



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126847** (13) **C2**  
(51) МПК (2023.01)**C07D 401/14** (2006.01)**C07D 403/14** (2006.01)**A61K 31/506** (2006.01)**A61K 31/4439** (2006.01)**A61P 3/10** (2006.01)**A61P 9/00****A61P 13/12** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ  
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

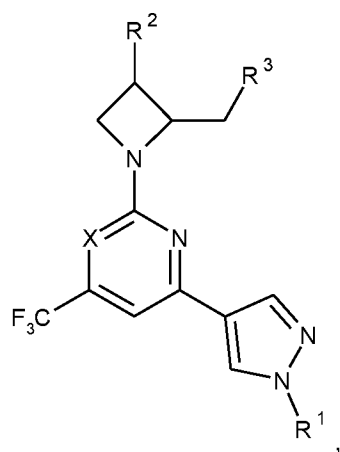
**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

|                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2021 06634</b>                                                                                                 | <b>(72)</b> Винахідник(и):<br><b>Коутс Дейвід Ендрю (US),<br/>Дарем Тімоті Барретт (US),<br/>Джонстон Річард Дуейн (US),<br/>Мейсі Стівен Марк (US),<br/>Спінацце Патрік Джанп'єстро (US),<br/>Стак Дуглас Річард (US),<br/>Тот Джеймс Лі (US)</b>                       |
| <b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>16.06.2020</b>                                                                                            | <b>(73)</b> Володілець (володільці):<br><b>ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ,<br/>Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana<br/>46206-6288, United States of America (US)</b>                                                                                                    |
| <b>(24)</b> Дата, з якої є чинними<br>права інтелектуальної<br>власності: <b>09.02.2023</b>                                                   | <b>(74)</b> Представник:<br><b>Шляховецький Олександр Михайлович,<br/>реєстр. №21</b>                                                                                                                                                                                    |
| <b>(31)</b> Номер попередньої<br>заявки відповідно до<br>Паризької конвенції: <b>62/862,382,<br/>62/975,887</b>                               | <b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги<br>експертизою:<br><b>US 2011/015395 A1 (LEE SO HA [KR], et al.),<br/>20.01.2011<br/>WO 2017/075367 A1 (UNIV<br/>NORTHWESTERN [US]), 04.05.2017<br/>US 2017/183328 A1 (DOWLING MATTHEW<br/>[US], et al.), 29.06.2017</b> |
| <b>(32)</b> Дата подання<br>попередньої заявки<br>відповідно до<br>Паризької конвенції: <b>17.06.2019,<br/>13.02.2020</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>(33)</b> Код держави-учасниці<br>Паризької конвенції,<br>до якої подано<br>попередню заявку: <b>US,<br/>US</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>(41)</b> Публікація відомостей<br>про заявку: <b>02.03.2022, Бюл.№ 9</b>                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>(46)</b> Публікація відомостей<br>про державну<br>реєстрацію: <b>08.02.2023, Бюл.№ 6</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>(86)</b> Номер та дата<br>подання міжнародної<br>заявки, поданої<br>відповідно до<br>Договору РСТ <b>PCT/US2020/037894,<br/>16.06.2020</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                          |

**(54) ДИЗАМІЩЕНІ ПІРАЗОЛЬНІ СПОЛУКИ ЯК ІНГІБІТОРИ КЕТОГЕКСОКІНАЗИ****(57) Реферат:**

Цей винахід надає сполуку Формули I:

**UA 126847 C2**



або її фармацевтично прийнятну сіль, а також застосування сполук Формули I, для лікування метаболічних станів, таких як цукровий діабет 2 типу, серцева недостатність, діабетична хвороба нирок і неалкогольний стеатогепатит.

Цей винахід стосується нових сполук-інгібіторів кетогексокінази (КНК), фармацевтичних композицій, які містять ці сполуки, і застосування згаданих сполук для лікування певних станів, таких як цукровий діабет 2 типу (T2DM), серцева недостатність, діабетична хвороба нирок і неалкогольний стеатогепатит (NASH).

КНК, на яку також посилаються як на фруктокіназу, являє собою фермент, який обмежує швидкість метаболізму фруктози. Кетогексокіназа каталізує фосфорилування фруктози до фруктозо-1-фосфату (F1P), спричиняючи супутнє вичерпання рівня АТФ у клітинах. На відміну від глюкози, метаболізму фруктози бракує інгібування зворотного зв'язку, і він викликає накопичення подальших проміжних продуктів, які беруть участь у, наприклад, ліпогенезі, глюконеогенезі та окисному фосфорилуванні (Hannou, S.A., et al.; J. Clin. Invest., 128(2), 544-555, 2018). Це має негативні метаболічні наслідки, які пов'язані з низкою серйозних метаболічних порушень.

КНК існує у двох альтернативно сплайсованих ізоформах, які складаються з КНК-С і КНК-А, які відрізняються екзоном 3. КНК-С експресується переважно в печінці, нирках і кишечнику, тоді як КНК-А є більш поширеною. Миші з дефіцитом обох ізоформ повністю захищені від індукованого фруктозою метаболічного синдрому. Однак у мишей, яким бракує лише КНК-А, посилюються несприятливі метаболічні ефекти (Ishimoto T., et al.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 109(11), 4320-4325, 2012).

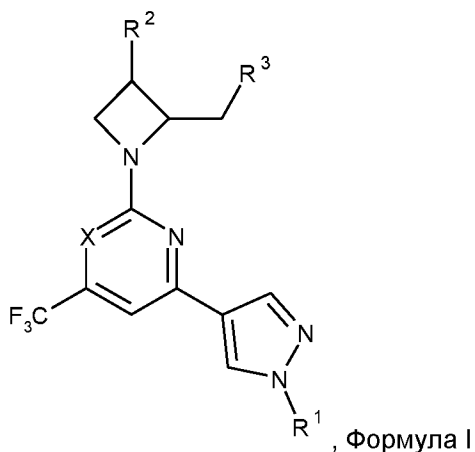
У декількох епідеміологічних та експериментальних дослідженнях було повідомлено, що підвищене споживання фруктози, а точніше посилення метаболізму фруктози, може відігравати важливу роль у розвитку певних розладів, включаючи метаболічний синдром, і, зокрема, у розвитку T2DM (Softie et al.; J. Clin. Invest., 127(11), 4059-4074, 2017), серцевої недостатності (Mirtschink, P., et al.; Eur. Heart J., 39, 2497-2505, 2018), діабетичної хвороби нирок (Cirillo, P., et al.; J. Am. Soc. Nephrol., 20, 545-553, 2009) і неалкогольної жирової хвороби печінки/неалкогольного стеатогепатиту (NAFLD/NASH) (Vos, M.B., et al.; Hepatology, 57, 2525-2531, 2013). Очікується, що цільове інгібування КНК обмежить метаболізм фруктози та надасть ефективні варіанти лікування численних метаболічних розладів.

В US 2017/0183328 A1 розкриті заміщені 3-азабіцикло[3.1.0]гексани як інгібітори КНК. Нещодавно опубліковані дані показують, що інгібітор кетогексокінази PF-06835919 при введенні протягом 6 тижнів зменшує весь жир у печінці, за результатами вимірів із застосуванням магнітно-резонансної томографії, пов'язаної із жировою фракцією густини протонів у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (J. Hepatology. EASL International Liver Congress Abstracts, Supplement №1S Vol. 70, April 2019).

Сполуки, які містять карбоксильні функціональні групи, несуть ризик, пов'язаний з утворенням метаболітів ацилглюкуроніду (Vleet Van et al., Toxicology Letters, 272 (2017) 1-7). Метаболіти ацилглюкуроніду часто є нестабільними та можуть бути хімічно активними, що призводить до ковалентного зв'язку з макромолекулами та токсичності.

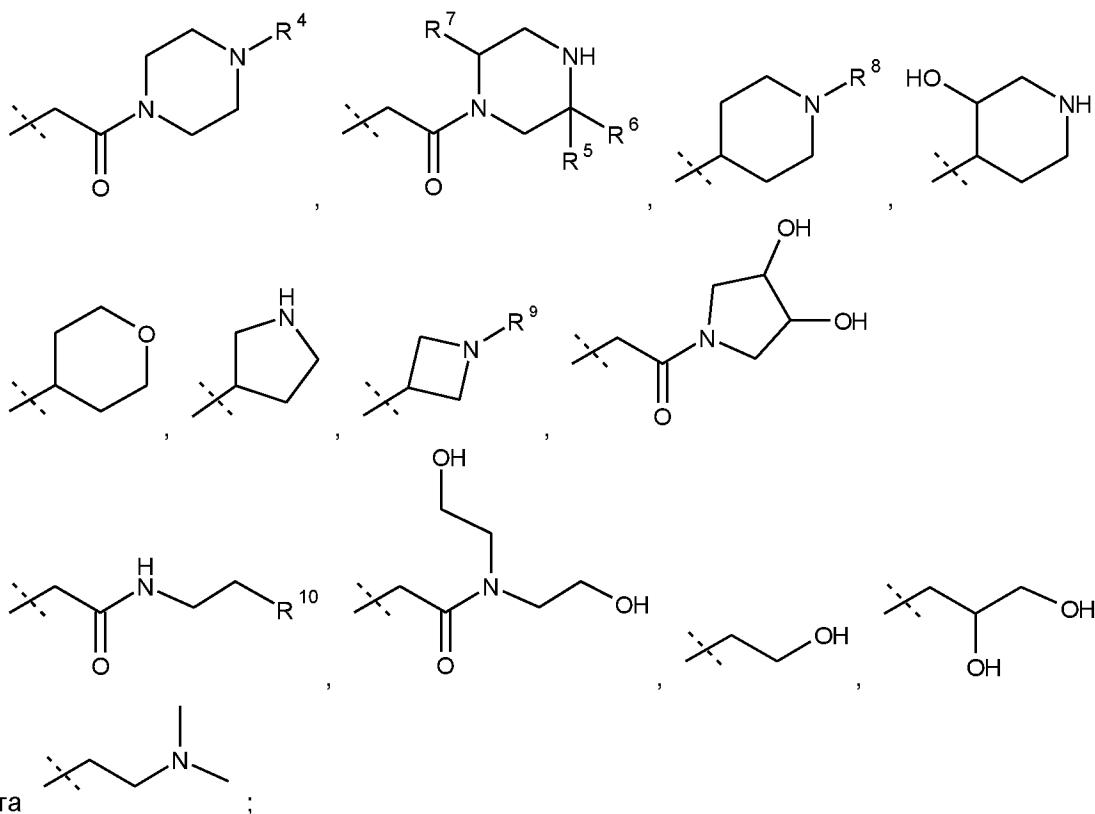
Існує потреба в альтернативному лікуванні метаболічного синдрому та супутніх показань, включаючи T2DM, серцеву недостатність, діабетичну хворобу нирок та NASH. Зокрема, існує потреба в сполуках, які є сильдішими інгібіторами КНК. Існує потреба в сполуках-інгібіторах КНК, які мають переважні властивості, наприклад, хорошу біодоступність при пероральному прийомі для підтримання введення доз один раз на добу. Крім того, існує потреба в сполуках-інгібіторах КНК, які не мають карбонових кислотної складової і не мають здатності утворювати ацилглюкуроніди.

Відповідно, за одним з варіантів здійснення цього винаходу надана сполука Формули 1:



де  
X являє собою N або C, заміщений CN;  
R<sup>1</sup> вибраний з-посеред: H,

5

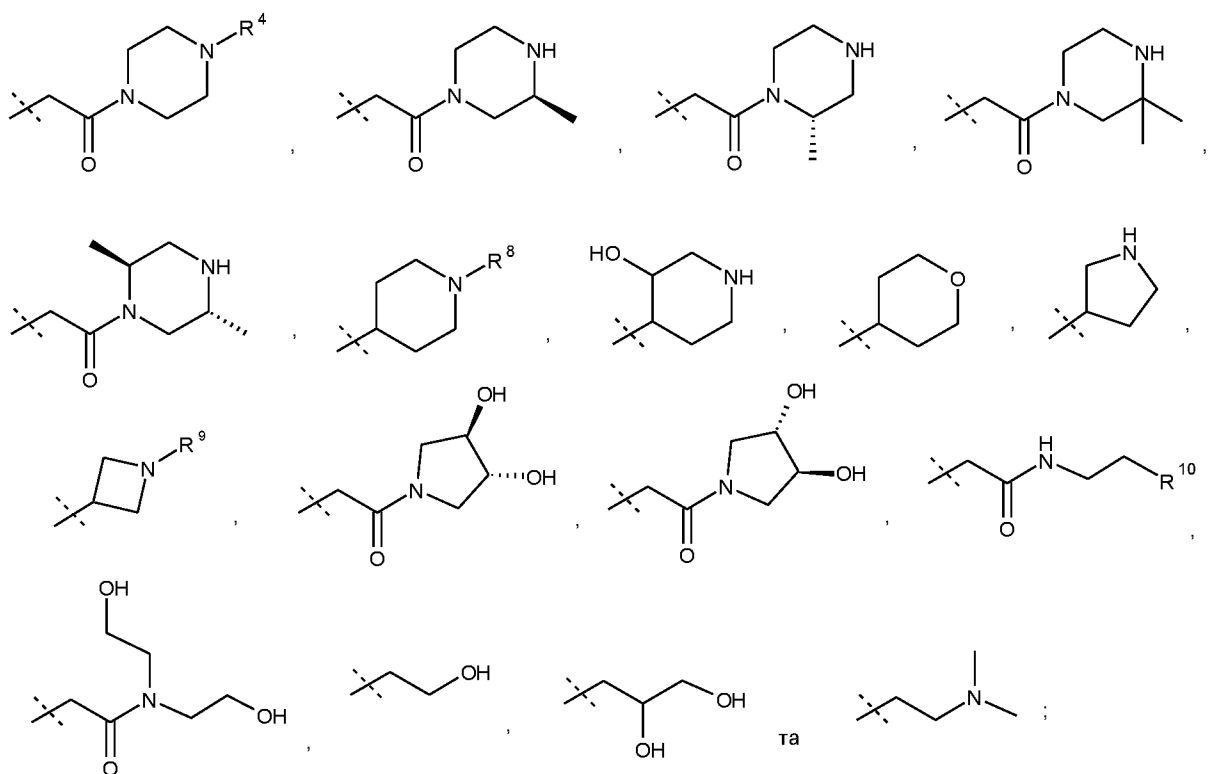


10

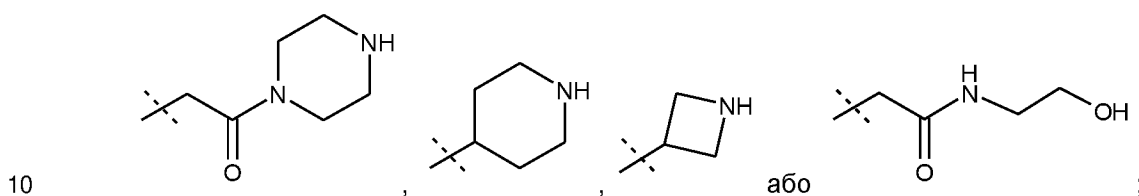
обидва R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> являють собою H, або один являє собою H, а інший являє собою OH;  
R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> та R<sup>9</sup> незалежно один від іншого являють собою H або CH<sub>3</sub>;  
R<sup>8</sup> являє собою H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, C(=O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> або C(=O)CH<sub>3</sub>; та  
R<sup>10</sup> являє собою OH або NH<sub>2</sub>; або її фармацевтично прийнятна сіль.

15

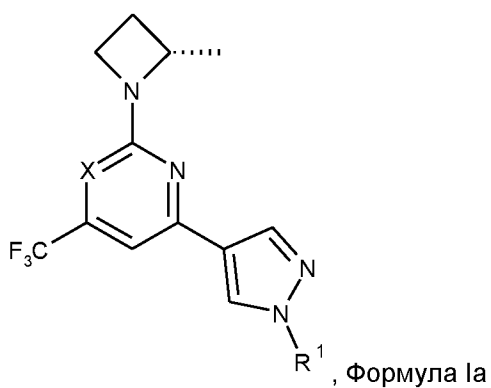
За одним з конкретних варіантів здійснення цього винаходу R<sup>1</sup> вибраний з-посеред: H,



- 5 або їх фармацевтично прийнятних солей.  
За одним з конкретних варіантів здійснення цього винаходу надана сполука Формули I, де X являє собою N або C, заміщений CN;  
R<sup>1</sup> вибраний з-посеред:



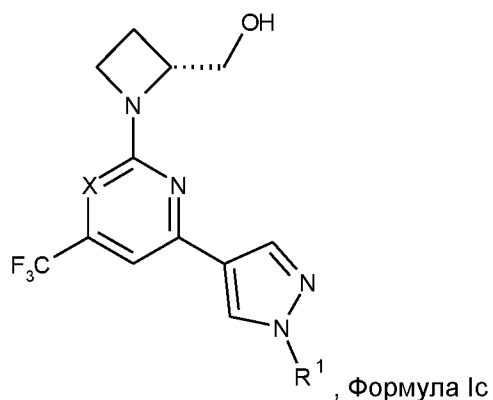
- і де  
R<sup>2</sup> являє собою H, і R<sup>3</sup> являє собою OH,  
або R<sup>2</sup> являє собою OH, і R<sup>3</sup> являє собою H,  
15 або обидва R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> являють собою H; або її фармацевтично прийнятна сіль.  
За одним з конкретних варіантів здійснення цього винаходу згадана сполука являє собою сполуку Формули Ia:



або її фармацевтично прийнятну сіль.

