
80	C21H22N6	358,1906	[M+H]	358,9
81	C21H21N5	343,1797	[M+H]	344,1
82	C17H17Cl2N5	361,0861	[M+H]	362,3
83	C15H19N7	297,1702	[M+H]	298,2
84	C22H25N5O2	391,2008	[M+H]	392
85	C19H29N5O2	359,2321	[M+H]	360,3
86	C15H24N6	288,2062	[M+H]	289,3
87	C23H29N5O2	407,2321	[M+H]	408,4
88	C14H22N6O	290,1855	[M+H]	291,2
89	C16H21N5O2	315,1695	[M+H]	316,3
90	C14H22N6O	290,1855	[M+H]	291,5
91	C13H19N5O	261,159	[M+H]	262,3
92	C14H22N6	274,1906	[M+H]	275,2
93	C16H25N5	287,211	[M+H]	288,3
94	C18H21N5O	323,1746	[M+H]	324
95	C18H21N5O	323,1746	[M+H]	324,2
96	C18H21N5O	323,1746	[M+H]	324,4
97	C19H24N6	336,2062	[M+H]	337,4
98	C13H20N6	260,1749	[M+H]	261,3
99	C16H25N7	315,2171	[M+H]	316,4
100	C17H20N6	308,1749	[M+H]	309,1
101	C17H20N6O	324,1699	[M+H]	325,1

102	C16H23N7O	329,1964	[M+H]	330,3
103	C16H19N7	309,1702	[M+H]	310,3
104	C18H18ClN5O2	371,1149	[M+H]	372,3
105	C19H23N5	321,1953	[M+H]	322,4
106	C16H24ClN5	321,172	[M+H]	322,4
107	C17H18FN5	311,1546	[M+H]	312,1
108	C20H25N5	335,211	[M+H]	336,2
109	C17H23N5	297,1953	[M+H]	298,2
110	C16H21N5O	299,1746	[M+H]	300,2
111	C17H18FN5	311,1546	[M+H]	312,1
112	C16H21N5O	299,1746	[M+H]	300,2
113	C21H24N6	360,2062	[M+H]	361,3
114	C20H23N5	333,1953	[M+H]	334,3
115	C17H25N5	299,211	[M+H]	300,1
116	C15H19N7	297,1702	[M+H]	298,2
117	C16H23N5	285,1953	[M+H]	286,2
118	C19H19N5	317,164	[M+H]	318
119	C19H25N5	323,211	[M+H]	324,1
120	C16H19N5	281,164	[M+H]	282,1
121	C20H25N5	335,211	[M+H]	336,1
122	C18H27N5	313,2266	[M+H]	314,1
123	C15H21N5	271,1797	[M+H]	272,1
124	C15H21N5O	287,1746	[M+H]	288,3
125	C17H23F2N5	335,1922	[M+H]	336,1
126	C15H19N5O	285,159	[M+H]	286
127	C13H17ClN6O	308,1152	[M+H]	308,9
128	C13H18N6O	274,1542	[M+H]	275,3
129	C15H23N5	273,1953	[M+H]	274,4
130	C15H23N5	273,1953	[M+H]	273,7
131	C14H20ClN5	293,1407	[M+H]	293,8
132	C13H19N5	245,164	[M+H]	245,9
133	C15H21N5	271,18	[M+H]	271,9
134	C14H19N5	257,164	[M+H]	257,7
135	C14H21N5	259,1797	[M+H]	260,1

136	C14H20ClN5	293,1407	[M+H]	293,8
137	C15H21N5O	287,1746	[M+H]	288,3
138	C13H19N5	245,164	[M+H]	246,4
139	C14H21N5	259,1797	[M+H]	260
140	C18H27N5O2	345,2165	[M+H]	346,3
141	C22H27N5O2	393,2165	[M+H]	394,5
142	C15H19N5O	285,159	[M+H]	285,8
143	C16H23N5O	301,1903	[M+H]	301,8
144	C15H23N5	273,1953	[M+H]	273,9
145	C16H23N5O2	317,1852	[M+H]	318
146	C16H23N5O	301,1903	[M+H]	301,8
147	C16H24N6O	316,2012	[M+H]	317
148	C22H29N7O	407,2434	[M+H]	408
149	C21H28N6	364,2375	[M+H]	265,4
150	C17H27N5O	317,2216	[M+H]	318,1
151	C15H22N6O2	318,1804	[M+H]	319
152	C18H19N5O2	337,1539	[M+H]	338
153	C20H33N5O	359,2685	[M+H]	360
154	C17H24N8	340,2124	[M+H]	340,9
155	C15H20N6	284,1749	[M+H]	285,2
156	C16H24N6	300,2062	[M+H]	301
157	C15H23N7	301,2015	[M+H]	302
158	C22H26ClN5O2	427,1775	[M+H]	428,2
159	C18H26ClN5O2	379,1775	[M+H]	380,2
160	C21H21N5	343,1797	[M+H]	344,5
161	C19H23N5O	337,1903	[M+H]	338,3
162	C21H22N6	358,1906	[M+H]	359,3
163	C15H22N6O	302,1855	[M+H]	303,2
164	C18H21N5	307,1797	[M+H]	308,3
165	C18H20ClN5O	357,1356	[M+H]	357,8
166	C17H18ClN5	327,1251	[M+H]	327,8
167	C15H22ClN5	307,1564	[M+H]	307,8
168	C12H17N5O	247,1433	[M+H]	248,1
169	C16H19N7O	325,1651	[M+H]	326,3

170	C15H24N6	288,2062	[M+H]	288,9
171	C21H22N6	358,1906	[M+H]	358,9
172	C21H21N5	343,1797	[M+H]	344,1
173	C17H17Cl2N5	361,0861	[M+H]	362,3
174	C15H19N7	297,1702	[M+H]	298,2
175	C22H25N5O2	391,2008	[M+H]	392
176	C19H29N5O2	359,2321	[M+H]	360,3
177	C15H24N6	288,2062	[M+H]	289,3
178	C23H29N5O2	407,2321	[M+H]	408,4
179	C14H22N6O	290,1855	[M+H]	291,2
180	C16H21N5O2	315,1695	[M+H]	316,3
181	C14H22N6O	290,1855	[M+H]	291,5
182	C13H19N5O	261,159	[M+H]	262,3
183	C14H22N6	274,1906	[M+H]	275,2
184	C16H25N5	287,211	[M+H]	288,3
185	C18H21N5O	323,1746	[M+H]	324
186	C18H21N5O	323,1746	[M+H]	324,2
187	C18H21N5O	323,1746	[M+H]	324,4
188	C19H24N6	336,2062	[M+H]	337,4
189	C13H20N6	260,1749	[M+H]	261,3
190	C16H25N7	315,2171	[M+H]	316,4
191	C17H20N6	308,1749	[M+H]	309,1
192	C17H20N6O	324,1699	[M+H]	325,1
193	C16H23N7O	329,1964	[M+H]	330,3
194	C16H19N7	309,1702	[M+H]	310,3
195	C18H18ClN5O2	371,1149	[M+H]	372,3
196	C19H23N5	321,1953	[M+H]	322,4
197	C16H24ClN5	321,172	[M+H]	322,4
198	C17H18FN5	311,1546	[M+H]	312,1
199	C20H25N5	335,211	[M+H]	336,2
200	C17H23N5	297,1953	[M+H]	298,2
201	C16H21N5O	299,1746	[M+H]	300,2
202	C17H18FN5	311,1546	[M+H]	312,1
203	C16H21N5O	299,1746	[M+H]	300,2

204	C21H24N6	360,2062	[M+H]	361,3
205	C20H23N5	333,1953	[M+H]	334,3
206	C17H25N5	299,211	[M+H]	300,1
207	C15H19N7	297,1702	[M+H]	298,2
208	C16H23N5	285,1953	[M+H]	286,2

Пример 35: ингибирование CDK9/циклина T1

Типичные соединения по изобретению (1-34) тестировали на ингибирование CDK9/циклина T1. Используя радиометрический анализ (время реакции 60 мин), соединения тестировали с использованием протокола дублирования 10 концентраций для установления IC50 с 3-кратными серийными разведениями, начиная с 10 мкМ. Контрольное соединение (стауроспорин) тестировали с использованием протокола дублирования 10 концентраций для установления IC50 с 3-кратными серийными разведениями, начиная с 10 мкМ. Реакции проводили при 10 мкМ АТФ. Результаты для тестированных соединений приведены в таблице ниже. Данные нормализовали к положительному и отрицательному контролю, и построение кривых проводили с помощью программного обеспечения GraphPad, и проводили, где активность ферментов в наиболее высокой концентрации соединений была ниже 65%.

Типичные соединения по изобретению (35-126) тестировали на ингибирование киназы CDK9/циклина T1. Используя анализ LANCE (время реакции 60 мин), соединения тестировали с использованием протокола дублирования 10 концентраций для установления IC50 с 3-кратными серийными разведениями, начиная с 4,3 мкМ. Контрольное соединение (SNS-032) тестировали с использованием протокола дублирования 10 концентраций для установления IC50 с 3-кратными серийными разведениями, начиная с 10 мкМ. Реакции проводили при 10 мкМ АТФ. Результаты для тестированных соединений приведены в таблице ниже. Данные нормализовали к положительному и отрицательному контролю, и построение кривых проводили с XLFIT5 в виде % ингибирования против log [концентрации соединения] с использованием 4-параметрической логистической модели 205. Подгонка = (A + ((B-A)/(1 + ((C/x) ^ D)))); Res = (y-подгонка).

ТАБЛИЦА

РЕЗУЛЬТАТЫ ИНГИБИРОВАНИЯ ЦИКЛИНА T1

Уровень активности: A=1-500 нМ; B=501-1000 нМ; C ≥ 1001 нМ

Соединение	**Уровень активности CDK9/циклина T1**
1	C
2	A
3	A
4	B
5	A

6	A
7	A
8	A
9	A
10	C
11	B
12	B
13	A
14	A
15	A
16	A
17	A
18	A
19	A
20	A
21	A
22	A
23	A
24	B
25	B
26	не было в наличии
27	не было в наличии
28	A
29	A
30	C
31	A
32	A
33	A
34	C
35	A
36	A
37	C
38	не было в наличии
39	A

40	A
41	A
42	A
43	A
44	C
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
52	A
53	A
54	A
55	A
56	A
57	A
58	A
59	A
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
67	A
68	B
69	B
70	A
71	A
72	A
73	A

74	A
75	A
76	A
77	B
78	B
79	A
80	A
81	A
82	A
83	A
84	C
85	A
86	A
87	A
88	B
89	C
90	A
91	B
92	C
93	A
94	A
95	A
96	A
97	A
98	A
99	C
100	A
101	A
102	A
103	B
104	A
105	A
106	A
107	A

108	A
109	A
110	B
111	A
112	A
113	A
114	A
115	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	A
122	A
123	A
124	B
125	A
126	B
127	A
128	C
129	не было в наличии
130	A
131	A
132	A
133	A
134	A
135	C
136	A
137	A
138	A
139	A
140	A
141	A

142	A
143	A
144	A
145	A
146	A
147	A
148	A
149	A
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A
155	A
156	A
157	A
158	A
159	B
160	B
161	A
162	A
163	A
164	A
165	A
166	A
167	A
168	B
169	B
170	A
171	A
172	A
173	A
174	A
175	C

176	A
177	A
178	A
179	B
180	C
181	A
182	B
183	C
184	A
185	A
186	A
187	A
188	A
189	A
190	C
191	A
192	A
193	A
194	B
195	A
196	A
197	A
198	A
199	A
200	A
201	B
202	A
203	A
204	A
205	A
206	A
207	A
208	A
Стауроспорин	A

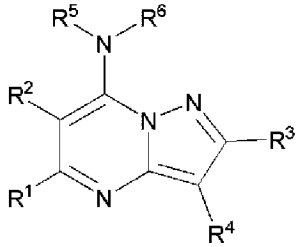
Данные испытаний показывают, что соединения, раскрытые здесь, эффективны в качестве ингибиторов CDK9 и могут быть подходящими кандидатами для терапии, связанной с расстройствами, опосредованными CDK9.

Содержание всех ссылок, находящихся на рассмотрении заявок на патент и опубликованных патентов, цитированных в данной заявке, включены здесь посредством ссылки.

Вышеописанные варианты осуществления представлены только в качестве примера. Специалист в соответствующей области понимает, что различные модификации могут быть выполнены без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой C1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, необязательно замещенный в любом положении одним или более из D, атома галогена, $R^7CO_2R^8$, CO_2R^8, CO_2H, R^7CO_2H, NH_2, NHR^8, OH, OR^8, SH, SR^8, $NHCOR^8$, $NHSO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8,

или R^1 представляет собой NH_2, NHR^8, OH, OR^8, $NHCOR^8$, $NHSO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8,

или R^1 и R^2, взятые вместе, образуют конденсированный C5-C6 циклоарил, необязательно замещенный в любом положении одним или более из D, атома галогена, NH_2, NHR^8, NR^7R^8, OH, OR^8, SH, SR^8, $NHCOR^8$, $NHSO_2R^8$, SO_2NH_2 или SO_2NHR^8;

R^2, R^3, R^4 и R^5 независимо представляют собой H, D, атом галогена или C1-C5 алкил или C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный в любом положении одним или более из D, атома галогена, NH_2, NHR^8, NR^7R^8, OH, OR^8, SH, SR^8, $NHCOR^8$, $NHSO_2R^8$, SO_2NH_2 или SO_2NHR^8,

или R^3 и R^4, взятые вместе, образуют конденсированный C5-C6 циклоарил, необязательно замещенный в любом положении одним или более из D, атома галогена, NH_2, NHR^8, NR^7R^8, OH, OR^8, SH, SR^8, $NHCOR^8$, $NHSO_2R^8$, SO_2NH_2 или SO_2NHR^8,

или R^2 и R^5, взятые вместе, образуют конденсированный C5-C6 циклоарил, необязательно замещенный в любом положении одним или более из D, атома галогена, NH_2, NHR^8, NR^7R^8, OH, OR^8, SH, SR^8, $NHCOR^8$, $NHSO_2R^8$, SO_2NH_2 или SO_2NHR^8;

R^6 представляет собой H или D;

R^7 представляет собой $(CH_2)_n$, где n представляет собой целое число от 1 до 6; и

R^8 представляет собой C1-C6 алкил или C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный в любом положении одним или более из D, атома галогена, OH, SH или NH_2.

2. Соединение или его соль по п.1, где:

R^1 представляет собой C1-C6 алкил или C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный в любом положении NH_2, или

R^1 представляет собой $NHCOR^8$;

R^2, R^3, R^4 и R^6 представляют собой H;

R^5 представляет собой циклобутил, циклопентил или циклогексил, необязательно замещенный в любом положении D, NH_2, OH, NHR^8, OR^8 или их комбинации; и

R^8 представляет собой C1-C4 алкил.

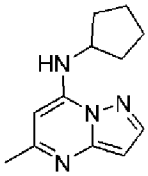
3. Соединение или его соль по п.1, где:

R^1 представляет собой метил, этил, изопропил, втор-бутил, 3-пентил, циклопропил, циклопентил или $NHCOCH_3$;

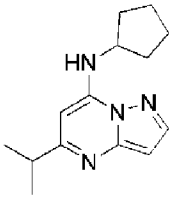
R^2, R^3, R^4 и R^6 представляют собой H; и

R^5 представляет собой циклобутил, циклопентил или циклогексил, необязательно замещенный в любом положении NH_2.