За одним з конкретних варіантів здійснення цього винаходу згадана сполука являє собою сполуку Формули Ic:

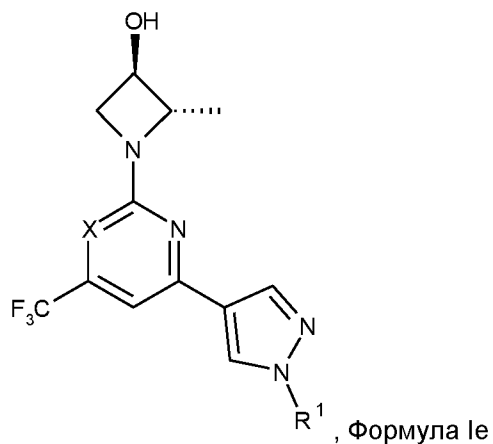
5



або її фармацевтично прийнятну сіль.

За одним з конкретних варіантів здійснення цього винаходу згадана сполука являє собою сполуку Формули Ie:

10



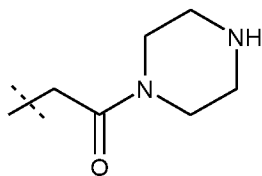
або її фармацевтично прийнятну сіль.

За одним з варіантів здійснення цього винаходу X являє собою N.

За одним з варіантів здійснення цього винаходу X являє собою C, заміщений CN.

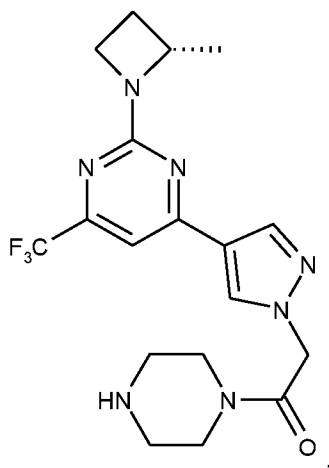
За одним з варіантів здійснення цього винаходу R<sup>1</sup> являє собою

15



20

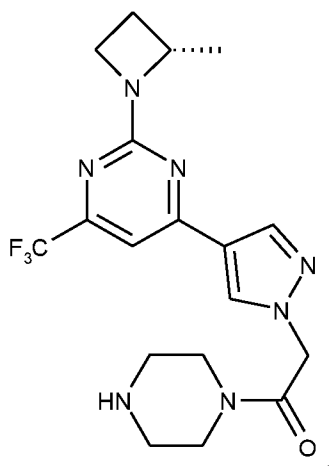
За одним з варіантів здійснення цього винаходу згадана сполука являє собою сполуку Формули I:



або її фармацевтично прийнятну сіль.

За одним з конкретних варіантів здійснення цього винаходу надана сукцинатна сіль сполуки

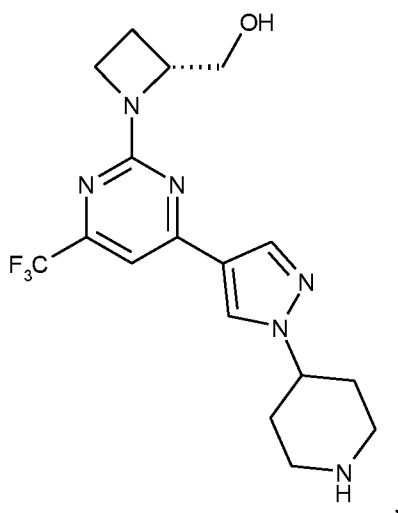
5



За одним з варіантів здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, згадана сукцинатна сіль являє собою сесквісукцинатну сіль.

10

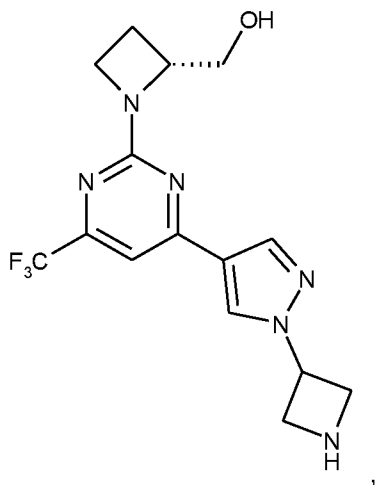
За одним з варіантів здійснення цього винаходу згадана сполука Формули I являє собою сполуку:



15

або її фармацевтично прийнятну сіль.

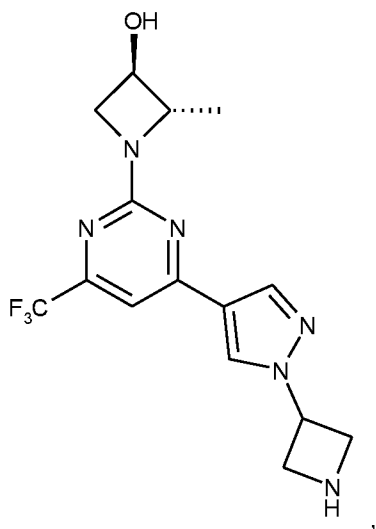
За одним з варіантів здійснення цього винаходу згадана сполука Формули 1 являє собою сполуку:



5

або її фармацевтично прийнятну сіль.

За одним з варіантів здійснення цього винаходу згадана сполука Формули 1 являє собою сполуку:

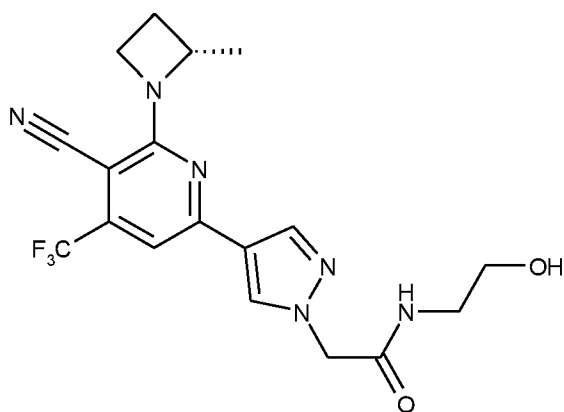


10

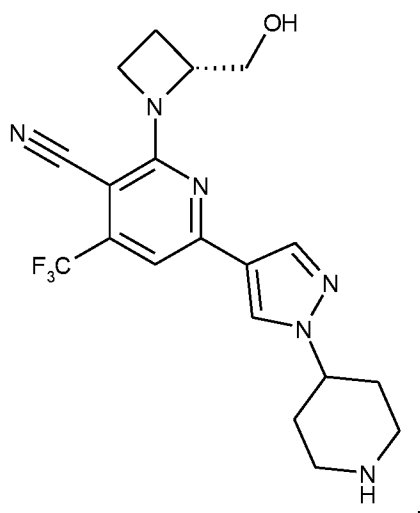
або її фармацевтично прийнятну сіль.

15 За одним з варіантів здійснення цього винаходу згадана сполука Формули 1 являє собою сполуку:

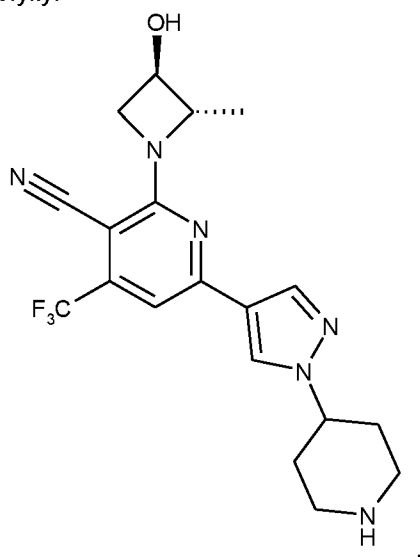




- або її фармацевтично прийнятну сіль.  
 За одним з варіантів здійснення цього винаходу згадана сполука Формули I являє собою  
 5 сполуку:



- або її фармацевтично прийнятну сіль.  
 За одним з варіантів здійснення цього винаходу згадана сполука Формули I являє собою  
 10 сполуку:



або її фармацевтично прийнятну сіль.

За одним з конкретних варіантів здійснення цього винаходу згадана сполука вибрана з групи, яку складають:

- 2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]-1-піперазин-1-ілетанон;
- 5 [(2R)-1-[4-[1-(4-піперидил)піразол-4-іл]-6-(трифторметил)піримідин-2-іл]азетидин-2-іл]метанол;
- [(2R)-1-[4-[1-(азетидин-3-іл)піразол-4-іл]-6-(трифторметил)піримідин-2-іл]азетидин-2-іл]метанол;
- (2S,3R)-1-[4-[1-(азетидин-3-іл)піразол-4-іл]-6-(трифторметил)піримідин-2-іл]-2-
- 10 метилазетидин-3-ол;
- 2-[4-[5-ціано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-іл]-N-(2-гідроксіетил)ацетамід;
- 2-[(2R)-2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл]-6-[1-(4-піперидил)піразол-4-іл]-4-
- (трифторметил)піридин-3-карбонітрил;
- 15 2-[(2S,3R)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-іл]-6-[1-(4-піперидил)піразол-4-іл]-4-
- (трифторметил)піридин-3-карбонітрил;
- 2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-[1-(1-метил-4-піперидил)піразол-4-іл]-4-
- (трифторметил)піридин-3-карбонітрил;
- 6-[1-[1-(2-гідроксіетил)-4-піперидил]піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-
- 20 (трифторметил)піридин-3-карбонітрил;
- 6-[1-[2-(диметиламіно)етил]піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-
- (трифторметил)піридин-3-карбонітрил;
- 6-[1-(2-гідроксіетил)піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-
- карбонітрил;
- 25 2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-[1-(4-піперидил)піразол-4-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-
- карбонітрил;
- 2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-[1-(4-піперидил)піразол-4-іл]-6-(трифторметил)піримідин;
- (2S,3R)-2-метил-1-[4-[1-[(3R)-піролідин-3-іл]піразол-4-іл]-6-(трифторметил)піримідин-2-
- іл]азетидин-3-ол;
- 30 (2S,3R)-2-метил-1-[4-[1-[(3R)-піролідин-3-іл]піразол-4-іл]-6-(трифторметил)піримідин-2-
- іл]азетидин-3-ол;
- [(2R)-1-[4-[1-[(3R)-піролідин-3-іл]піразол-4-іл]-6-(трифторметил)піримідин-2-іл]азетидин-2-
- іл]метанол;
- 6-[1-(азетидин-3-іл)піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-
- 35 карбонітрил;
- 6-[1-[1-(2-аміноацетил)-4-піперидил]піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-
- (трифторметил)піридин-3-карбонітрил;
- 6-[1-(1-ацетил-4-піперидил)піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-
- (трифторметил)піридин-3-карбонітрил;
- 40 2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-[1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]-4-
- (трифторметил)піридин-3-карбонітрил;
- 2-[4-[5-ціано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-іл]-N,N-
- біс(2-гідроксіетил)ацетамід;
- 6-[1-[2-[(3R,4R)-3,4-дигідроксипіролідин-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-
- 45 метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил;
- 6-[1-[2-[(3S,4S)-3,4-дигідроксипіролідин-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-
- метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил;
- 6-[1-(2,3-дигідроксипропіл)піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-
- (трифторметил)піридин-3-карбонітрил;
- 50 2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(1H-піразол-4-іл)-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил;
- 2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(1-тетрагідропіран-4-іл)піразол-4-іл]-4-
- (трифторметил)піридин-3-карбонітрил;
- 6-[1-(3-гідрокси-4-піперидил)піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-
- (трифторметил)піридин-3-карбонітрил;
- 55 N-(2-аміноетил)-2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-
- 1-іл]ацетамід;
- 2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]-1-[(3S)-3-
- метилпіперазин-1-іл]етанон;
- 2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]-1-[(2S)-2-
- 60 метилпіперазин-1-іл]етанон;

1-(3,3-Диметилпіперазин-1-іл)-2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]етанон;

1-[(2S,5R)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]-2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]етанон;

5 4-[1-(азетидин-3-іл)піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-[1-(1-метилазетидин-3-іл)піразол-4-іл]-6-

(трифторметил)піримідин;

(2S,3R)-2-метил-1-[4-[1-(1-метилазетидин-3-іл)піразол-4-іл]-6-(трифторметил)піримідин-2-іл]азетидин-3-ол; або

10 [(2R)-1-[4-[1-(1-метилазетидин-3-іл)піразол-4-іл]-6-(трифторметил)піримідин-2-іл]азетидин-2-іл]метанол;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

За одним з конкретних варіантів здійснення цього винаходу згадана сполука являє собою 2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(ірифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]-1-піперазин-1-ілетанону сесквісукцинат, який також є відомим як етанон, 2-[4-[2-[(2S)-2-метил-1-азетидиніл]-6-(трифторметил)-4-піримідиніл]-1H-піразол-1-іл]-1-(1-піперазиніл)-бутандіоат (1:1,5) або бутандіова кислота-2-(4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]-1 H-піразол-1-іл)-1-(піперазин-1-іл)етан-1-он (1,5/1).

20 Формула I охоплює Формулу Ia, Формулу Ib, Формулу Ic, Формулу Id, Формулу Ie, Формулу If, Формулу Ig та Формулу Ih, і посилання на Формулу I нижче, наприклад, у способах лікування та терапевтичних застосуваннях, також слід читати як посилання на кожну та усі із цих підформул.

25 За одним з варіантів здійснення цього винаходу наданий спосіб лікування T2DM у пацієнта, що потребує такого лікування, який включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

За одним з варіантів здійснення цього винаходу наданий спосіб лікування серцевої недостатності у пацієнта, що потребує такого лікування, який включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

30 За одним з варіантів здійснення цього винаходу наданий спосіб лікування діабетичної хвороби нирок у пацієнта, що потребує такого лікування, який включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

За одним з варіантів здійснення цього винаходу наданий спосіб лікування NASH у пацієнта, що потребує такого лікування, який включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

35 За одним з варіантів здійснення цього винаходу наданий спосіб лікування захворювання, вибраного з групи, яку складають метаболічний синдром, NAFLD, ожиріння, серцево-судинне захворювання, ішемічна хвороба серця, хронічна хвороба нирок, дисліпідемія та діабетичні ускладнення, наприклад, діабетична ретинопатія, у пацієнта, що потребує такого лікування, який включає введення цьому пацієнту ефективної кількості сполуки Формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

40 Крім того, за одним з варіантів здійснення цього винаходу надана сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в терапії. За одним з варіантів здійснення цього винаходу надана сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні T2DM. За одним з варіантів здійснення цього винаходу надана сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні серцевої недостатності. За одним з варіантів здійснення цього винаходу надана сполука Формули 1 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні діабетичної хвороби нирок. За одним з варіантів здійснення цього винаходу надана сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні NASH. За одним з варіантів здійснення цього винаходу надана сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні метаболічного синдрому, NAFLD, ожиріння, серцево-судинного захворювання, ішемічної хвороби серця, хронічної хвороби нирок, дисліпідемії або діабетичних ускладнень, наприклад, діабетичної ретинопатії.

50 Крім того, за одним з варіантів здійснення цього винаходу надане застосування сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для лікування T2DM. За одним з варіантів здійснення цього винаходу надане застосування сполуки Формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для лікування серцевої недостатності. За одним з варіантів здійснення цього винаходу надане застосування сполуки Формули I, або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для лікування діабетичної хвороби нирок. За одним з варіантів здійснення

цього винаходу надане застосування сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для лікування NASH. За одним з варіантів здійснення цього винаходу надане застосування сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для лікування метаболічного синдрому, NAFLD, ожиріння, серцево-судинного захворювання, ішемічної хвороби серця, хронічної хвороби нирок, дисліпідемії або діабетичних ускладнень, наприклад, діабетичної ретинопатії.