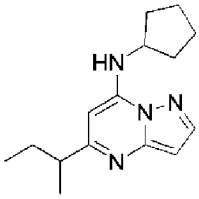
4. Соединение одной из следующих структур или его фармацевтически приемлемая соль:



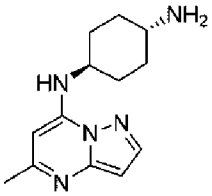
1



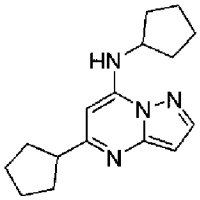
2



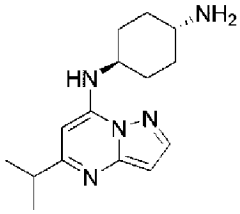
3



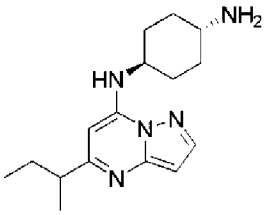
4



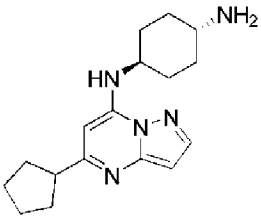
5



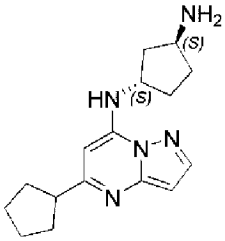
6



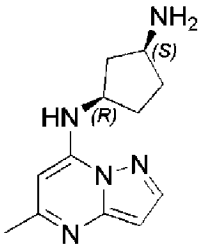
7



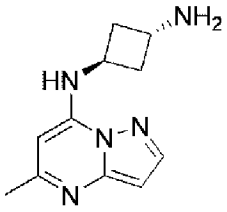
8



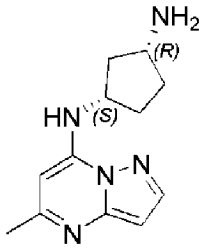
9



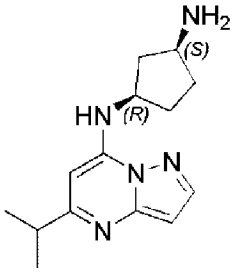
10



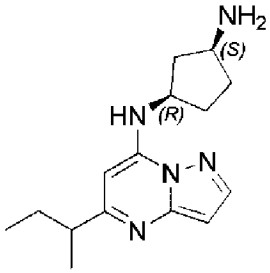
11



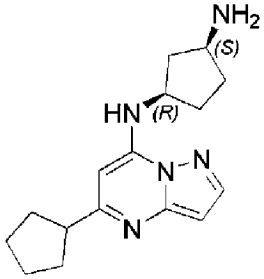
12



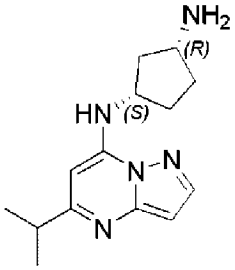
13



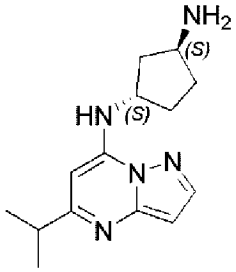
14



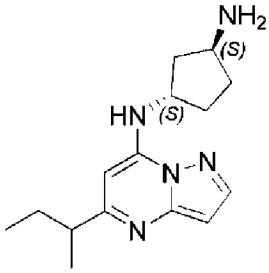
15



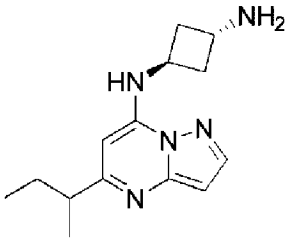
16



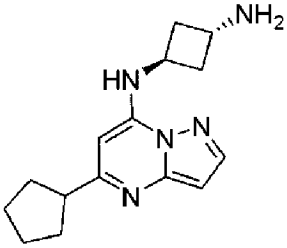
17



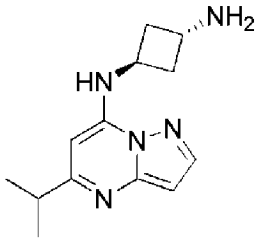
18



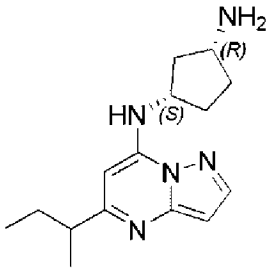
19



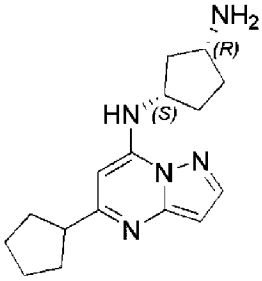
20



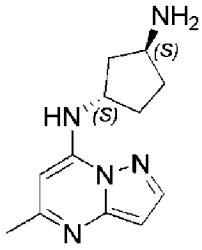
21



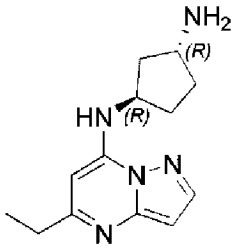
22



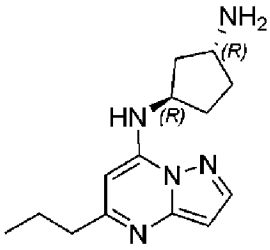
23



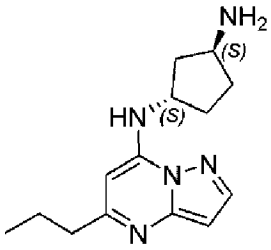
24



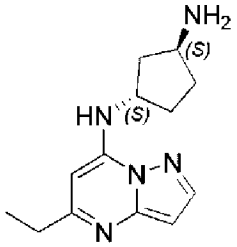
25



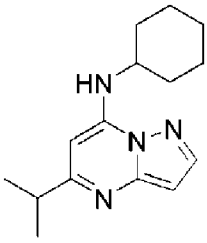
26



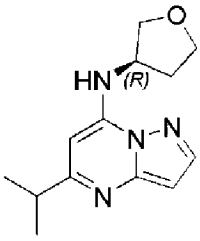
27



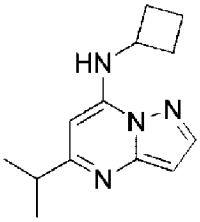
28



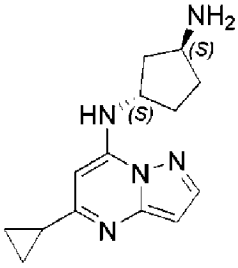
29



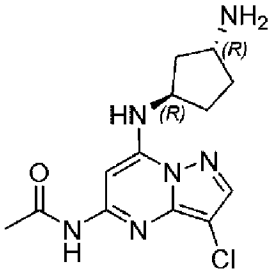
30



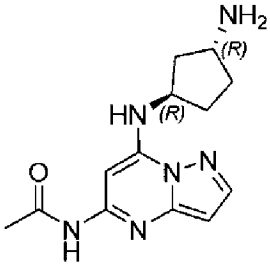
31



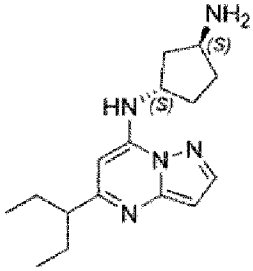
32



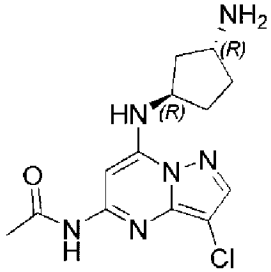
33



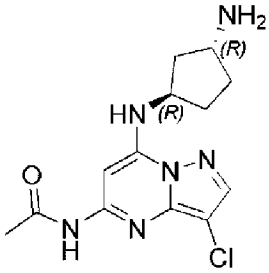
34



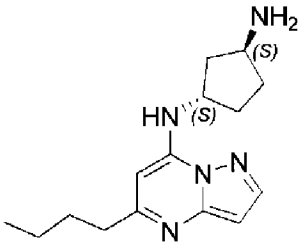
35



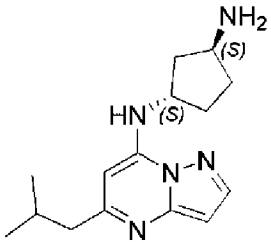
36



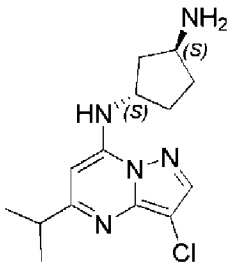
37



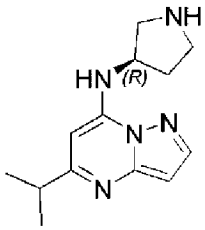
38



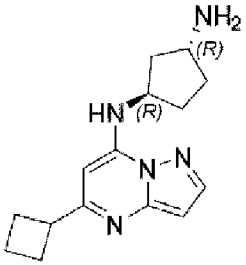
39



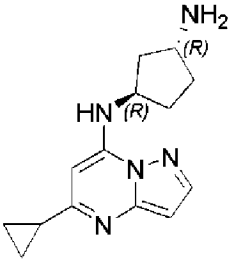
40



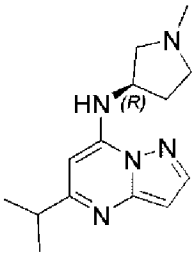
41



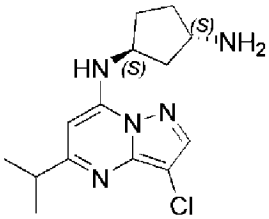
42



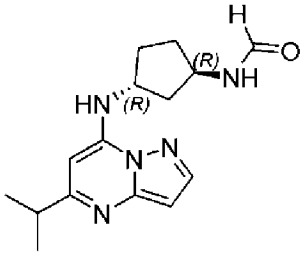
43



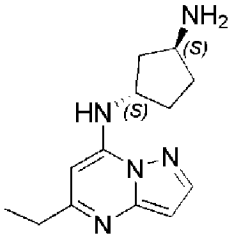
44



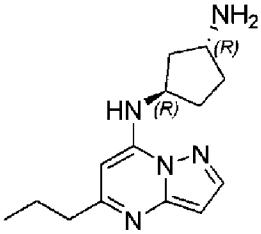
45



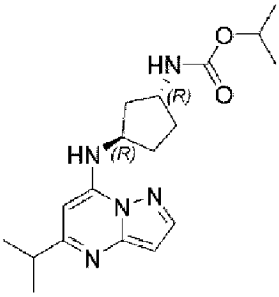
46



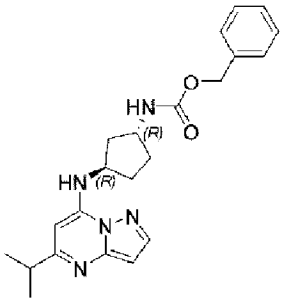
47



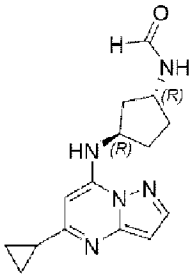
48



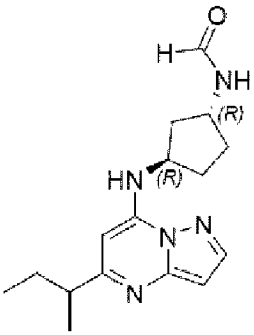
49



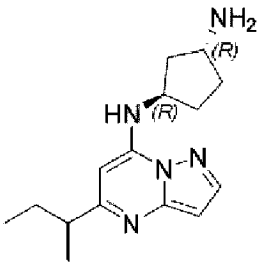
50



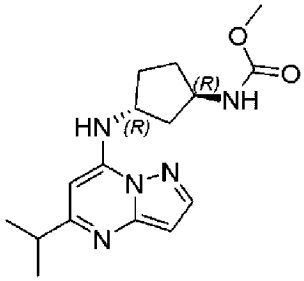
51



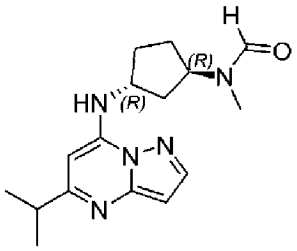
52



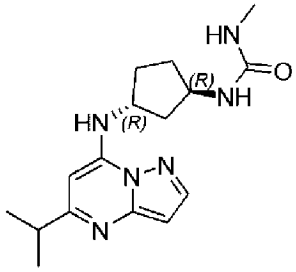
53



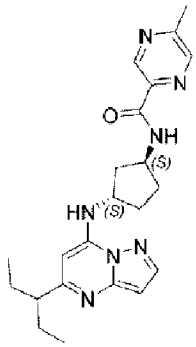
54



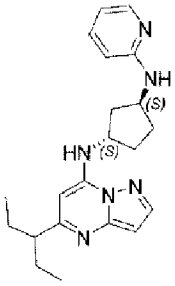
55



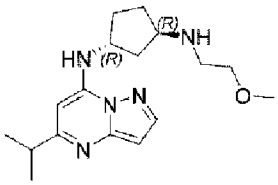
56



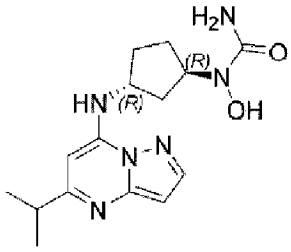
57



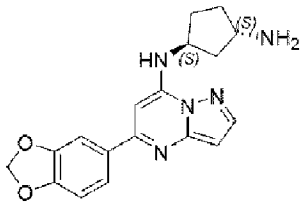
58



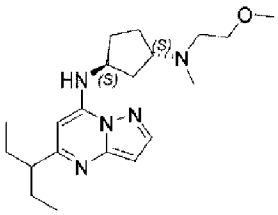
59



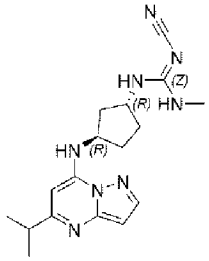
60



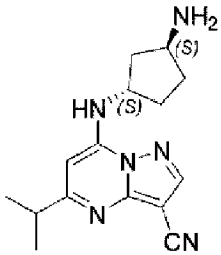
61



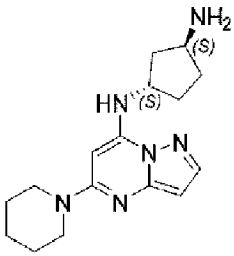
62



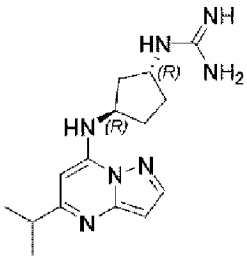
63



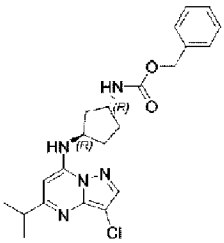
64



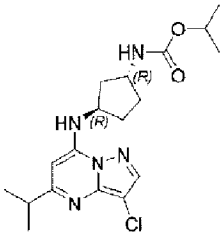
65



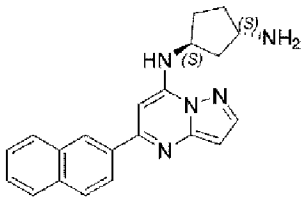
66



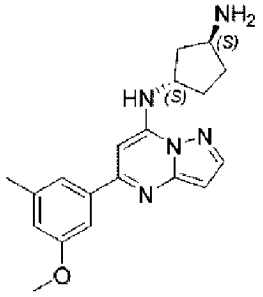
67



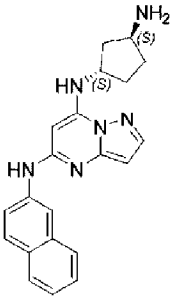
68



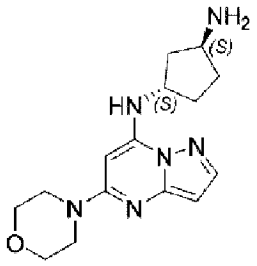
69



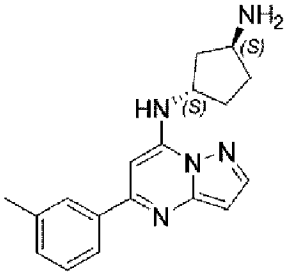
70



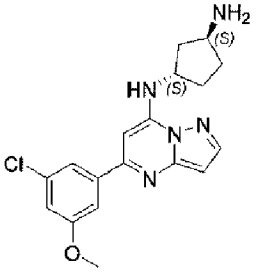
71



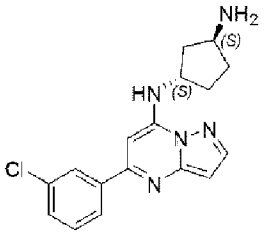
72



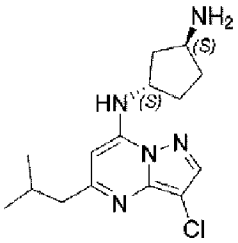
73



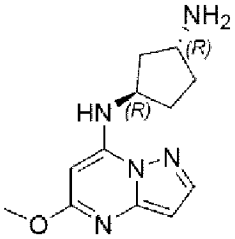
74



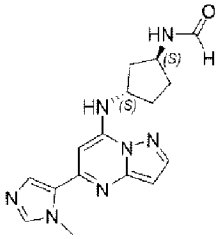
75



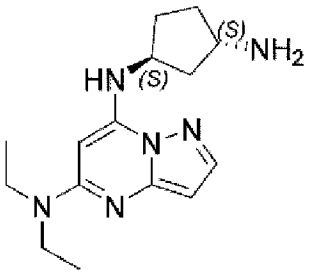