За одним з варіантів здійснення цього винаходу надана фармацевтична композиція, яка містить сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або наповнювачами. За одним з варіантів здійснення цього винаходу наданий спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає змішування сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або наповнювачами.

У значенні, вживаному у цьому описі, терміни "лікування" або "лікувати" охоплюють стримування, уповільнення, припинення або обернення напрямку розвитку або тяжкості наявного симптому або розладу.

У значенні, вживаному у цьому описі, термін "пацієнт" стосується ссавця. Переважно пацієнт являє собою людину.

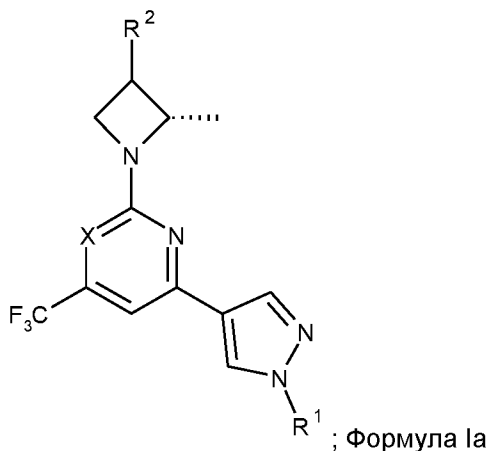
У значенні, вживаному у цьому описі, термін "ефективна кількість" стосується кількості або дози сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі, яка при одноразовому або багаторазовому введенні пацієнту забезпечує бажаний ефект у пацієнта, якого піддають діагностуванню або лікуванню.

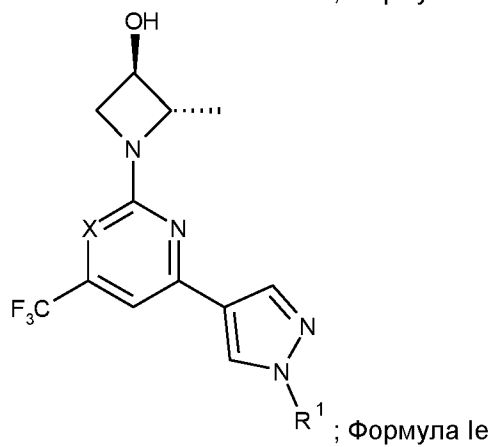
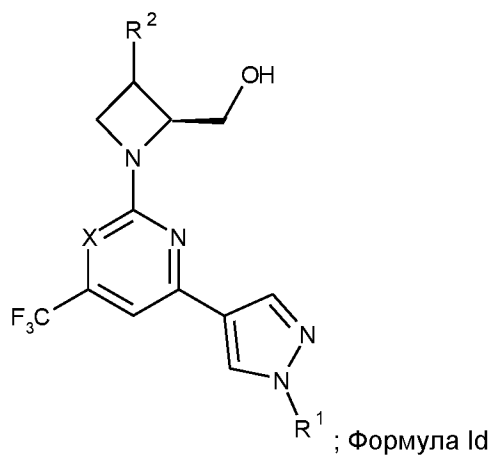
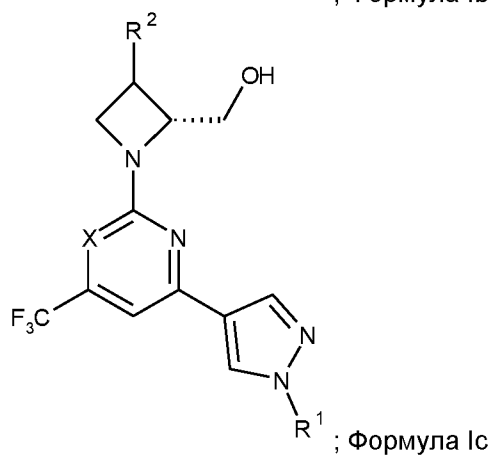
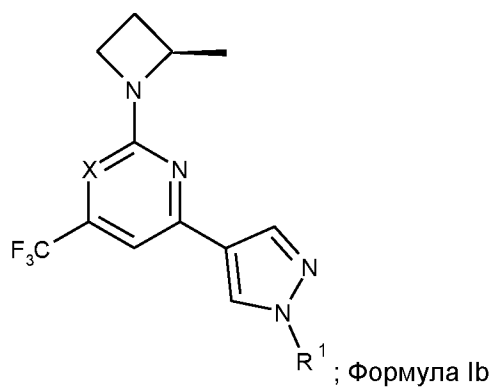
Фахівець у цій галузі може визначити ефективну кількість із застосуванням відомих методів і шляхом спостереження за результатами, одержаними за аналогічних обставин. При визначенні ефективної кількості для пацієнта до уваги приймають численні фактори, в тому числі, але без обмеження ними: вид пацієнта; його розмір, вік і загальний стан здоров'я; конкретне захворювання або розлад, які піддають лікуванню; ступінь залучення або тяжкість захворювання чи розладу; реакція окремого пацієнта; конкретна сполука, яку вводять; спосіб введення; характеристики біодоступності препарату, який вводять; вибрана схема приймання лікарського засобу; застосування супутнього лікарського засобу; та інші відповідні обставини. Сполуки Формули I є ефективними при добовій дозі, яка становить від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 15 мг/кг маси тіла.

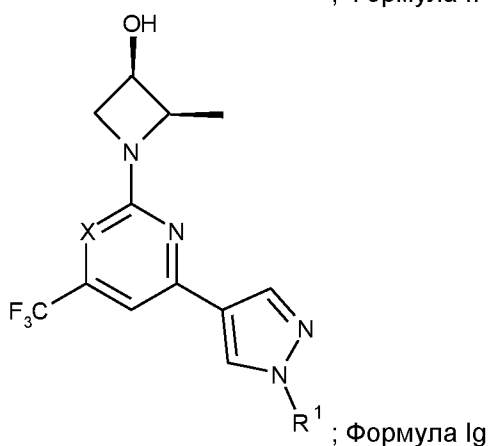
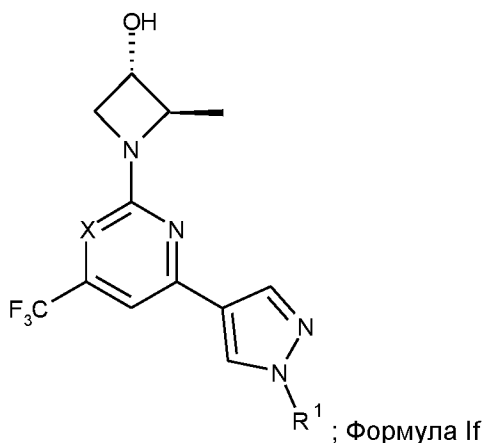
Сполуки Формули I одержували у вигляді фармацевтичних композицій, які вводять будь-яким шляхом, який робить сполуку біодоступною. Переважно такі композиції призначені для перорального введення. Такі фармацевтичні композиції та процеси їх одержання добре відомі в цій галузі (Див., наприклад, Remington, J.P., "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", L.V. Allen, Editor, 22<sup>nd</sup> Edition, Pharmaceutical Press, 2012).

Сполуки Формули I та їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути використані в способах лікування та терапевтичних застосуваннях за цим винаходом, при цьому перевагу віддають певним конфігураціям. Слід розуміти, що перелічені нижче переваги є застосовними як до методів лікування, терапевтичних застосувань, так і до сполук за цим винаходом.

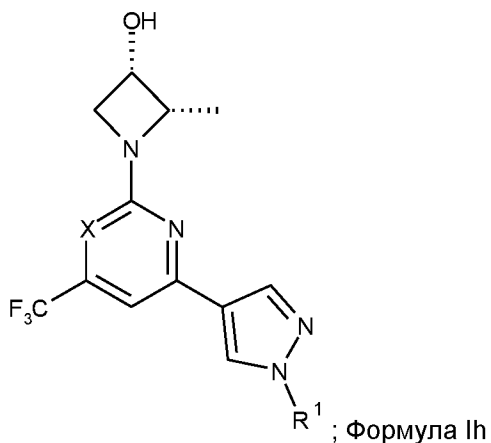
Сполуки за цим винаходом включають:







або



5

та їх фармацевтично прийнятні солі.

Незважаючи на те, що цей винахід передбачає всі окремі енантіомери та діастереомери, а також суміші згаданих сполук, включаючи рацемати, особливу перевагу віддають сполукам Формули Ia, Формули Ic та Формули Ie та їх фармацевтично прийнятним солям.

Окремі енантіомери можуть бути відокремлені або розділені фахівцем у цій галузі у будь-якій зручній точці синтезу сполук Формули I із застосуванням методів, таких як методи селективної кристалізації, хіральної хроматографії (Дивись, наприклад, J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, та E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley-Interscience, 1994), або надкритичної рідинної хроматографії (SFC) (Дивись, наприклад, T.A. Berger; "Supercritical Fluid Chromatography Primer", Agilent Technologies, July 2015).

Фармацевтично прийнятну сіль сполук Формули I можна одержати, наприклад, шляхом реакції відповідної вільної основи сполуки Формули I та відповідної фармацевтично прийнятної кислоти у відповідному розчиннику за стандартних умов, добре відомих у цій галузі (Дивись,

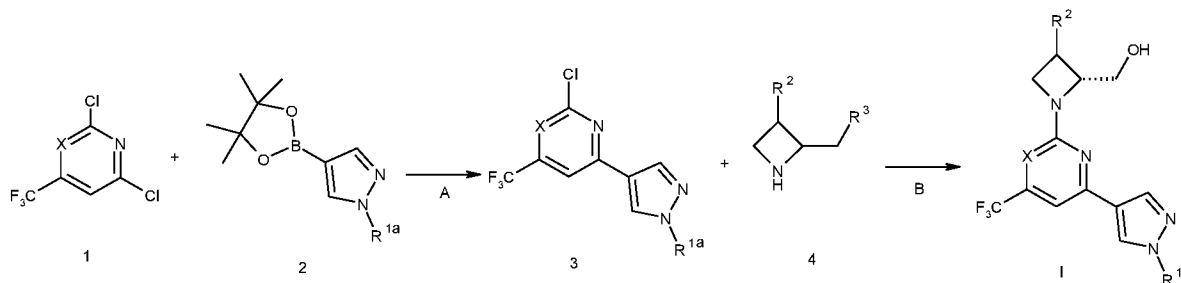
20

наприклад, Bastin, R.J., et al.; Org. Process. Res. Dev., 4, 427-435, 2000 та Berge, S.M., et al.; J. Pharm. Set, 66, 1-19, 1977). Сіллю, якій віддається перевага, є сукцинатна сіль. Сіллю, якій віддається особлива перевага, є сесквісукцинатна сіль. У сесквісукцинатній солі співвідношення вільна основа:сукцинат становить 1:1,5. Сукцинатна сіль також відома як бутандіоатна сіль.

Сполуки Формули I або їх солі можуть бути одержані різноманітними способами, відомими фахівцю у цій галузі, деякі з яких проілюстровані наведеними нижче схемами, препаративними методиками та прикладами. Продукти кожного етапу наведених нижче схем можуть бути виділені традиційними методами, добре відомими у цій галузі, у тому числі, шляхом екстрагування, випарювання, осадження, хроматографування, фільтрування, розтирання в порошок та кристалізації. На схемах, наведених нижче, всі замісники, якщо не зазначено інше, відповідають попередньо наведеному визначенню. Реагенти та вихідні матеріали є легко доступними для фахівця в цій галузі. Для додаткового ілюстрування цього винаходу нижче наведені схеми, препаративні методики та приклади, які не обмежують обсягу винаходу. Крім того, фахівцю в цій галузі зрозуміло, що сполуки Формули I можуть бути одержані з використанням початкового матеріалу або проміжного продукту з відповідною бажаною стереохімічною конфігурацією, яку може одержати фахівець у цій галузі.

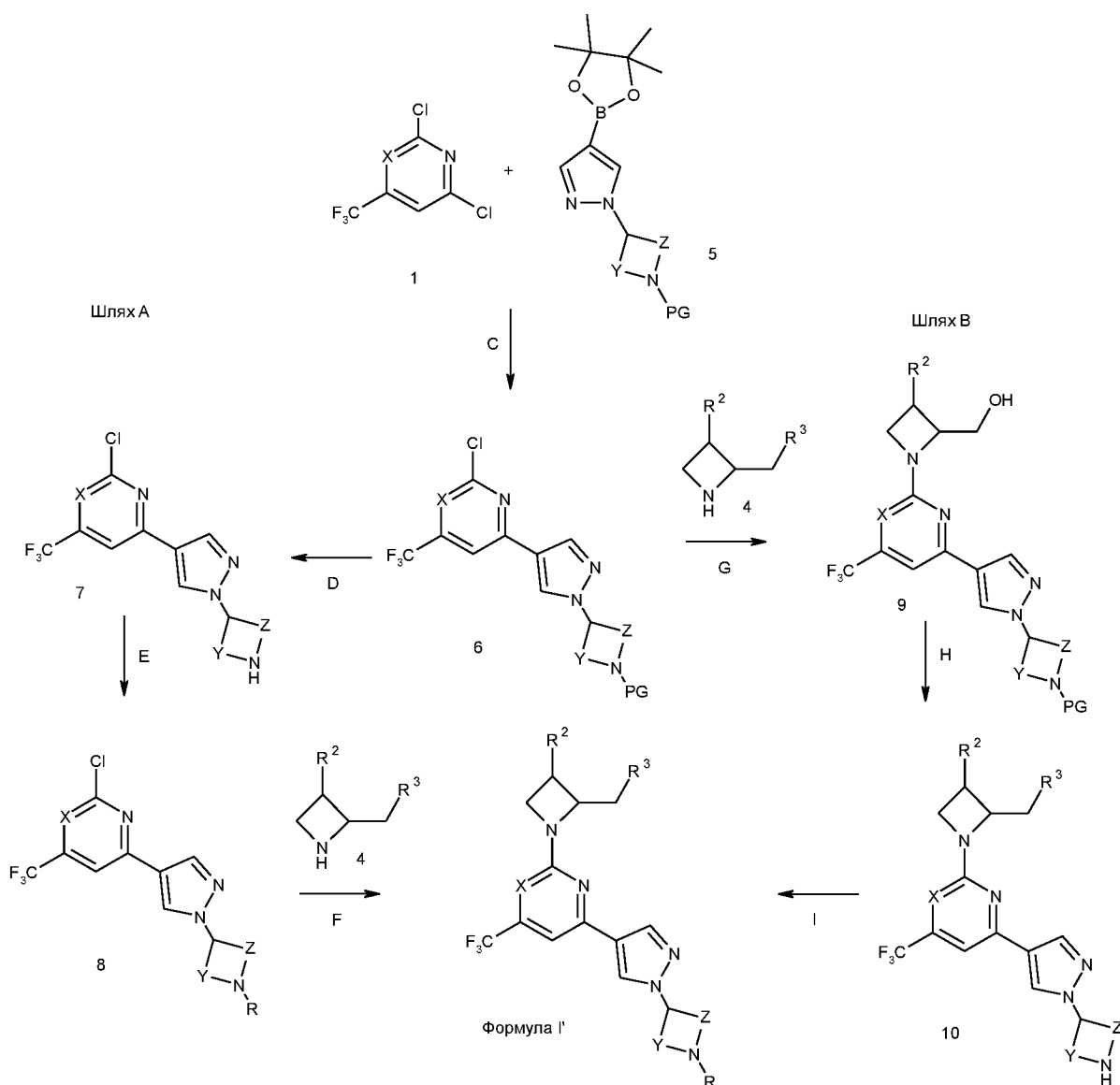
Деякі скорочення визначені таким чином: "ACN" означає ацетонітрил; "BOC" означає трет-бутоксикарбоніл; "DCM" означає метиленхлорид або дихлорметан; "DIPEA" означає N,N-діізопропілетиламін; "DMF" означає N,N-диметилформамід; "DMSO" означає диметилсульфоксид; "ELSD" означає випарний детектор світлорозсіювання; "ES/MS" означає мас-спектрометрію електророзпилення; "EtOAc" означає етилацетат; "EtOH" означає етанол або етиловий спирт; "год." означає години або годину; "HATU" означає 1-[бис(диметиламіно)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридинію-3-оксиду гексафторфосфат; "HPLC" означає високоефективну рідинну хроматографію; "IPA" означає ізопропіловий спирт; "Me" означає метил; "MeOH" означає метанол; "MTBE" означає метил-трет-бутиловий простий ефір; "хв" означає хвилину або хвилини; "m/z" означає відношення маси до заряду; "Ph" означає феніл; "RBF" означає круглодонну колбу; "RT" означає кімнатну температуру; "SCX" означає селективний катіонний обмін; "SEM" означає середню квадратичну помилку середнього; "SFC" означає надкритичну рідинну хроматографію; "TFA" означає трифтороцтову кислоту; "THF" означає тетрагідрофуран.