76



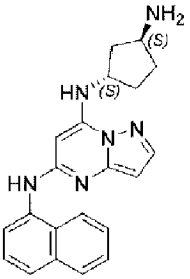
77



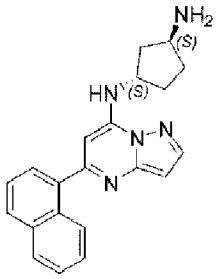
78



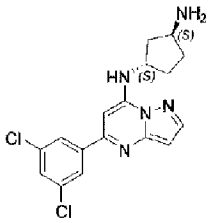
79



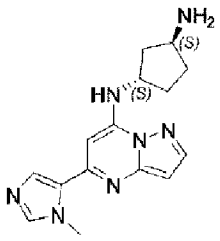
80



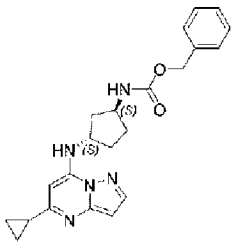
81



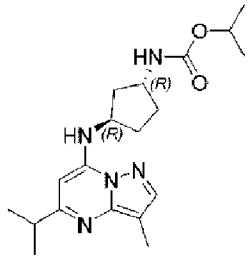
82



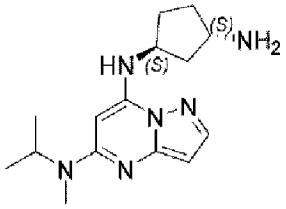
83



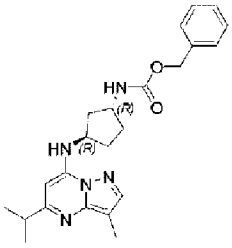
84



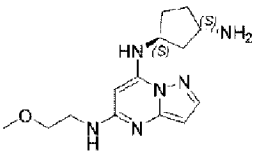
85



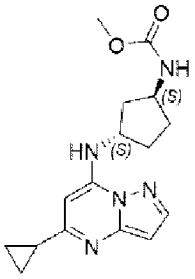
86



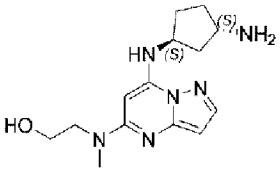
87



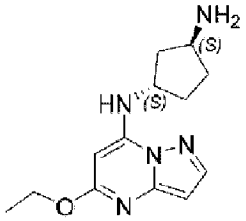
88



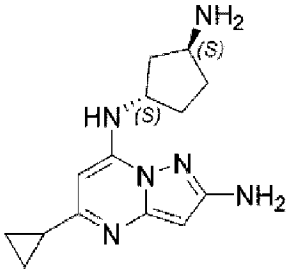
89



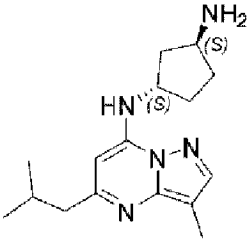
90



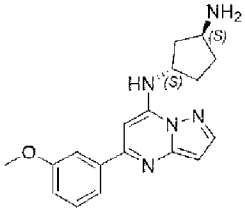
91



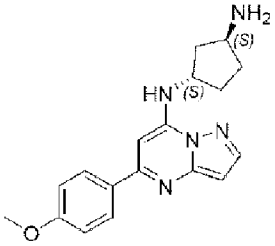
92



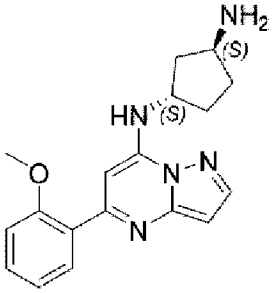
93



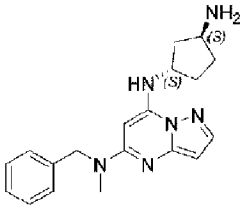
94



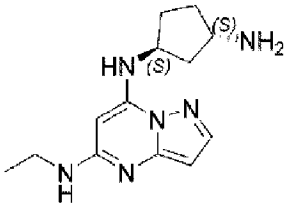
95



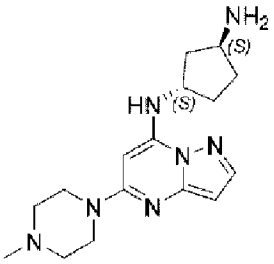
96



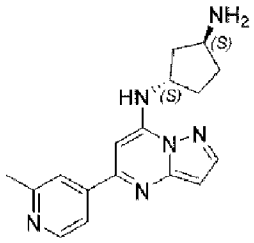
97



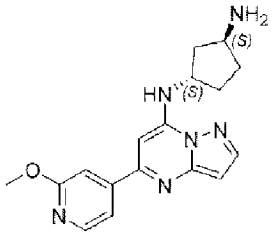
98



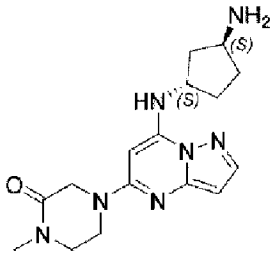
99



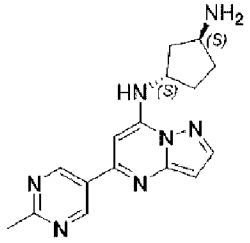
100



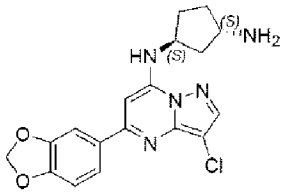
101



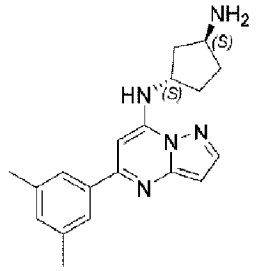
102



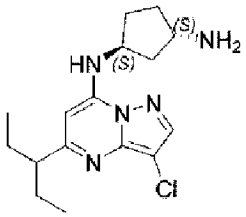
103



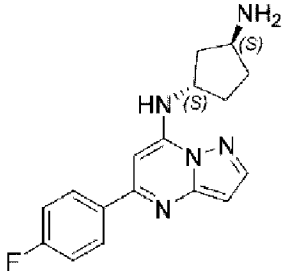
104



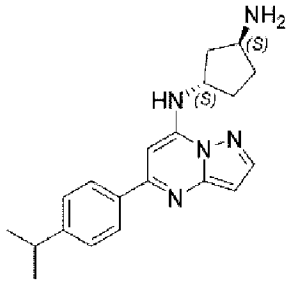
105



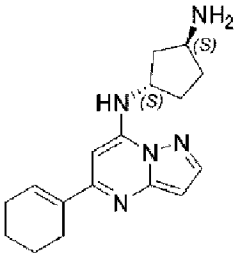
106



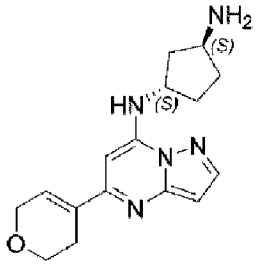
107



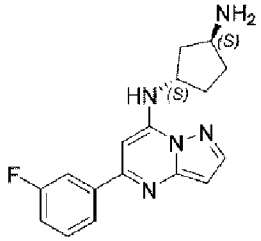
108



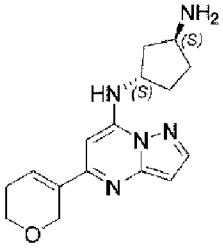
109



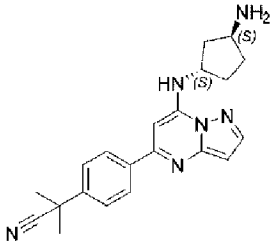
110



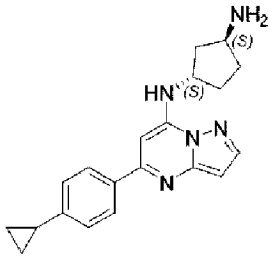
111



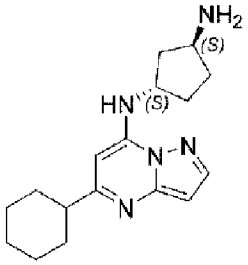
112



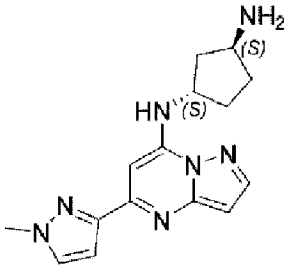
113



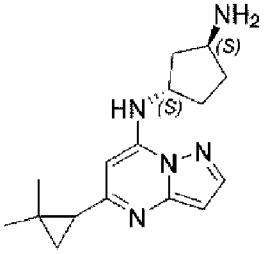
114



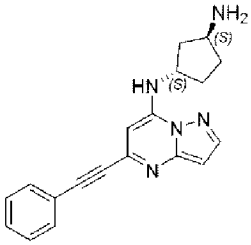
115



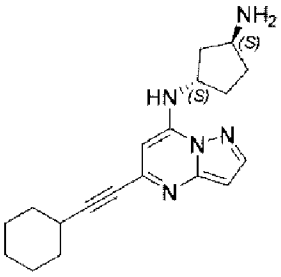
116



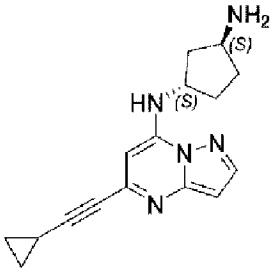
117



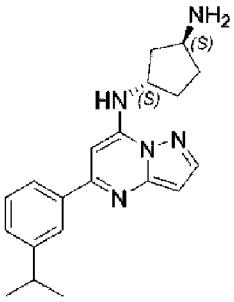
118



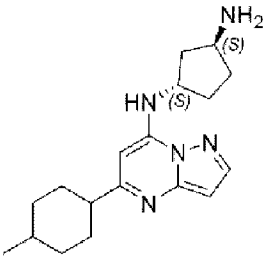
119



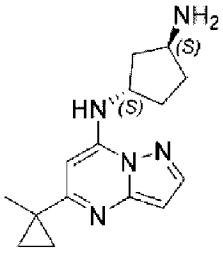
120



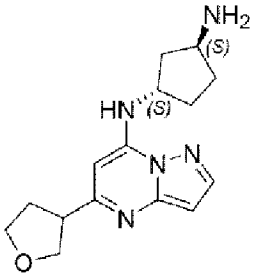
121



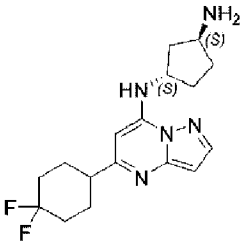
122



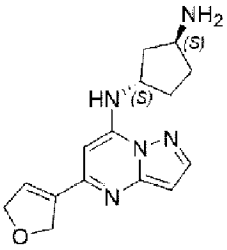
123



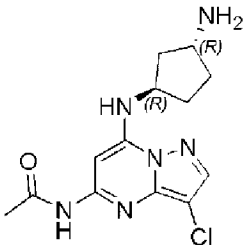
124



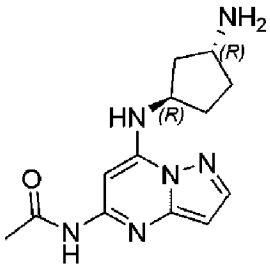
125



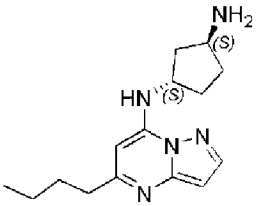
126



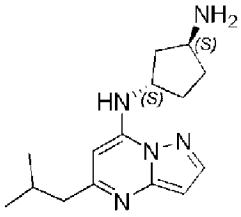
127



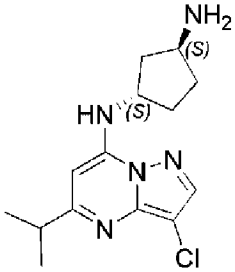
128



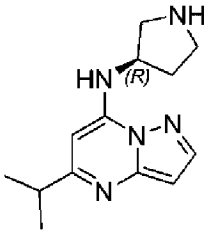
129



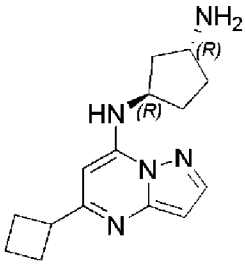
130



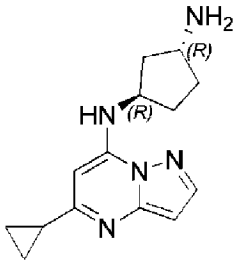
131



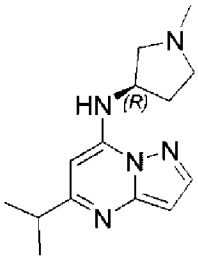
132



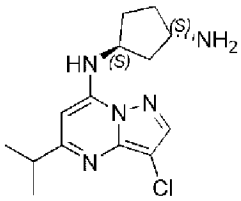
133



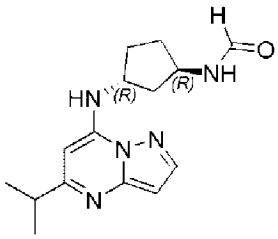
134



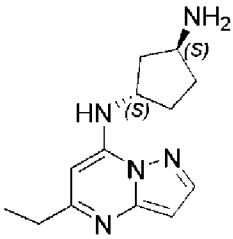
135



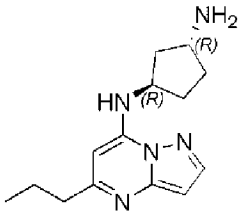
136



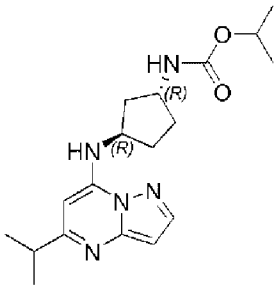
137



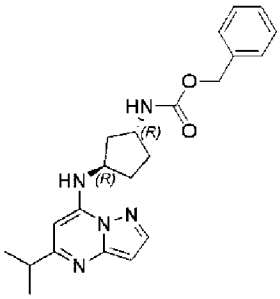
138



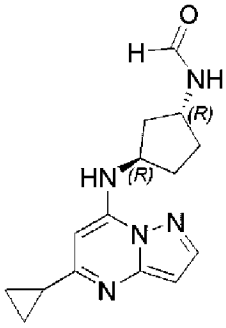
139



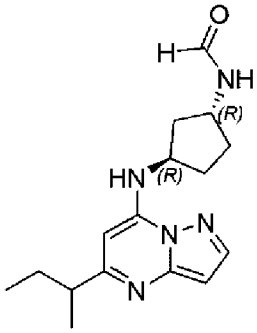
140



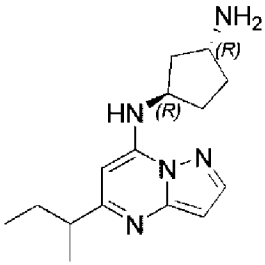
141



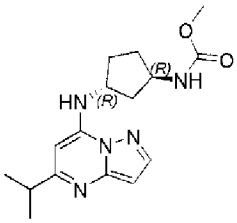
142



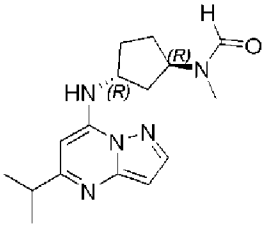
143



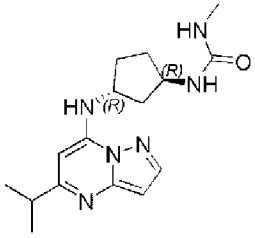
144



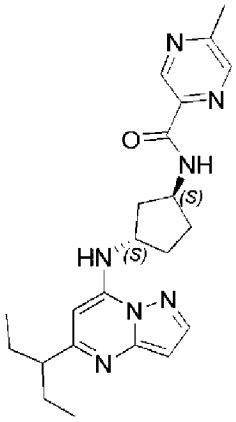
145



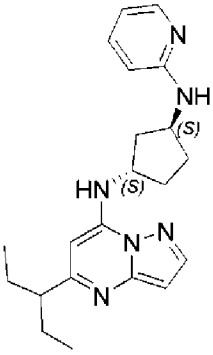
146



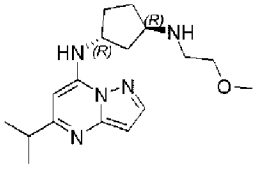
147



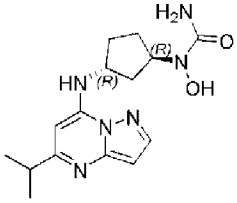
148



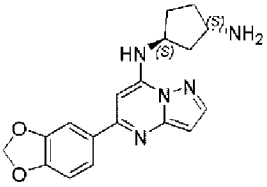
149



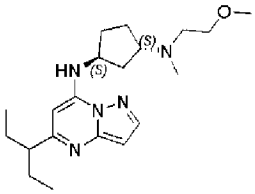
150



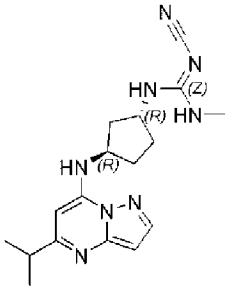
151



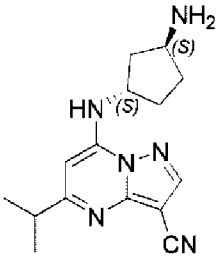
152



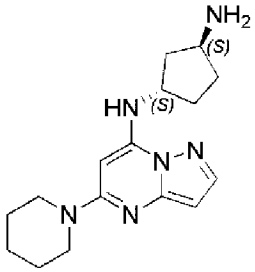