Схема 1



На Схемі 1 зображено загальне одержання сполук Формули I. R<sup>1a</sup> може бути таким самим, як R<sup>1</sup> у кінцевій сполуці Формули I, або це може бути група, яка потребує перетворення для одержання R<sup>1</sup> Формули I. Звичайні синтетичні перетворення R<sup>1a</sup>, такі як депротектування BOC-групи, реакція гідролізу складного ефіру та амідного сполучення можуть бути виконані або до, або після етапу B. На етапі A реакція перехресного сполучення Сузукі між гетероарилдихлоридом 1 і піразолборонатним складним ефіром 2 дає заміщену піразольну сполуку 3. Цю реакцію проводили з використанням основи, наприклад, 2 M водного розчину Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в органічному розчиннику, наприклад, 1,4-діоксані, у присутності паладієвого каталізатора, такого як тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) або біс(трифенілфосфін)паладій(II) дихлорид, при підвищеній температурі. На етапі B сполуку 3 піддавали реакції нуклеофільного ароматичного заміщення із заміщеним азетидином 4, та одержували сполуку Формули I. Цю реакцію проводили у присутності органічної основи, такої як DIPEA, в органічному розчиннику, такому як 1,4-діоксан, при підвищеній температурі.

Схема 2



- 5 На Схемі 2 зображено одержання підгрупи сполук Формули I, де піразол заміщений азотвмісним гетероциклом (Формула I'). Складний піразолборонатний складний ефір 5 заміщений азотвмісним гетероциклом, як показано на Схемі 2, де "Y" і "Z" можуть, кожен незалежно, являти собою -CH<sub>2</sub>- або -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, і "PG" являє собою азотзахисну групу, таку як BOC. На етапі С реакція перехресного сполучення Сузукі між гетероарилдихлоридом 1 і піразолборонатним складним ефіром 5 дає заміщену піразольну сполуку 6. Як описано на Етапі А Схеми 1, цю реакцію проводили з використанням основи, наприклад, 2 М водного розчину Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в органічному розчиннику, наприклад, 1,4-діоксані, у присутності паладієвого каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) або біс(трифенілфосфін)паладій(II) дихлорид, при підвищеній температурі. Можна використовувати два різні шляхи, як показано на
- 10 Схемі 2, Шлях А та Шлях В.

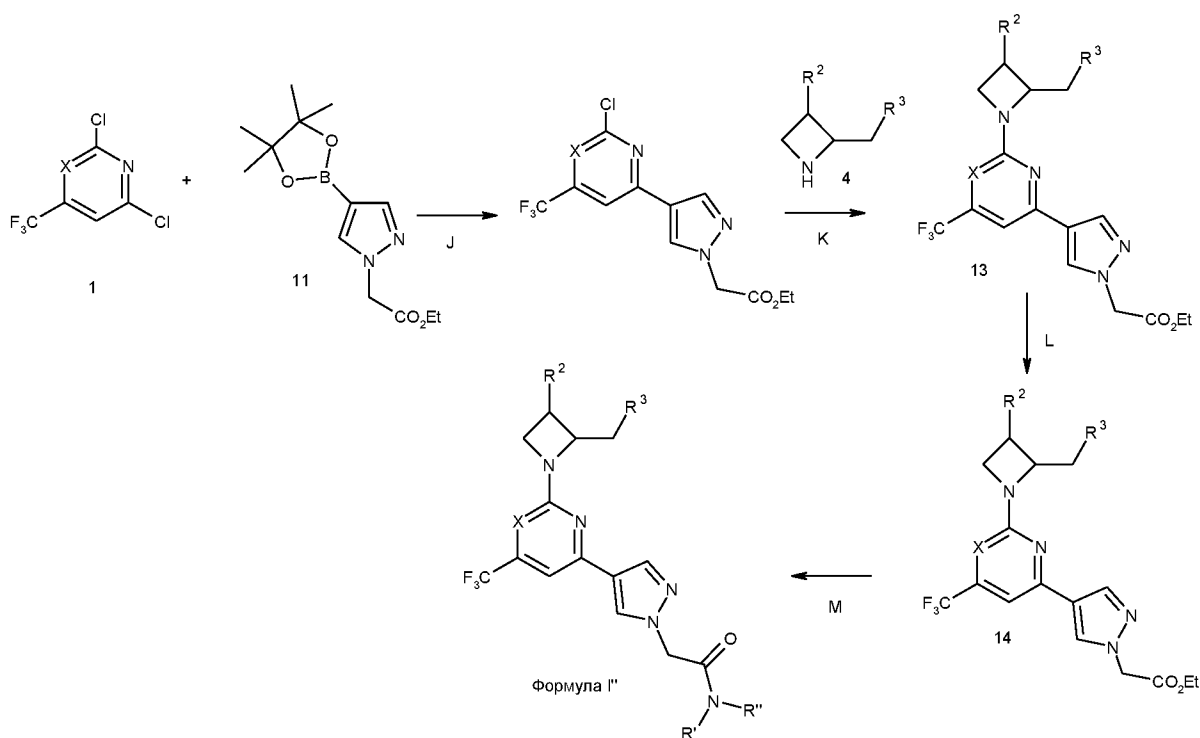
- 15 На Шляху А заміщену піразольну сполуку 6 піддавали депротектуванню на Етапі D, та одержували сполуку 7. Наприклад, якщо "PG" являє собою BOC, депротектування можна здійснити за допомогою TFA. На Етапі Е гетероциклічний азот сполуки 7 може бути підданий реакціям заміщення, наприклад, відновному амінуванню, ацилюванню або амідному сполученню, та одержували сполуку 8. Такі заміщення відображені як "R" на цій схемі. На Етапі
- 20 F сполуку 8 піддають реакції нуклеофільного ароматичного заміщення із заміщеним азетидином 4, та одержували сполуку Формули Г. Як описано на Етапі В Схеми 1, цю реакцію проводили у присутності органічної основи, такої як DIPEA, в органічному розчиннику, такому як 1,4-діоксан,



при підвищеній температурі. Це може бути останнім етапом або, за альтернативним варіантом, група R може бути піддана подальшим звичайним синтетичним перетворенням, таким як видалення захисної групи.

На Шляху В заміщену піразольну сполуку 6 піддають реакції нуклеофільного ароматичного заміщення на Етапі G із заміщеним азетидином 4, та одержували сполуку 9. Це може бути здійснено із застосуванням реакції нуклеофільного ароматичного заміщення із заміщеним азетидином 4 у присутності органічної основи, такої як DIPEA, в органічному розчиннику, такому як 1,4-діоксан, при підвищеній температурі. Як альтернатива, Етап С і Етап G можуть бути виконані в одному реакторі, де спочатку завершується реакція перехресного сполучення Сузукі на Етапі С, а потім до реакційної суміші додавали азетидин 4 разом з органічною основою (наприклад, DIPEA), після чого Етап G виконували при підвищеній температурі. Захисну групу "PG" видаляли на Етапі H (наприклад, за допомогою TFA, якщо PG являє собою BOC), та одержували сполуку 10. На Етапі I азотна група сполуки 10 може зазнавати реакцій заміщення, наприклад, відновного амінування, ацилювання або амідного сполучення, та одержували сполуку Формули I'. Це може бути останнім етапом або, як альтернатива, група R може бути піддана подальшим звичайним синтетичним перетворенням, таким як видалення захисної групи.

Схема 3



На Схемі 3 зображено одержання підгрупи сполук Формули I, де піразол заміщений ацетамідною групою (Формула I'). На етапі J реакція перехресного сполучення Сузукі між гетероарилдихлоридом 1 і піразолборонатним складним ефіром 11 дає заміщену піразольну сполуку 12. Як описано на Схемі 1 і Схемі 2, цю реакцію проводили з використанням основи, наприклад, 2 M водного розчину  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , в органічному розчиннику, наприклад, 1,4-діоксані, у присутності паладієвого каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) або біс(трифенілфосфін)паладій(II) дихлорид, при підвищеній температурі. На Етапі K гетероарилхлорид 12 піддавали нуклеофільному ароматичному заміщенню азетидином 4 у присутності органічної основи, такої як DIPEA, в органічному розчиннику, такому як 1,4-діоксан, при підвищеній температурі, та одержували сполуку 13. На Етапі L, гідроліз складного ефіру з використанням основи, наприклад, гідроксиду натрію, давав кислоту 14. На Етапі M кислоту 14 піддавали реакції амідного сполучення з аміном формули  $\text{HNR}'\text{R}''$ , та одержували амідну сполуку Формули I'. Амін  $\text{HNR}'\text{R}''$  може бути циклічним (наприклад, факультативно заміщений піперазин). Етап M може бути завершальним етапом або можуть відбуватися подальші звичайні синтетичні перетворення, такі як видалення захисної групи.

# Препаративні методики та Приклади

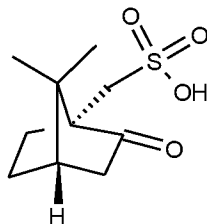
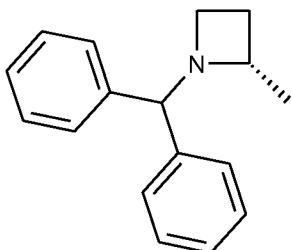
Наведені нижче Препаративні методики та Приклади додатково ілюструють різні варіанти здійснення цього винаходу та ілюструють типовий синтез сполук за цим винаходом. Реагенти та початкові матеріали є легкодоступними або можуть бути легко синтезовані фахівцем у цій галузі. Слід розуміти, що Препаративні методики та Приклади викладені як ілюстрація, а не обмеження, і що фахівцем у цій галузі можуть бути внесені різні модифікації.

LC-ES/MS виконували на системі для рідинної хроматографії AGILENT® HP 1200. Вимірювання мас-спектрометрії електророзпиленням (одержані в позитивному та/або негативному режимі) виконували на квадрупольному мас-спектрометрі з мас-селективним детектором, підключеним до HPLC, яка може мати або не мати ELSD. Умови LC-MS (низький pH): колонка: PHENOMENEX® GEMINI® NX C18, 2,0×50 мм, 3,0 мкм, 110 Å; градієнт: 5-95 % В протягом 1,5 хв, потім 95 % В протягом 0,5 хв, температура колонки: 50+/-10 °C; швидкість потоку: 1,2 мл/хв; 1 мкл ін'єкційний об'єм; Розчинник А: деіонізована вода з 0,1 % HCOOH; Розчинник В: ACN з 0,1 % мурашиної кислоти; довжина хвилі 200-400 нм і 212-216 нм. Якщо система HPLCHPLC обладнана ELSD, параметри є такими: температура випарника 45 °C, температура небулайзера 40 °C і швидкість потоку газу 1,6 SLM (стандартний літр/хвилина). Альтернативні умови LC-MS (високий pH): колонка: колонка Waters xBridge® C18, 2,1×50 мм, 3,5 мкм; градієнт: 5-95 % В протягом 1,5 хв, потім 95 % В протягом 0,50 хв; температура колонки: 50+/-10 °C; швидкість потоку: 1,2 мл/хв; 1 мкл ін'єкційний об'єм; Розчинник А: 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, pH 9; Розчинник В: ACN; довжина хвилі: 200-400 нм і 212-216 нм; за умови наявності ELSD: температура випарника 45 °C, температура небулайзера 40 °C і швидкість потоку газу 1,60°SLM.

Порошкові рентгенограми (XRPD) кристалічних твердих речовин одержували із застосуванням порошкового рентгенівського дифрактометра Bruker D4 Endeavor, спорядженого джерелом CuKα і детектором Vantec, що працює при 35 кВ і 50 мА. Зразок сканували у межах 4-40° кута 2θ з величиною кроку, що дорівнює 0,008° кута 2θ, при швидкості сканування 0,5 с/крок, з 1,0 мм розходженням, фіксованим рівнем антирозсіювання 6,6 мм та 11,3 мм діафрагмами детектора. Сухим порошком наповнювали кварцовий тримач зразка; поверхню розгладжували із застосуванням предметного скла. Дифрактограми кристалічної форми одержували при температурі і відносній вологості навколишнього середовища. Положення піків кристалічної форми визначали в MDI-Jade після зсуву всієї рентгенограми на основі внутрішнього стандарту NIST 675 з піками при 8,853° і 26,774° кута 2θ. З кристалографії добре відомо, що для будь-якої даної кристалічної форми відносна інтенсивність дифракційних піків може змінюватись унаслідок переважної орієнтації, що є наслідком факторів, таких як морфологія і форма кристалу. У разі присутності ефектів переважної орієнтації інтенсивність піків змінюється, однак характеристичні позиції піків поліморфних модифікацій залишаються незмінними. Дивись, наприклад, The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, pages 1843-1844, 1995. Окрім того, з кристалографії також добре відомо, що для будь-якої даної кристалічної форми кутові положення піків можуть дещо змінюватись. Наприклад, положення піків можуть зсуватись унаслідок змін температури або вологості, при яких аналізується зразок, зміщення зразка або присутності чи відсутності внутрішнього стандарту. У даному разі змінність положення піків ±0,2° кута 2θ буде враховувати потенційні зміни без перешкоджання однозначній ідентифікації зазначеної кристалічної форми. Підтвердження кристалічної форми може бути здійснене на основі будь-якої унікальної комбінації відмінних піків.

## Препаративна методика 1

Сіль (2S)-1-бензгідріл-2-метилазетидин[(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонової кислоти

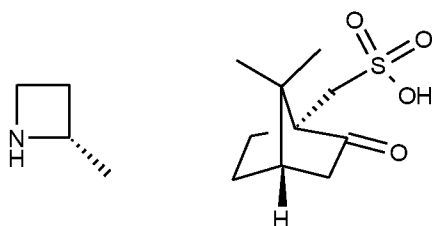


Складали 2000 мл 3-горлу круглодонну колбу з краплинною лійкою, вхідним отвором для азоту та адаптером для термометра. Посудину продували азотом, і додавали (3R)-бутан-1,3-

діол (25 г, 277 ммоль), DIPEA (127 мл, 731 ммоль) і ACN (556 мл). Суміш охолоджували до температури -30 °С. Краплями протягом 3 год. додавали трифторметансульфоновий ангідрид (101 мл, 601 ммоль) так, щоб внутрішня температура підтримувалась у межах від -35 °С до -30 °С. Після завершення додавання перемішували протягом 10 хв при температурі від -35 °С до -30 °С. Краплями протягом 5 хв додавали трифторметансульфоновий ангідрид (1,9 мл, 11 ммоль) так, щоб внутрішня температура підтримувалась у межах від -35 °С до -30 °С. Після завершення додавання перемішували протягом 10 хв при температурі від -35 °С до -30 °С. Краплями протягом 15 хв додавали DIPEA (127 мл, 731 ммоль) так, щоб внутрішня температура підтримувалась у межах від -35 °С до -30 °С. Після завершення додавання перемішували протягом 10 хв при температурі від -35 °С до -30 °С. В окремій колбі в атмосфері азоту розчиняли амінодифенілметан (48,0 мл, 270 ммоль) в ACN (49 мл), і одержаний розчин переносили у краплинну лійку. Протягом 40 хв до холодного трифлату краплями додавали розчин аміну так, щоб внутрішня температура підтримувалась у межах від -20 °С до -35 °С. Після завершення додавання перемішували протягом 30 хв при температурі у межах від -35 °С до -30 °С. Реакційну суміш переносили на водяну баню, і витримували її з повільним нагріванням протягом 30 хв. Баню видаляли, і реакційну суміш витримували з нагріванням до кімнатної температури протягом 30 хв. Посудину переносили в нагрівальну оболонку, і протягом 30 хв реакційну суміш нагрівали до температури 45 °С, потім охолоджували до кімнатної температури. Одержану суміш виливали в 1200 мл води, та екстрагували толуолом (3×400 мл). Екстракти об'єднували, і промивали водою і насиченим водним розчином NaCl. Органічні речовини сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, і концентрували in vacuo. Залишок сушили під вакуумом протягом ночі, потім його розчиняли в DCM (400 мл). На лійці з фриттою готували шар силікагелю, і врівноважували його сумішшю гептан/EtOAc у співвідношенні 1:1. Розчин продукту завантажували на шар силікагелю, і промивали 1600 мл суміші гептан/EtOAc у співвідношенні 1:1. Фільтрат концентрували, та одержували червоне масло. Масло розчиняли в MeOH (250 мл), і вміщували колбу на водяну баню (~10 °С). Порціями додавали L(-)-камфорсульфонову кислоту (61,6 г, 265 ммоль), підтримуючи внутрішню температуру нижче 20 °С. Одержану суміш перемішували протягом 15 хв, а потім концентрували in vacuo до утворення коричневої піни. Піну із застосуванням вакуумного насоса висушували протягом 2 год. Піну розчиняли в DCM (130 мл), потім із застосуванням краплинної лійки до перемішаного розчину повільно додавали EtOAc (1100 мл). Одержану суміш переносили у 4000 мл хімічну склянку, і перемішували у відкритому стані протягом ночі. Хімічну склянку охолоджували на льодяній бані протягом 10 хв. Осад збирали у лійку з фриттою шляхом вакуумної фільтрації, промиваючи мінімальною кількістю крижаного EtOAc. Тверду речовину висушували на фритті протягом 2 год. Одержану білу тверду речовину розчиняли у мінімальній кількості DCM, переносили у 2000 мл хімічну склянку, а потім повільно розбавляли EtOAc, поки прозорий розчин не почне мутніти. Суспензію перемішували протягом 4 год. у відкритому стані. Тверду речовину збирали шляхом вакуумної фільтрації із застосуванням лійки з фриттою, і сушили на фритті протягом ночі, та одержували вказану в заголовку сполуку (111,8 г, 238,06 ммоль, вихід 86 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,54-10,47 (m, 1H), 7,61 (d, J=7,3 Гц, 5H), 7,47-7,37 (m, 7H), 5,85 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,68-4,61 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 2H), 3,37 (s, 8H), 2,99 (d, J=14,6 Гц, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,51-2,44 (m, 4H), 2,30-2,16 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,42-1,28 (m, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,01 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,77 (s, 4H); >98 % ee [HPLC: Chiralcel® OJ (10×4,6 мм, 5 мкм), 5 мл/хв, 40 °С, ізократичний режим, 10 % EtOH (0,2 % iPrNH<sub>2</sub>)/CO<sub>2</sub>].

#### Препаративна методика 2

Сіль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонат-(2S)-2-метилазетидин-1-ію

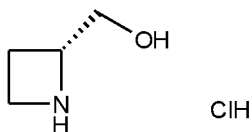


У 2250 мл посудину Парра додавали 20 % (мас.) Pd(OH)<sub>2</sub> на вуглеці (6,62 г). Посудину продували азотом, і додавали MeOH (250 мл). До одержаної суспензії повільно додавали розчин солі (2S)-1-бензгідріл-2-метилазетидин-[(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонові кислоти (111 г, 236 ммоль) у MeOH (250 мл). Посудину герметизували,

продували азотом, потім воднем, і підвищували тиск до 60 PSI (0,4137 МПа). Реакційну посудину енергійно струшували у шейкері Парра протягом 15 год. при кімнатній температурі. Посудину продували азотом, а потім реакційну суміш фільтрували через шар Celite®, промиваючи MeOH. Фільтрат концентрували, та одержували білу тверду речовину, і сушили in vacuo. Тверду речовину суспендували в 780 мл (1:1) MTBE/EtOAc, суміш нагрівали до температури 65 °C протягом 20 год., потім охолоджували до кімнатної температури, і перемішували протягом ночі. Тверді речовини відфільтровували. Тверді речовини суспендували у 380 мл MTBE, і перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Білу тверду речовину відфільтровували, та одержували вказану в заголовку сполуку (41,5 г, 137 ммоль, вихід 58 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,68-8,55 (m, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 3,91-3,75 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,91 (d, J=14,6 Гц, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,52-2,46 (m, 2H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,96 (t, J=4,5 Гц, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,43 (d, J=6,7 Гц, 2H), 1,36-1,26 (m, 1H), 1,05 (s, 2H), 0,75 (s, 2H).

Препаративна методика 3

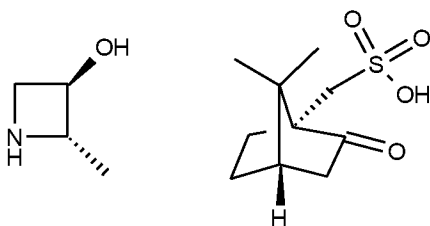
(R)-2-азетидинметанолу гідрохлорид



До 2-горлої круглодонної колби з вхідним отвором для азоту додавали: (R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-2-карбонову кислоту (30 г, 146 ммоль), THF (300 мл) і 4-метилморфолін (17,7 мл, 161 ммоль). Суміш охолоджували до температури -10 °C, і краплями додавали ізобутилхлорформіат (21 мл, 161 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хв, а потім нагрівали до кімнатної температури. Одержану тверду речовину відфільтровували. Фільтрат охолоджували до температури 0 °C, і краплями додавали розчин боргідриду натрію (11,1 г, 292 ммоль) у воді (90 мл) (обережно: виділення газу). Після додавання суміш підігрівали до кімнатної температури, і перемішували протягом 30 хв. Суміш розбавляли MTBE (300 мл) і водою (100 мл). Суміш промивали спочатку насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (200 мл), а потім насиченим водним розчином NaCl (200 мл). Органічну фазу сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували, і концентрували насуху, та одержували масло (27 г). Обережно додавали HCl (4,0 M) у 1,4-діоксані (110 мл) [Обережно: виділення газу], і одержану суміш перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі. Розчинник випарювали in vacuo, та одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді масла (16 г, 89 %). Цей матеріал використовували безпосередньо в Препаративних методиках 9, 11, 16 і 36.

Препаративна методика 4

(2S,3R)-2-метилазетидин-3-ол-[(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонова кислота



Етап 1

500 мл 3-горлу круглодонну колбу споряджали додатковою лійкою та температурним датчиком. У колбу додавали бут-2-ен-1-ол (суміш цисітранс) (23,7 мл, 267 ммоль) і хлороформ (200 мл). Розчин охолоджували на льодяній бані доти, доки внутрішня температура не досягне 1,2 °C. Краплями протягом 2 год. із застосуванням краплинної лійки додавали бром (13,7 мл, 267 ммоль) зі швидкістю ~1 крапля/6 с. Після завершення додавання реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, і перемішували протягом 30 хв. Мішалку вимикали, і реакційну суміш відстоювали протягом 3 днів, гасили насиченим розчином Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, і енергійно перемішували протягом 10 хв. Суміш відстоювали протягом 3 днів. Органічний шар видаляли, і водну фракцію екстрагували DCM (×3). Органічні речовини об'єднували, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, і концентрували in vacuo, та одержували 2,3-дибромбутан-1-ол (62,3 г, 269 ммоль).

## Етап 2

## Процедура А

1 л 3-горлу круглодонну колбу споряджали додатковою лійкою та температурним датчиком. У колбу додавали 2,3-дибромбутан-1-ол (62,3 г, 269 ммоль) і THF (180 мл). Колбу вміщували на водяну баню при кімнатній температурі. Краплями протягом 10 хв із застосуванням краплинної лійки додавали розчин КОН (15,1 г, 269 ммоль) у воді (135 мл). Перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Органічну фазу відокремлювали. Водну фракцію екстрагували EtOAc (3×150 мл). Органічні речовини об'єднували, один раз промивали ~200 мл розсолу, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, і фільтрували. Ретельно концентрували органічні речовини (100 мбар=10 кПа, 30 °С до мінімального об'єму, потім 10 мбар=1 кПа, 30 °С протягом 10 хв), та одержували 37 г суміші 2-(1-брометил)оксирану (60 % (мас.)), 2,3-дибромбутан-1-олу (36 % (мас.)) і EtOAc (4 % (мас.)), як визначено за допомогою <sup>1</sup>H ЯМР. До суміші додавали EtOH (100 мл), амінодифенілметан (36 мл, 208,6 ммоль) і NaHCO<sub>3</sub> (26 г, 309 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури 65 °С протягом ночі. Охолоджували до кімнатної температури.

## Процедура В

У першу колбу додавали 2,3-дибромбутан-1-ол (72,6 г, 313 ммоль) і THF (200 мл). Колбу вміщували на водяну баню при кімнатній температурі. Додавали розчин КОН (17,6 г, 314 ммоль) у воді (150 мл). Перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Органічну фазу відокремлювали. Водну фракцію екстрагували EtOAc (3×150 мл). Органічні речовини об'єднували, один раз промивали ~200 мл насиченого водного розчину NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, і фільтрували. Органічний шар концентрували in vacuo (100 мбар=10 кПа, 30 °С до мінімального об'єму, потім 10 мбар=1 кПа, 30 °С протягом 10 хв), та одержували 41,1 г суміші 2-(1-брометил)оксирану (75 % (мас.)), 2,3-дибромбутан-1-олу (22 % (мас.)) і EtOAc (3 % (мас.)), як визначено із застосуванням <sup>1</sup>H ЯМР.

У другу колбу вносили 2,3-дибромбутан-1-ол (10 г, 43 ммоль) і THF (30 мл). Колбу вміщували на водяну баню при кімнатній температурі. Додавали розчин КОН (2,42 г, 43,1 ммоль) у воді (20 мл). Перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Органічну фазу відокремлювали. Водну фракцію екстрагували EtOAc (3×150 мл). Органічні речовини об'єднували, один раз промивали ~200 мл насиченого водного розчину NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, і фільтрували. Органічний шар концентрували in vacuo (100 мбар=10 кПа, 30 °С до мінімального об'єму, потім 10 мбар=1 кПа, 30 °С протягом 10 хв), та одержували 5,4 г суміші 2-(1-брометил)оксирану (66 % (мас.)), 2,3-дибромбутан-1-олу (32 % (мас.)) і EtOAc (2 % (мас.)), як визначено із застосуванням <sup>1</sup>H ЯМР.

У третю колбу вносили 2,3-дибромбутан-1-ол (10 г, 43 ммоль) і THF (30 мл). Колбу вміщували на водяну баню при кімнатній температурі. Додавали розчин КОН (2,42 г, 43,1 ммоль) у воді (20 мл). Суміш нагрівали до температури 50 °С протягом 2 год. Охолоджували до кімнатної температури. Органічну фазу відокремлювали. Водну фракцію екстрагували EtOAc (3×50 мл). Органічні речовини об'єднували, один раз промивали ~200 мл розсолу, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, і фільтрували. Органічний шар концентрували in vacuo (100 мбар=10 кПа, 30 °С до мінімального об'єму, потім 10 мбар=1 кПа, 30 °С протягом 10 хв), та одержували 5,4 г суміші 2-(1-брометил)оксирану (70 % (мас.)), 2,3-дибромбутан-1-олу (28 % (мас.)) і EtOAc (2 % (мас.)), як визначено за допомогою <sup>1</sup>H ЯМР.

Суміші з трьох реакцій об'єднували у круглодонній колбі, та одержували 51,9 г 2-(1-брометил)оксирану (73 % (мас.)). Додавали EtOH (100 мл), амінодифенілметан (44 мл, 255,0 ммоль) і NaHCO<sub>3</sub> (32 г, 380,926 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., а потім нагрівали до температури 65 °С, і продовжували перемішувати протягом ночі. Охолоджували до кімнатної температури. Неочищені реакційні суміші з Процедури і Процедури В об'єднували для очищення. Тверді речовини відфільтровували з промиванням EtOH. Фільтрат концентрували досуха. Одержане масло розчиняли в DCM. Одержаний розчин двічі промивали розчином NH<sub>4</sub>Cl, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, і концентрували до об'єму ~150 мл. Суміш відстоювали протягом ночі. Тверді речовини відфільтровували. Фільтрат із застосуванням хроматографії на діоксиді кремнію з нормальною фазою (70 % MTBE:гексани) очищали, та одержували неочищений 1-бензгідрил-2-метилазетидин-3-ол (66,8 г). ES/MS (m/z): 254 (M+H).

## Етап 3

1-бензгідрил-2-метилазетидин-3-ол (66,8 г) розчиняли у MeOH (608 мл). Одержаний розчин очищали із застосуванням колонки (5×25 см) Lux i-Cellulose 5, використовуючи систему розчинників 85/15 CO<sub>2</sub>/EtOH з 0,5 % диметилетиламіну і швидкістю потоку 300мл/хв, та одержували (2S,3R)-1-бензгідрил-2-метилазетидин-3-ол (19,2 г).

## Етап 4

У круглодонну колбу вносили (2S,3R)-1-бензпдрил-2-метилазетидин-3-ол (19,2 г, 75,8 ммоль), L(-)-камфорсульфонову кислоту (19 г, 80,2 ммоль), EtOH (100 мл) і Et<sub>2</sub>O (50 мл). Суміш нагрівали до майже повного розчинення усіх твердих речовин з подальшою нетривалою обробкою ультразвуком. Суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником, потім охолоджували до кімнатної температури, і зберігали в морозильній камері протягом ночі. Тверді речовини відфільтровували, промивали великим об'ємом Et<sub>2</sub>O, сушили при зниженому тиску, та одержували (2S,3R)-1-бензгідрил-2-метилазетидин-3-ол-[(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонову кислоту (31,9 г, 65,7 ммоль).

## Етап 5

У круглодонну колбу вносили 20 % гідроксиду паладію на вуглеці (50 % (мас.) води) (2 г). Каталізатор зволожували невеликим об'ємом EtOH. До суспензії додавали частковий розчин (2S,3R)-1-бензгідрил-2-метилазетидин-3-ол-[(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонові кислоти (20 г, 41,2 ммоль) в EtOH (400 мл). Суспензію барботували азотом протягом 5 хв, а потім на короткий час воднем. Реакційну суміш перемішували із застосуванням еластичної камери з воднем під тиском, поки весь початковий матеріал, за результатами LC-MS аналізу, не зникне. Реакційну суміш фільтрували через шар Celite®.

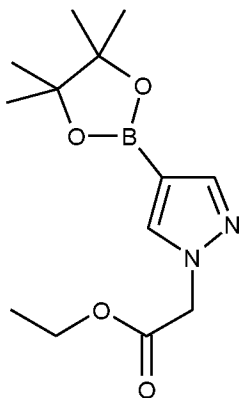
У другій колбі, використовуючи таку саму процедуру, гідрогенізували (2S,3R)-1-бензгідрил-2-метилазетидин-3-ол-[(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонову кислоту (10 г, 20,6 ммоль) з 20 % гідроксиду паладію на вуглеці (50 % (мас.) води) (1 г) в EtOH (200 мл).

У третій колбі, використовуючи таку саму процедуру, гідрогенізували (2S,3R)-1-бензгідрил-2-метилазетидин-3-ол-[(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонову кислоту (2 г, 4,12 ммоль) з 20 % гідроксиду паладію на вуглеці (50 % (мас.) води) (0,2 г) в EtOH (40 мл).

Три вказані фільтрати об'єднували, і концентрували in vacuo. Матеріал суспендували у н-гептані, обробляли ультразвуком протягом 10 хв, після чого відфільтровували тверді речовини. Послідовність обробка ультразвуком-фільтрація повторювали ще чотири рази. Тверду речовину сушили in vacuo протягом ночі, та одержували вказану в заголовку сполуку (20,11 г; вихід 53 % за 5 етапів). <sup>1</sup>H ЯМР (399,85 МГц, MeOD): 4,35-4,25 (m, 2H), 4,07 (dd, J=6,9 Гц, 10,6 Гц, 1H), 3,78 (dd, J=7,0 Гц, 10,6 Гц, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,79 (d, J=14,9 Гц, 1H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,92 (d, J=18,4 Гц, 1H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,54 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,47-1,41 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

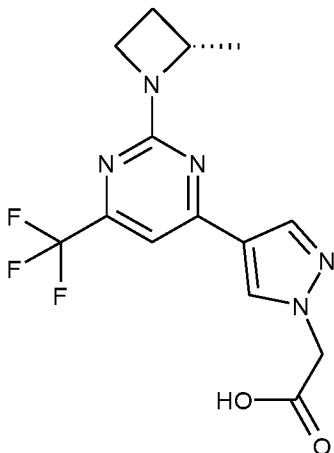
## Препаративна методика 5

Етил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл)ацетат



У 500 мл круглодонну колбу вносили 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (15 г, 77,32 ммоль), ACN (150 мл), калію карбонат (32,06 г, 232,0 ммоль) та етилбромацетат (9,09 мл, 81,2 ммоль). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc (300 мл) і водою (250 мл). Шари відокремлювали, і водний шар екстрагували EtOAc. Органічні речовини об'єднували, та промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (500 мл), висушували над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували in vacuo, та одержували світло-жовте масло. Очищали шляхом хроматографування на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 % до 5 % MeOH у DCM, та одержували вказану в заголовку сполуку (16,8 г, 76 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,14 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,26 (m, 12H), 1,2 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Препаративна методика 6  
 2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]оцтова кислота



5

У 2000 мл круглодонну колбу вносили етил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл)ацетат (39,15 г, 132,8 ммоль), 2,4-дихлор-6-(трифторметил)піримідин (27,9 г, 126 ммоль), 1,4-діоксан (800 мл), водний розчин  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 М, 200 мл, 400 ммоль) і біс(трифенілфосфін)паладій(II)дихлорид (2,8 г, 4,0 ммоль). Суміш нагрівали до температури 85 °С. Через 2 год. суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розділяли на дві частини, і використовували її у подальшому за описаними нижче методами:

Метод А:

До першої порції реакційної суміші додавали сіль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонат-(2S)-2-метилазетидин-1-ію (18,69 г, 59,75 ммоль), і нагрівали до температури 70 °С протягом 2,5 год. Охолоджували до кімнатної температури. Додавали водний розчин  $\text{NaOH}$  (2 М, 166 мл, 332 ммоль), і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали  $\text{EtOAc}$  (500 мл), і суміш перемішували протягом 30 хв. Підкисляли суміш до  $\text{pH}=7$  із застосуванням водного розчину  $\text{HCl}$  (5 М), та екстрагували  $\text{EtOAc}$  (4×250 мл). Органічні речовини об'єднували, промивали насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, і концентрували *in vacuo*. Залишок розчиняли у  $\text{DCM}$  (125 мл), і краплями додавали гептан (125 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв. Тверду речовину відфільтровували, і промивали (1:1)  $\text{DCM}$ /гептаном (50 мл). Тверду речовину висушували на повітрі.