153



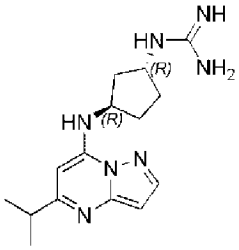
154



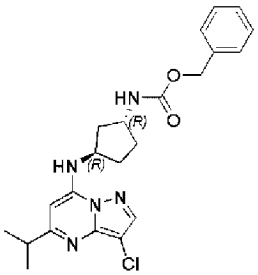
155



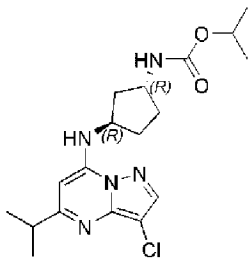
156



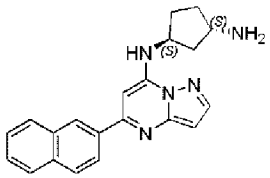
157



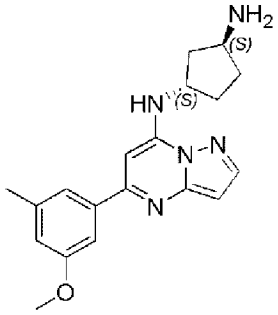
158



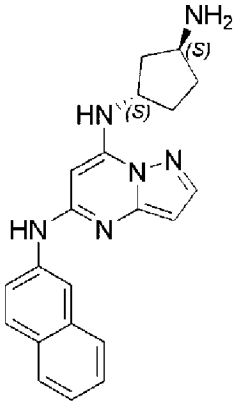
159



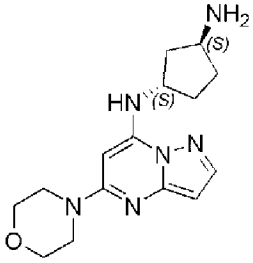
160



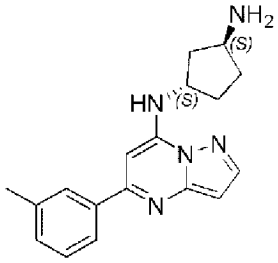
161



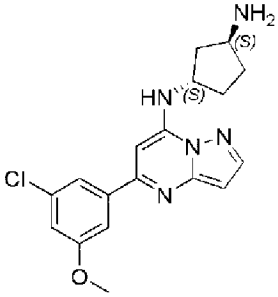
162



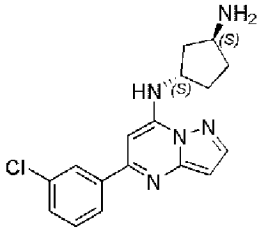
163



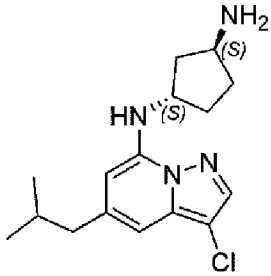
164



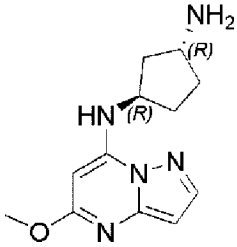
165



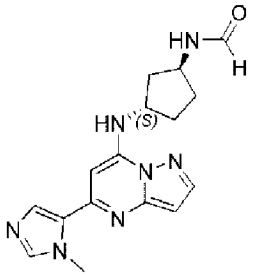
166



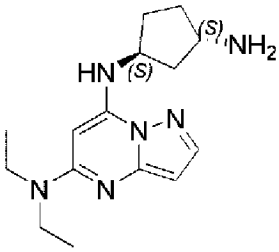
167



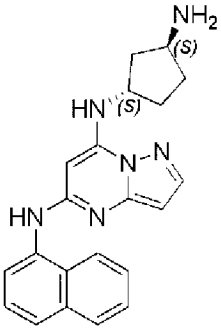
168



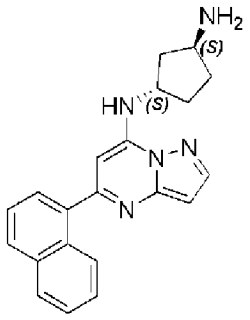
169



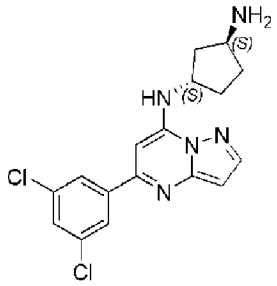
170



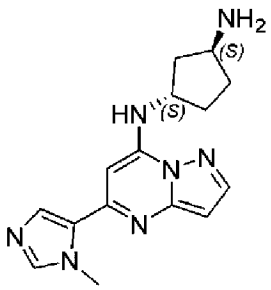
171



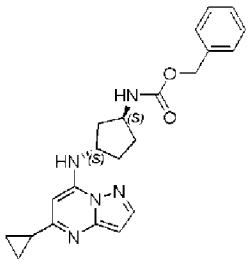
172



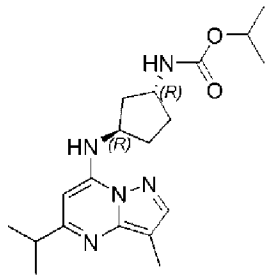
173



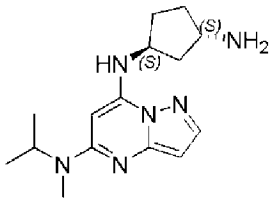
174



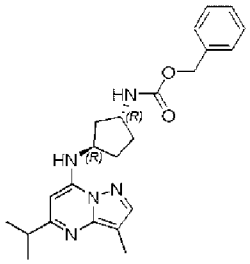
175



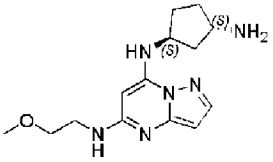
176



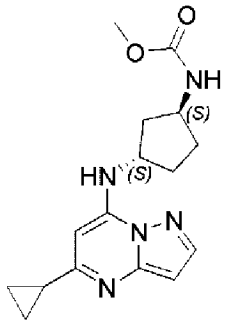
177



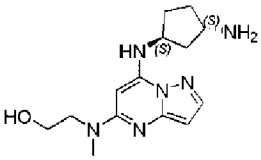
178



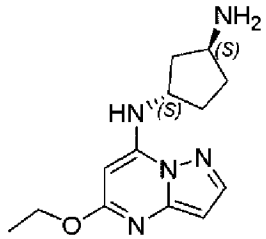
179



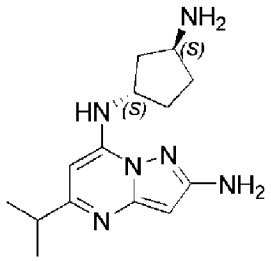
180



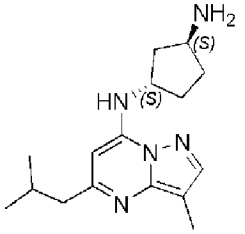
181



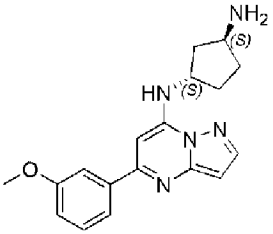
182



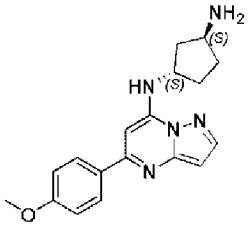
183



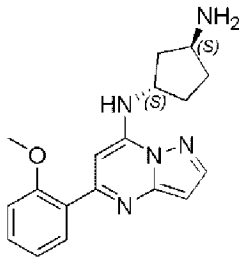
184



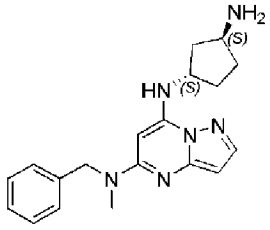
185



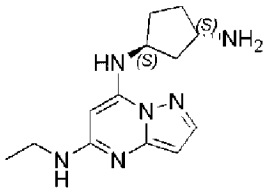
186



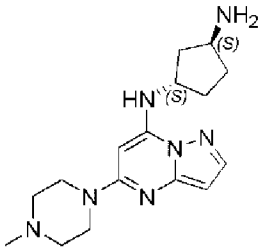
187



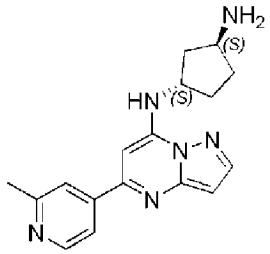
188



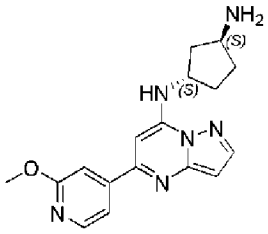
189



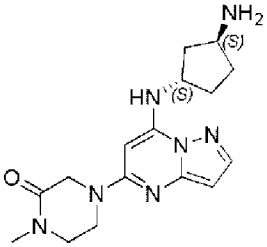
190



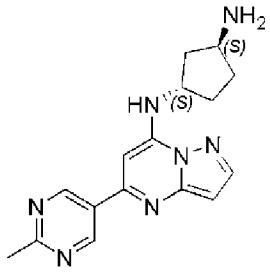
191