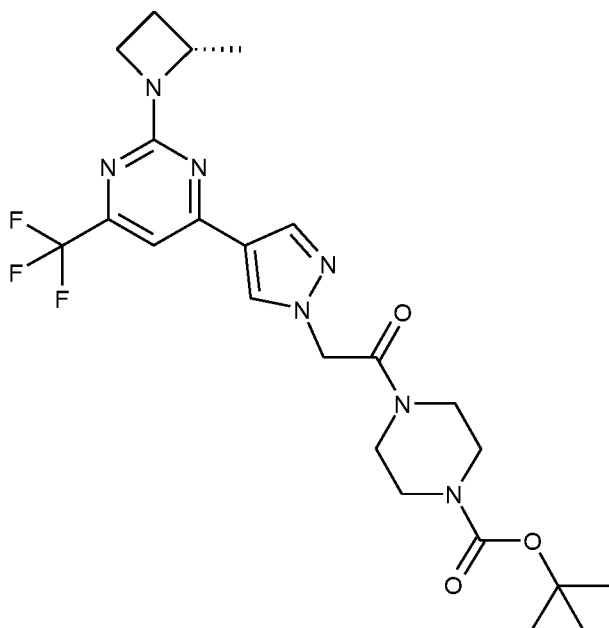
Метод В:

Другу порцію реакційної суміші концентрували *in vacuo* для видалення 1,4-діоксану. Суміш розподіляли між  $\text{EtOAc}$  і водою. Водний шар відокремлювали, і органічний шар концентрували досуха. У колбу, яка містила залишок, додавали 1,4-діоксан (420 мл), водний розчин  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 М, 75 мл, 150 ммоль) і сіль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонат-(2S)-2-метилазетидин-1-ію (18,69 г, 59,75 ммоль). Суміш нагрівали до температури 70 °С, і перемішували протягом 1,5 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали водний розчин  $\text{NaOH}$  (2 М, 125 мл, 250 ммоль), і перемішували протягом ночі. Додавали  $\text{EtOAc}$  (500 мл), і перемішували протягом 30 хв. Водну фазу відокремлювали, і витримували її для осадження протягом ночі. Водну суміш підкисляли до  $\text{pH}=7$  із застосуванням водного розчину  $\text{HCl}$  (5 М), та екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2×250 мл). Органічні речовини об'єднували, промивали насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували концентрували *in vacuo*, та одержували тверду речовину.

Метод очищення:

Продукти Методів і В об'єднували, і розчиняли у  $\text{THF}$  (485 мл). Додавали тіолову смолу SiliaMetS® (32 г). Суміш перемішували протягом 1 год., а потім фільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*, та одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку (31,7 г, 72 %). ES/MS ( $m/z$ ): 342 ( $\text{M}+\text{H}$ ); 340 ( $\text{M}-\text{H}$ ).

Препаративна методика 7  
 трет-бутил-4-[2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]ацетил]піперазин-1-карбоксилат



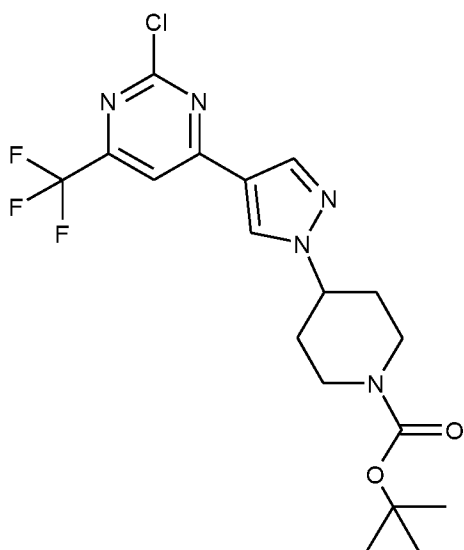
5

У 1 л круглодонну колбу вносили 2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]оцтову кислоту (31,7 г, 91,0 ммоль), трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат (20,5 г, 109 ммоль) і DCM (320 мл). До одержаного розчину додавали спочатку Et<sub>3</sub>N (25,6 мл, 182 ммоль), а потім краплями додавали розчин ангідриду 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксиду (50 % (мас.) в EtOAc, 68 мл, 114,2 ммоль). Перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш промивали водою (500 мл), а потім насиченим водним розчином NaCl. Органічні речовини висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, концентрували у високому вакуумі, та одержували вказану в заголовку сполуку (52,5 г, чистота за оцінками 88 % (мас.) на основі теоретичного кількісного виходу продукту). ES/MS (m/z): 510 (M+H); 508 (M-H).

15

Препаративна методика 8  
 трет-Бутил-4-[4-[2-хлор-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат

20

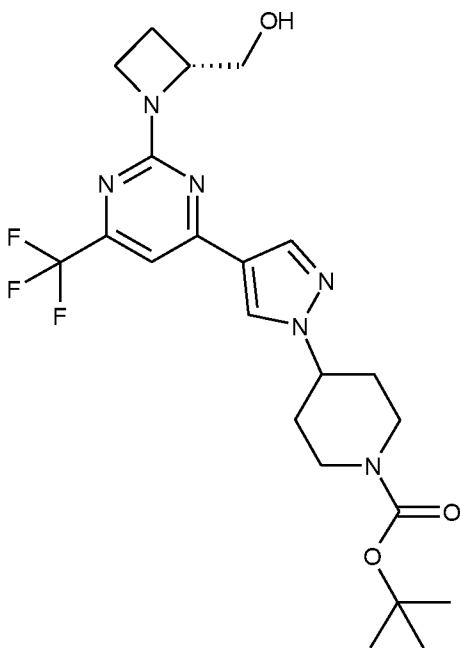




У флакон для мікрохвильового реактора додавали 2,4-дихлор-6-(трифторметил)піримідин (0,7 г, 3,05 ммоль) і 1,4-діоксан (15 мл). До розчину додавали трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (1,55 г, 4,0 ммоль), тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (0,195 г, 0,17 ммоль), і водний розчин  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 М, 5,5 мл, 11 ммоль). Флакон герметизували, і нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 85 °С протягом 1 год. У другому флаконі проводили таку саму реакцію в тому самому масштабі. Реакційні суміші об'єднували в ділильній лійці. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію, та двічі екстрагували EtOAc. Екстракти об'єднували, і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували. Залишок очищали шляхом хроматографування на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 % до 50 % EtOAc/гексанів, та одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (2,33 г, 88 %). ES/MS (m/z): 432, 434 (M+H); 430, 432 (M-H).

Препаративна методика 9

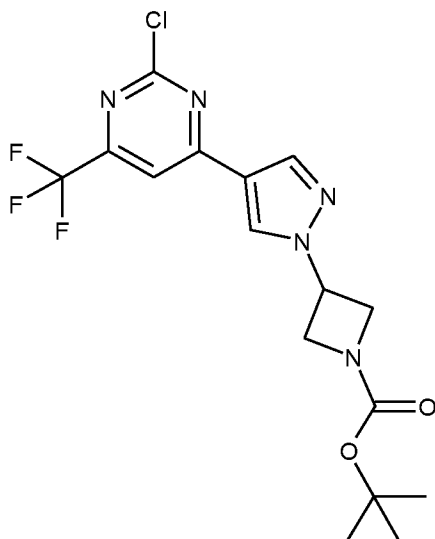
трет-Бутил-4-[4-[2-[(2R)-2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат



У трьох окремих флаконах для мікрохвильового реактора об'єднували трет-бутил-4-[4-[2-хлор-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат (1 г, 2,3 ммоль) і 1,4-діоксан (16 мл). Додавали (R)-2-азетидинметанолу гідрохлорид (0,52 г, 4,3 ммоль) і DIPEA (1,6 мл, 9,3 ммоль). Флакони герметизували, і нагрівали у мікрохвильовому реакторі до температури 130 °С протягом 2,5 год. Одержані реакційні суміші об'єднували, після чого одержану суміш розбавляли насиченим водним розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , і двічі екстрагували EtOAc. Екстракти об'єднували, висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, та концентрували. Залишок очищали шляхом хроматографування на силікагелі, використовуючи градієнт від 10 % до 80 % EtOAc/гексанів, та одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (3,2 г, 95 %). ES/MS (m/z): 483 (M+H).

## Препаративна методика 10

трет-Бутил-3-[4-[2-хлор-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилат



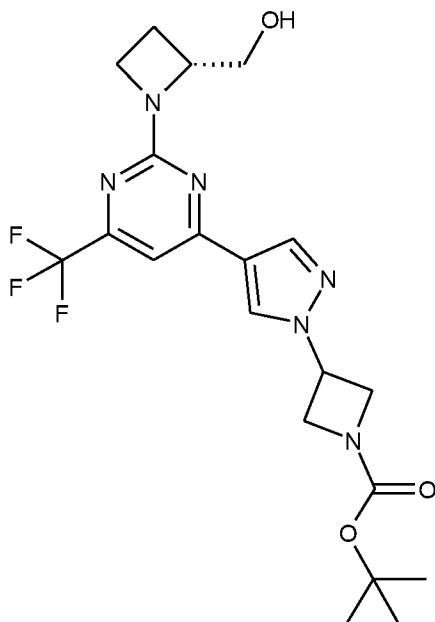
5

У флакон для мікрохвильового реактора вносили 2,4-дихлор-6-(трифторметил)піримідин (0,50 г, 2,30 ммоль), 1,4-діоксан (22 мл) і воду (2 мл). До розчину додавали трет-бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл)азетидин-1-карбоксилат (0,630 г, 1,71 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (0,20 г, 0,26 ммоль) і  $K_2CO_3$  (500 мг, 3,67 ммоль). Флакон герметизували, і вміст перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищену реакційну суміш завантажували на картридж із діоксидом кремнію, висушували у вакуумній печі, залишок очищали із застосуванням флеш-хроматографії (градієнт 0-45 % EtOAc/гексан), та одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-коричневого масла (0,375 г, 49 %). ES/MS ( $m/z$ ): 348 ( $M+H^+ - Bu$ ); 402 ( $M-H$ ).

15

## Препаративна методика 11

трет-Бутил-3-[4-[2-[(2R)-2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилат



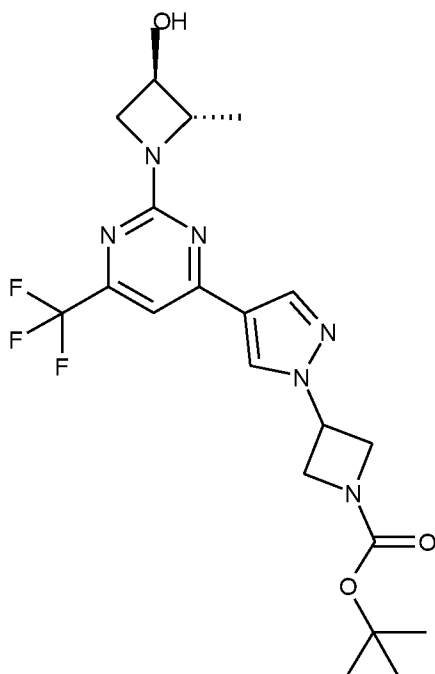
20

У флаконі об'єднували трет-бутил-3-[4-[2-хлор-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилат (190 мг, 0,47 ммоль) і THF (18 мл). Додавали (S)-2-азетидинметанолу гідрохлорид (150 мг, 1,23 ммоль) і DIPEA (1,0 мл, 5,7 ммоль). Флакон герметизували, і нагрівали в мікрохвильовому реакторі до температури 100 °C протягом 1 год. 40 хв. Після охолодження до

кімнатної температури неочищену реакційну суміш завантажували на картридж із діоксидом кремнію, сушили у вакуумній печі, очищали залишок хроматографією на силікагелі з використанням градієнта від 0 % до 80 % (5 % MeOH/EtOAc)/гексанів, та одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (153 мг, 72 %). ES/MS (m/z): 455 (M+H).

5 Препаративна методика 12

трет-Бутил-3-[4-[2-[(2S,3R)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилат

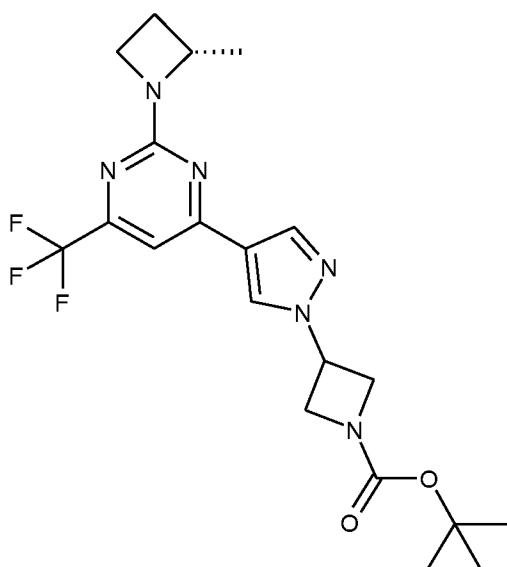


10

Вказану в заголовку сполуку одержували по суті так, як описано в Препаративній методиці 11, використовуючи (2S,3R)-2-метилазетидин-3-ол-[(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксо-норборнан-1-іл]метансульфонову кислоту. ES/MS (m/z): 455 (M+H).

Препаративна методика 13

15 трет-Бутил-3-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилат



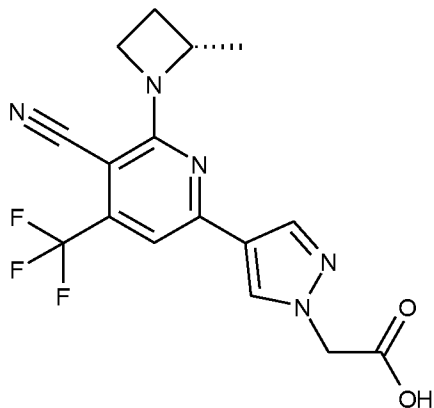
20

Вказану в заголовку сполуку одержували по суті так, як описано в Препаративній методиці 11, використовуючи сіль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксо-норборнан-1-іл]метансульфонат-(2S)-2-

метилазетидин-1-ію. Реакційну суміш очищали із застосуванням хроматографії на силікагелі, використовуючи 45 % EtOAc/гексанів. ES/MS (m/z): 439 (M+H).

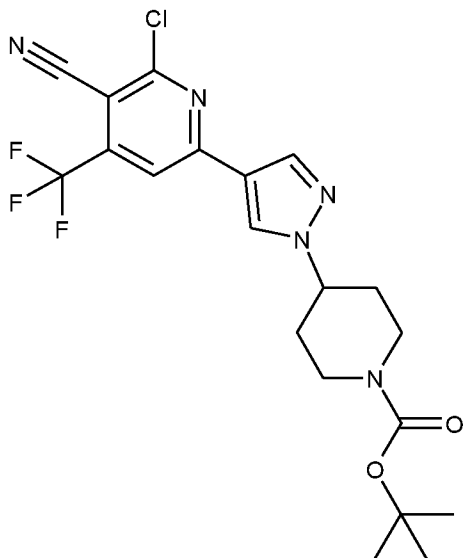
Препаративна методика 14

2-[4-[5-Ціано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-іл]оцтова кислота



У круглодонну колбу вносили етил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл)ацетат (2,95 г, 10,5 ммоль), 2,6-дихлор-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил (2 г, 8,3 ммоль), 1,4-діоксан (52,4 мл) і водний розчин  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 М, 13,3 мл, 26,6 ммоль). Одержану суміш барботували азотом протягом 10 хв. Додавали біс(трифенілфосфін)паладій(II) дихлорид (191 мг, 0,27 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16,5 год. Колбу споряджали парціальним конденсатором гарячого зрошення, і додавали сіль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонат-(2S)-2-метилазетидин-1-ію (2,73 г, 9,10 ммоль). Суміш нагрівали до температури 70 °C, і перемішували протягом 3 год., потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали водний розчин NaOH (2 М, 21 мл, 42 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Органічний розчинник випарювали in vacuo. Залишок розбавляли водою (50 мл), і воду зливали з твердої речовини. Цю процедуру з водою (50 мл) повторювали двічі. Тверду речовину збирали із застосуванням вакуумної фільтрації, і сушили на повітрі протягом ночі. Додавали 2-метилтетрагідрофуран (30,4 мл) і водний розчин лимонної кислоти (6,5 % (мас), 30,4 мл). Перемішували протягом 5 хв, потім розділяли шари. Органічний шар промивали водним розчином лимонної кислоти (6,5 % (мас), 30,4 мл). Органічний розчин сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували, концентрували, та одержували вказану в заголовку сполуку (3,14 г, чистота за оцінками 97 % (мас.) на основі теоретичного кількісного виходу продукту). ES/MS (m/z): 366 (M+H); 364 (M-H).

Препаративна методика 15  
трет-Бутил-4-[4-[6-хлор-5-ціано-4-(трифтормегил)-2-піридил]піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат



5

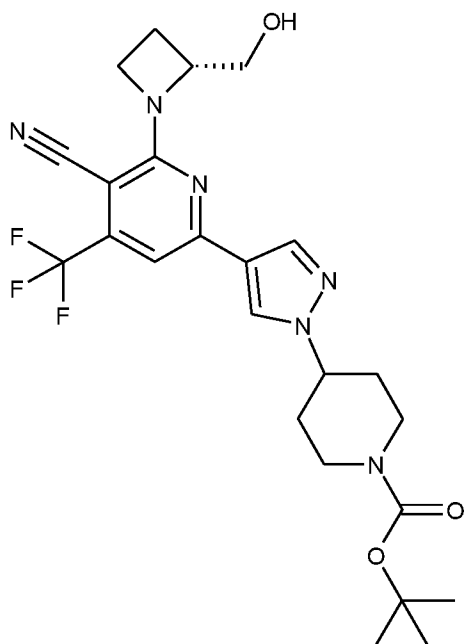
#### Метод А:

У флакон для мікрохвильового реактора вносили 2,6-дихлор-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил (497 мг, 2,063 ммоль), трет-бутил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат (867,2 мг, 2,3 ммоль), комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладій(II) дихлориду та дихлорметану (DCM) (91,2 мг, 0,109 ммоль), водний розчин карбонату калію (3 М розчин, 2,1 мл, 6,3 ммоль) та 1,4-діоксан (10,5 мл). Одержану суміш барботували азотом протягом 5 хв, посудину герметизували, і нагрівали до температури 80 °С. Через 1 год. охолоджували до кімнатної температури. Суміш фільтрували через шар Celite®, промиваючи EtOAc. Концентрували, і залишок очищали із застосуванням хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт від 15 % до 40 % EtOAc в гексанах, після чого нетривало сушили *in vacuo* при 35 °С, та одержували вказану в заголовку сполуку (705 мг, 64 %). ES/MS (m/z): 454, 456 (M-H).

#### Метод В:

У круглодонну колбу вносили 2,6-дихлор-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил (1,07 г, 4,44 ммоль) і 1,4-діоксан (25 мл). Додавали трет-бутил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат (2,08 г, 5,51 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (200 мг, 0,17 ммоль) і водний розчин Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 М, 8,5 мл, 17 ммоль). Реакційну суміш знегажували, і гріли при 85 °С протягом 1,5 год. Органічну фазу з реакційної суміші зливали, і неочищену реакційну суміш розділяли на дві рівні частини для використання в Препаративних методиках 16 та 17. ES/MS (m/z): 454 (M-H).

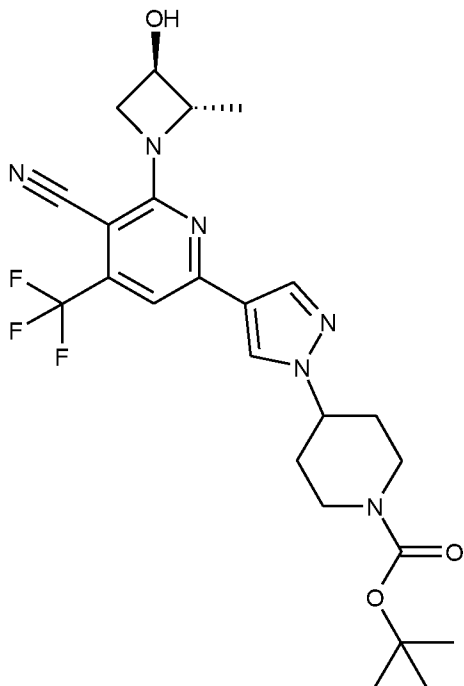
Препаративна методика 16  
 трет-Бутил-4-[4-[5-ціано-6-[(2R)-2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат



5

У флакон для мікрохвильового реактора вносили 1/2 неочищеного реакційного продукту з  
 Препаративної методики 15, Метод В, (R)-2-азетидинметанолу гідрохлорид (0,5 г, 4 ммоль),  
 DIPEA (1,6 мл, 9,2 ммоль) і додаткову кількість 1,4-діоксану (16 мл). Реакційну суміш гріли при  
 10 120 °С протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували, концентрували, та одержували  
 неочищений продукт. Залишок очищали із застосуванням хроматографії на силікагелі,  
 використовуючи градієнт від 50 % до 80 % EtOAc/гексанів, і знову очищали із застосуванням  
 хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнта від 2 % до 5 % IPA/DCM, та одержували  
 15 вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини (264 мг, 26 %).  
 ES/MS (m/z): 507 (M+H).

Препаративна методика 17  
 трет-Бутил-4-[4-[5-ціано-6-[(2S,3R)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат



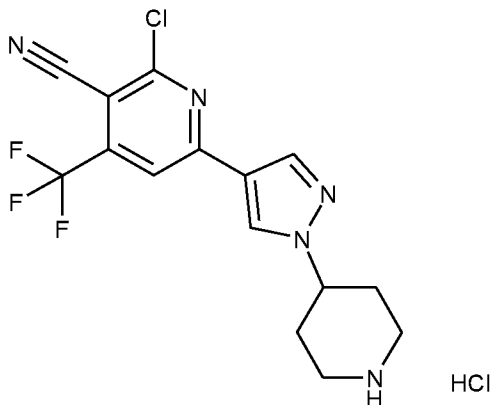
5

Вказану в заголовку сполуку одержували по суті так, як описано в Препаративній методиці 16, використовуючи другу 1/2 неочищеного реакційного продукту з Препаративної методики 15 і (2S,3R)-2-метилазетидин-3-ол-[(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонову кислоту. ES/MS (m/z): 507 (M+H).

10

Препаративна методика 18

2-Хлор-6-[1-(4-піперидил)піразол-4-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрилу гідрохлорид



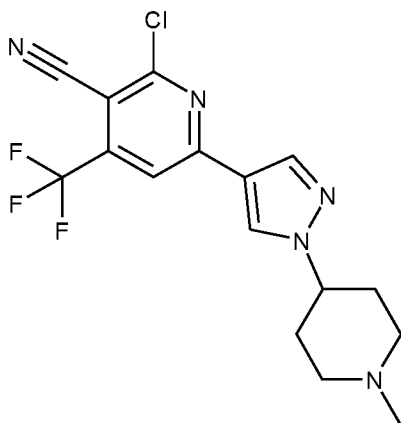
15

У флакон вносили трет-бутил-4-[4-[6-хлор-5-ціано-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат (705 мг, 1,5 ммоль), 4М розчин HCl в 1,4-діоксані (1,5 мл, 6,0 ммоль) і DCM (1,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 1 год. суміш концентрували in vacuo, і залишок сушили in vacuo протягом ночі, та одержували вказану в заголовку сполуку (608 мг), яку використовували як є без додаткового очищення в Препаративних методиках 19 та 20. ES/MS (m/z): 356, 358 (вільна основа M+H).

20

Препаративна методика 19  
(трифторметил)піридин-3-карбонітрил

2-хлор-6-[1-(1-метил-4-піперидил)піразол-4-іл]-4-



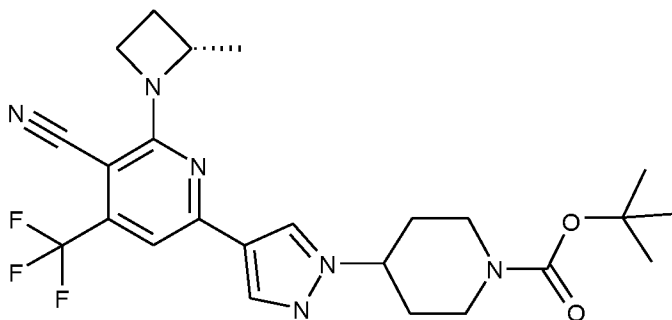
5

У флакон вносили 2-хлор-6-[1-(4-піперидил)піразол-4-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрилу гідрохлорид (303,3 мг, 0,74 ммоль), 13,3 М розчин формальдегіду у воді (0,2 мл, 3 ммоль), триацетоксиборогідрид натрію (378 мг, 1,73 ммоль) і 1,2-дихлоретан (6,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію та двічі екстрагували DCM. Екстракти об'єднували, концентрували *in vacuo*, та одержували вказану в заголовку сполуку (285 мг, вихід 99 %). ES/MS (*m/z*): 370, 372 (*M*+*H*).

Препаративна методика 20

трет-Бутил-4-[4-[5-ціано-6-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат

15

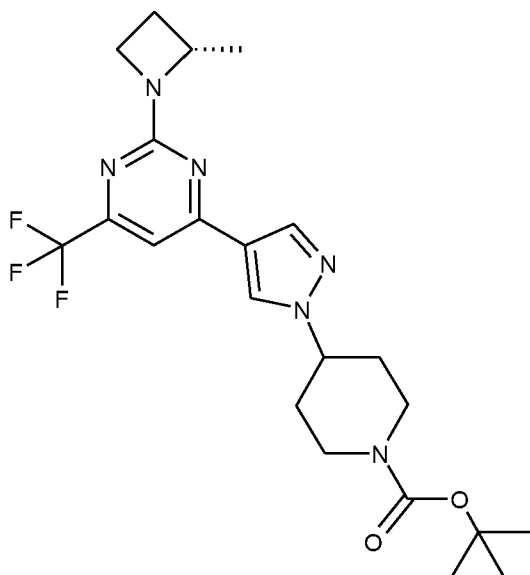


Вказану в заголовку сполуку одержували з 2,6-дихлор-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрилу та трет-бутил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1*H*-піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилату з використанням по суті такої самої процедури, що й у наведеному нижче Прикладі 10. ES/MS (*m/z*): 491 (*M*+*H*).

20



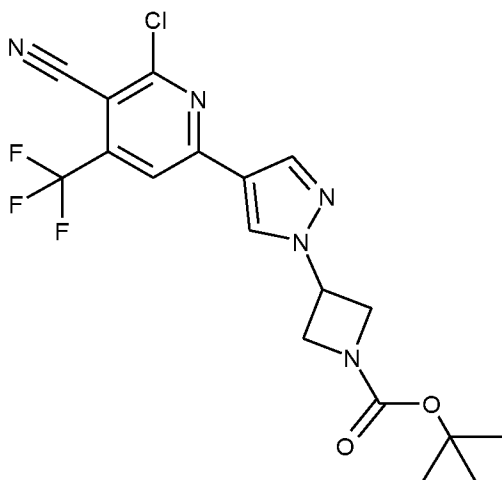
Препаративна методика 21  
трет-Бутил-4-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат



5

2,4-дихлор-6-(трифторметил)піримідин (0,258 г, 1,1 ммоль) розчиняли у 1,4-діоксані (6 мл), і додавали трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил)-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат (0,591 г, 1,52 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (68 мг, 0,059 ммоль) і 2 М водний розчин карбонату натрію (2,2 мл, 4,4 ммоль). Суміш нагрівали до температури 85 °С в мікрохвильовому реакторі протягом 1 год. Охолоджували до кімнатної температури і додавали сіль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонат-(2S)-2-метилазетидин-1-ію (0,414 г, 1,36 ммоль) і DIPEA (0,6 мл, 3,4 ммоль). Суміш гріли протягом 2 год. при температурі 110 °С. Суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію, та двічі екстрагували EtOAc. Екстракти об'єднували, висушували над сульфатом натрію, потім фільтрували, і випарювали. Залишок очищали із застосуванням хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 % до 50 % EtOAc/гексанів, та одержували вказану в заголовку сполуку (215 мг, 41 %) у вигляді білої твердої речовини. ES/MS (m/z): 467 (M+H).

Препаративна методика 22  
трет-Бутил-3-[4-[6-хлор-5-ціано-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилат

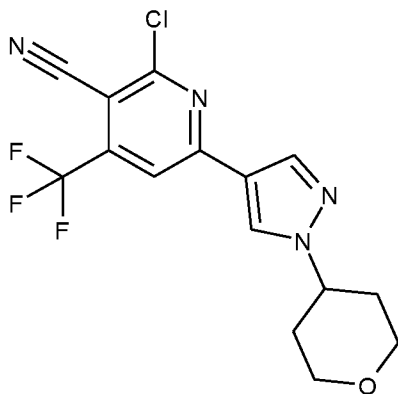


У флакон вносили 3-ціано-2,6-дихлор-4-(трифторметил)піридин (0,360 г, 1,49 ммоль), 1,4-діоксан (7,5 мл), трет-бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл)азетидин-1-карбоксилат (0,727 г, 1,98 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (95 мг,

0,08 ммоль) і 2 М водний розчин карбонату натрію (2,8 мл, 5,6 ммоль, 2 моль/л). Посудину герметизували, і гріли у мікрохвильовому реакторі при 85 °С протягом 1 год. Розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію, і двічі екстрагували EtOAc. Екстракти об'єднували, висушували над сульфатом натрію, фільтрували, і випарювали. Залишок очищали шляхом хроматографування на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 % до 90 % EtOAc гексанів, та одержували вказану в заголовку сполуку (0,609 г, 95 %). ES/MS (m/z): 426, 428 (M-H).

Препаративна методика 23

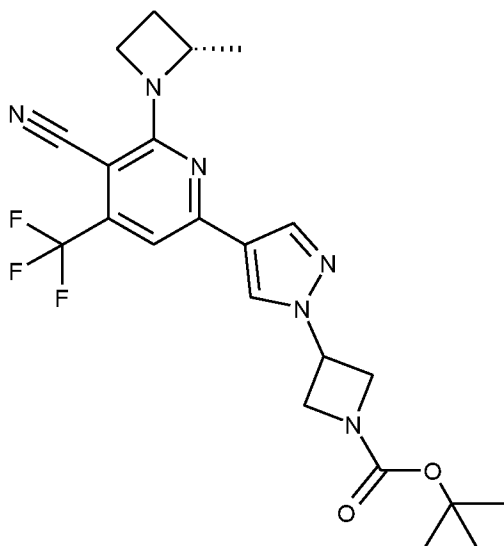
2-Хлор-6-(1-тетрагідропіран-4-ілпіразол-4-іл)-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил



Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-тетрагідропіран-4-іл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразолу, використовуючи по суті таку ж процедуру, що й у Препаративній методиці 22. ES/ MC (m/z): 357, 359 (M+H).