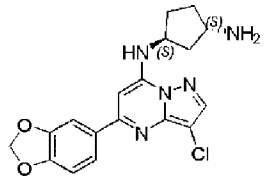
192



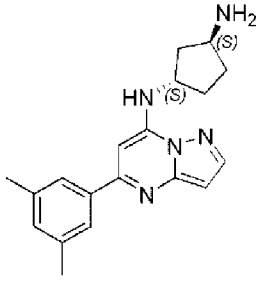
193



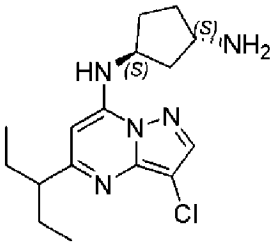
194



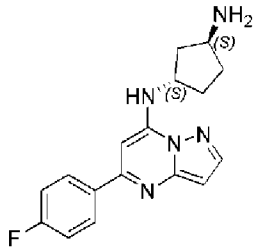
195



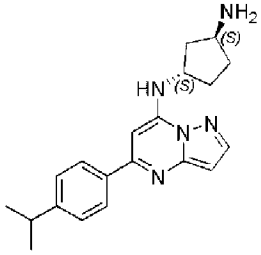
196



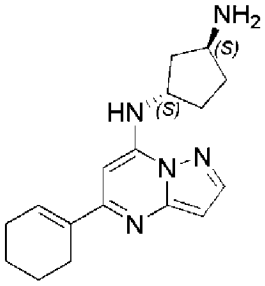
197



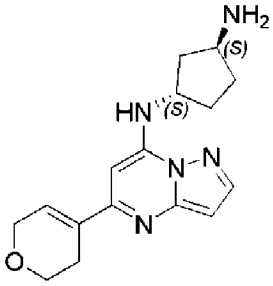
198



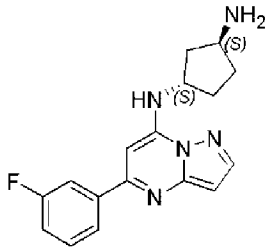
199



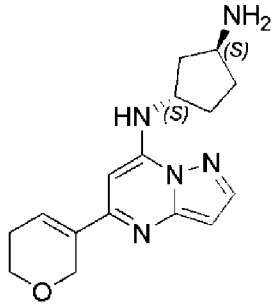
200



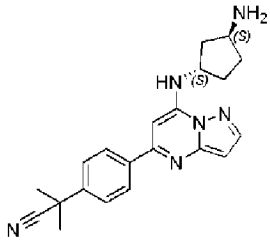
201



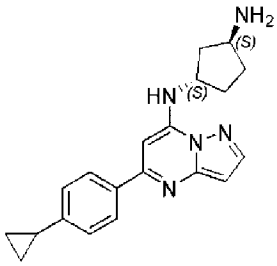
202



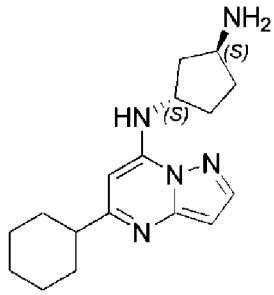
203



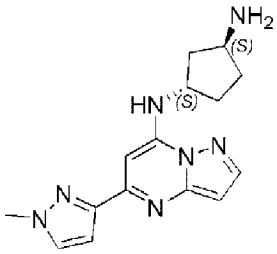
204



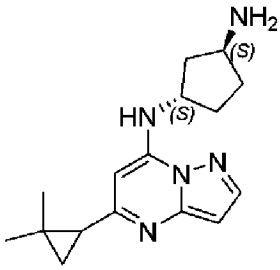
205



206



207



208

5. Соединение или соль по любому из пп.1-4, где соединение или соль представляет собой рацемическую или нерацемическую смесь оптически активных стереоизомеров.

6. Соединение или соль по любому из пп.1-4, где соединение или соль представляет собой по существу чистый один энантиомер или диастереомер.

7. Соединение или соль по любому из пп.1-6 в виде дихлоридной соли.

8. Композиция, содержащая соединение или соль по любому из пп.1-7 и фармацевтически приемлемый носитель.

9. Способ лечения заболевания, опосредованного CDK9, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп.1-7 или композиции по п.8.

10. Способ по п.9, где заболевание представляет собой рак, вызванный аберрантной экспрессией MYC- или MCL-1, гематологическое злокачественное новообразование или солидную опухоль.

11. Способ по п.9, где заболевание представляет собой острый миелоидный лейкоз, первичную перитонеальную карциному, хронический лимфоцитарный лейкоз, рецидивирующую множественную миелому, неходжкинскую лимфому, острый

лимфобластный лейкоз, острый бифенотипический лейкоз, распространенный рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого или рак печени.