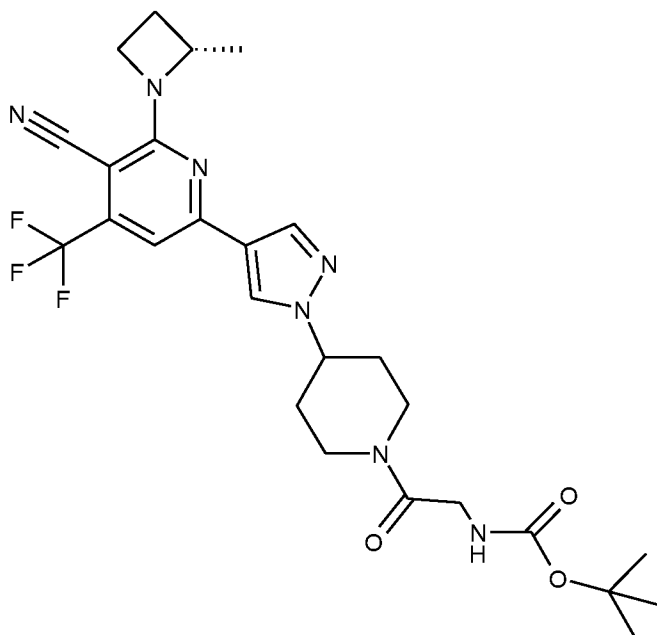
Препаративна методика 24

трет-Бутил-3-[4-[5-ціано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилат



трет-Бутил-3-[4-[6-хлор-5-ціано-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилат (603 мг, 1,410 ммоль) розчиняли у THF (18 мл). Додавали сіль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксоноборнан-1-іл]метансульфонат-(2S)-2-метилазетидин-1-ію (519 мг, 1,711 ммоль) і DIPEA (0,75 мл, 4,3 ммоль), після чого суміш нагрівали до температури 130 °С протягом 2,5 год. Розчинник випарювали, і залишок очищали із застосуванням хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 % до 50 % EtOAc/гексанів, та одержували вказану в заголовку сполуку (498 мг, 76 %) у вигляді безбарвного масла. ES/MS (m/z): 463 (M+H), 461 (M-H).

Препаративна методика 25  
 трет-Бутил-N-[2-[4-[4-[5-ціано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-іл]-1-піперидил]-2-оксоетил]карбамат

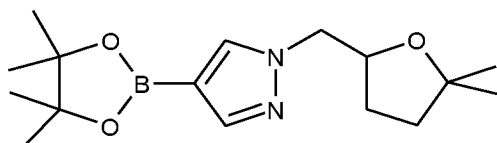


5

2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-[1-(4-піперидил)піразол-4-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил (0,129 г, 0,330 ммоль) розчиняли в DCM (1 мл). Додавали 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)оцтову кислоту (69 мг, 0,39 ммоль), HATU (0,175 г, 0,460 ммоль) і DIPEA (0,18 мл, 1,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., потім розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію, та двічі екстрагували DCM. Органічні речовини об'єднували, висушували над сульфатом натрію, потім фільтрували, та випарювали. Залишок очищали із застосуванням хроматографії з оберненою фазою на колонці із силікагелем C18 (розчинник А - 10 мМ водний розчин бікарбонату амонію, розчинник В - ACN; градієнт від 10 % до 91 % В), та одержували вказану в заголовку сполуку (129 мг, 71 %). ES/MS (m/z): 548 (M+H).

Препаративна методика 26  
 1-(2,2-Диметил-[1,3]діоксолан-4-ілметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол

20

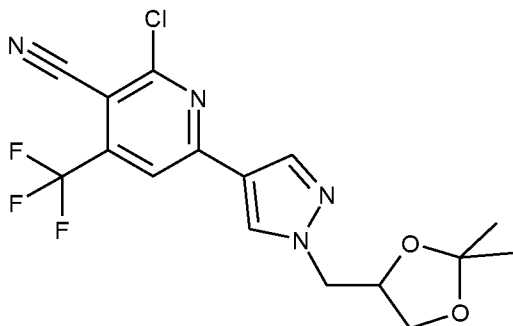


4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (0,500 г, 2,50 ммоль) суспендували у DMF (10 мл), потім додавали 4-(хлорметил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан (0,73 мл, 5,0 ммоль) і карбонат цезію (1,64 г, 5,03 ммоль). Суміш нагрівали до температури 75 °C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію, та екстрагували EtOAc. Органічні речовини об'єднували, і чотири рази промивали насиченим водним розчином NaCl, потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували, випарювали, та одержували вказану в заголовку сполуку (780 мг), яку використовували у подальшому без додаткового очищення. ES/MS (m/z): 309 (M+H).

30

## Препаративна методика 27

2-Хлор-6-[1-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил]піразол-4-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил

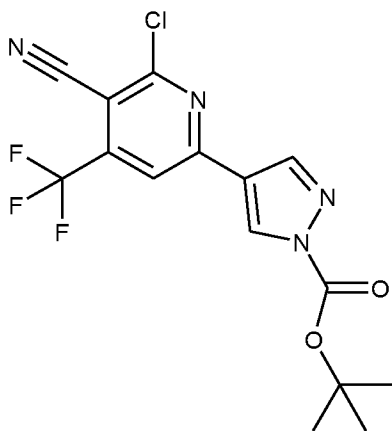


5

3-ціано-2,6-дихлор-4-(трифторметил)піридин (0,352 г, 1,46 ммоль) розчиняли у 1,4-діоксані (7,3 мл). Додавали 1-(2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-ілметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (0,602 г, 1,89 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,715 г, 0,619 ммоль) і водний 2 М розчин карбонату натрію (2,8 мл, 5,6 ммоль). Суміш продували азотом протягом 15 хв, потім нагрівали до температури 85 °С протягом 1,5 год. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію та двічі екстрагували EtOAc. Органічні речовини об'єднували, сушили над сульфатом натрію, потім фільтрували, і випарювали. Залишок очищали із застосуванням хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 % до 40 % EtOAc/гексанів, та одержували вказану в заголовку сполуку (207 мг, 36 %) у вигляді безбарвного масла. ES/MS (m/z): 387, 389 (M-H).

## Препаративна методика 28

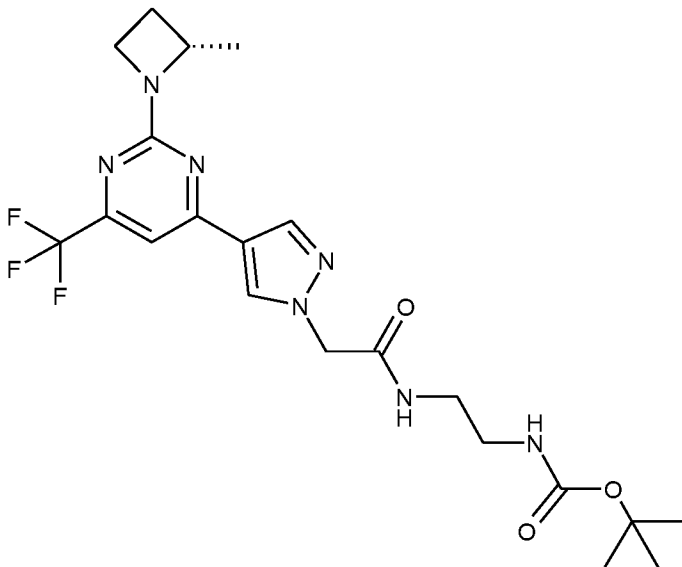
трет-Бутил-4-[6-хлор-5-ціано-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-карбоксилат



20

У флаконі об'єднували 3-ціано-2,6-дихлор-4-(трифторметил)піридин (195 мг, 0,785 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-карбоксилат (250 мг, 0,85 ммоль), 2 М водний розчин карбонату натрію (2,5 мл, 5,0 ммоль) і 1,4-діоксан (4 мл). Реакційну суміш знегажували при кімнатній температурі шляхом барботування реакційної суміші азотом при перемішуванні протягом 5 хв. Додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (185 мг, 0,240 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до температури 100 °С протягом 2 год. Додавали воду, та екстрагували EtOAc. Екстракти об'єднували, і концентрували in vacuo. Залишок очищали із застосуванням хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт від 25 % до 50 % EtOAc/гексанів, та одержували вказану в заголовку сполуку (40 мг, 14 %) у вигляді помаранчевої твердої речовини. ES/MS (m/z): 271, 273 (M-H-BOC).

Препаративна методика 29  
 трет-Бутил-N-[2-[[[2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]ацетил]аміно]етил]карбамат



5

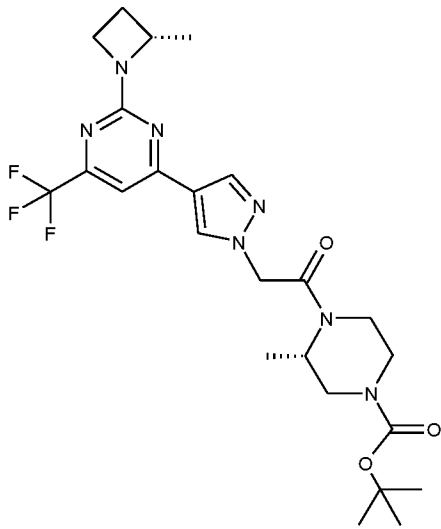
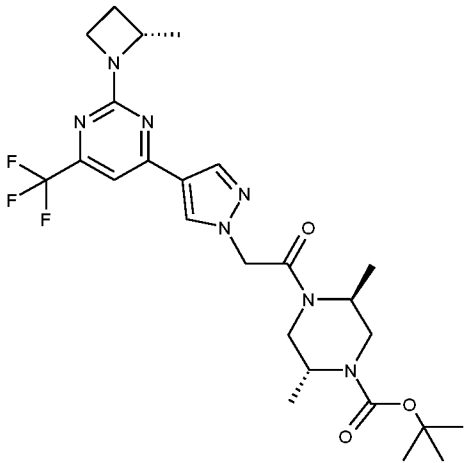
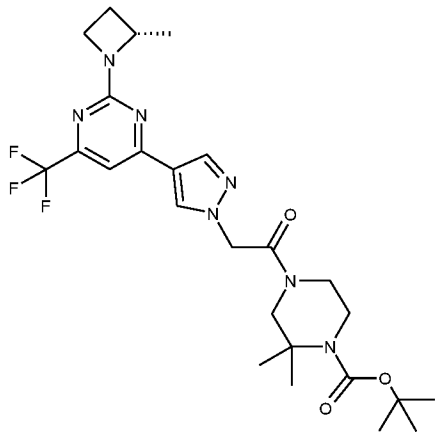
У флакон вносили 2-[4-[2-[(2,5)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]оцтову кислоту (200 мг, 0,586 ммоль), DMF (2 мл), DIPEA (0,31 мл, 1,76 ммоль), HATU (0,267 г, 0,703 ммоль) і N-BOC-етилєндіамін (0,102 мл, 0,644 ммоль). Перемішували протягом 8 год. при кімнатній температурі, потім очищали із застосуванням препаративної HPLC [параметри: розчинники - водний 10 mM розчин бікарбонату амонію, pH 10/5 % MeOH (розчинник А) і ACN (розчинник В); передколонка - Waters BEH HILIC, 100×30 мм, 5 мкм, 110 Å із захисною колонкою BEH HILIC, 15 ×30 мм; колонка: Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100×30 мм, 5 мкм, 100 Å із захисною колонкою EVO, 15×30 мм, з використанням вбудованого нагрівача при 50 °C; градієнт від 33 % до 67 % В], та одержували вказану в заголовку сполуку (179 мг, 63 %). ES/MS (m/z): 484 (M+H).

Сполуки, наведені в Таблиці 1, одержували з використанням по суті такої самої процедури, що й у Препаративній методиці 29, і відповідного Наявного У Продажу аміну.

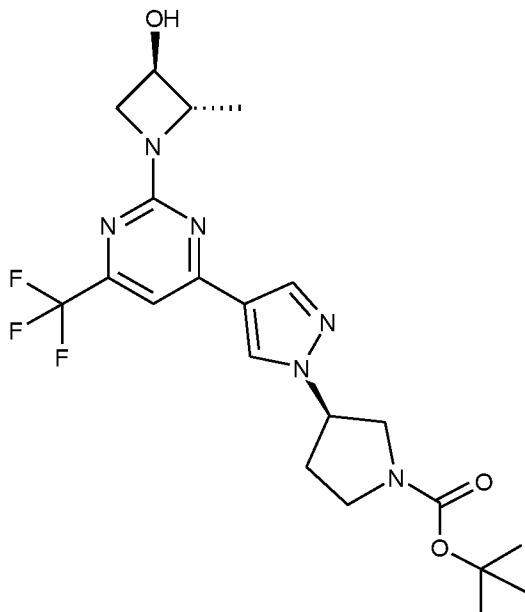
Таблиця 1

| Номер препаративної методики | Назва                                                                                                                                     | Структура | ES/MS (m/z): (M+H) |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|
| 30                           | трет-бутил-(2S)-2-метил-4-[2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]ацетил]піперазин-1-карбоксилат |           | 524                |

Таблиця 1

| Номер препаративної методики | Назва                                                                                                                                       | Структура                                                                            | ES/MS (m/z): (M+H) |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 31                           | трет-бутил-(3S)-3-метил-4-[2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]ацетил]піперазин-1-карбоксилат   |    | 524                |
| 32                           | трет-(2R, 5S)-2,5-диметил-4-[2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]ацетил]піперазин-1-карбоксилат |   | 538                |
| 33                           | трет-бутил-2,2-диметил-4-[2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]ацетил]піперазин-1-карбоксилат    |  | 538                |

Препаративна методика 34  
 трет-Бутил-(3R)-3-[4-[2-[(2S,3R)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]піролідин-1-карбоксилат

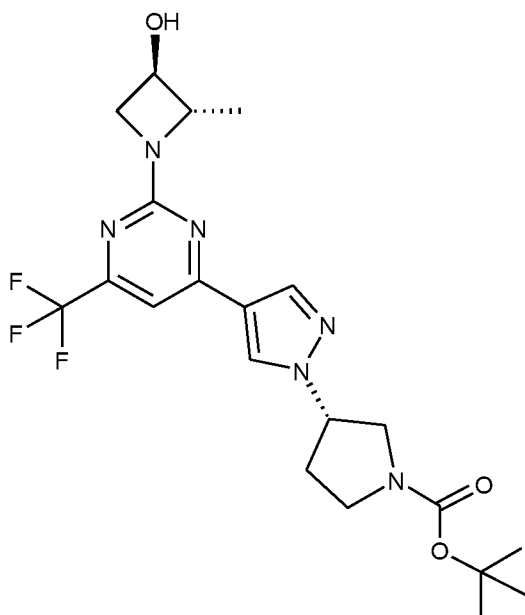


5

У реакційній посудині 2,4-дихлор-6-(трифторметил)піримідин (600 мг, 2,71 ммоль) об'єднували з (R)-трет-бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл)піролідин-1-карбоксилатом (1 г, 2,67 ммоль), 2 М водним розчином карбонату натрію (3 мл, 6 ммоль) та біс(трифенілфосфін)паладію(II) дихлоридом (50 мг, 0,068 ммоль) у 1,4-діоксані (6 мл). Знегажували азотом, і нагрівали суміш до температури 80 °С протягом 2 год. Розбавляли EtOAc (75 мл), промивали водою та насиченим водним розчином NaCl. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували. Залишок об'єднували з (2S,3R)-2-метилазетидин-3-ол-[(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфоновою кислотою (420 мг, 1,32 ммоль) у 1,4-діоксані (4 мл) і DIPEA (0,7 мл, 4 ммоль) у флаконі. Посудину герметизували, і нагрівали до температури 120 °С в мікрохвильовому реакторі протягом 1 год. Реакційну суміш завантажували безпосередньо на силікагель, і очищали із застосуванням хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 % до 80 % EtOAc/гексанів, та одержували вказану в заголовку сполуку (570 мг, 92 %) у вигляді не зовсім білої піни. ES/MS (m/z): 469 [M+H].

20

Препаративна методика 35  
трет-Бутил-(3S)-3-[4-[2-[(2S,3R)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]піролідин-1-карбоксилат

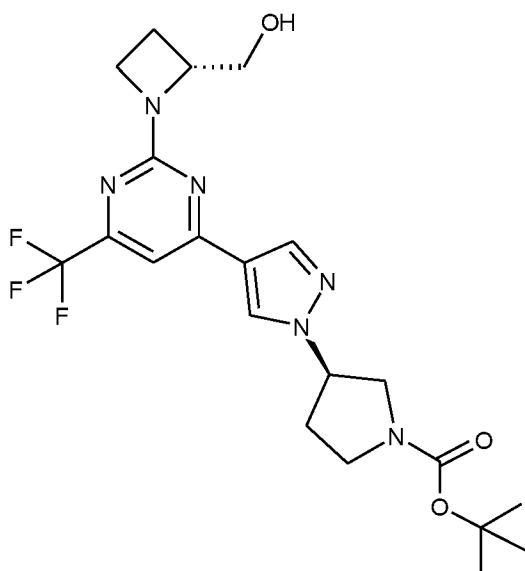


5

Вказану в заголовку сполуку одержували по суті так, як описано в Препаративній методиці 34, використовуючи (S)-трет-бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл)піролідин-1-карбоксилат. ES/MS (m/z): 469 [M+H].

10

Препаративна методика 36  
трет-Бутил-3-[(1R)-4-[2-[(2R)-2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]піролідин-1-карбоксилат

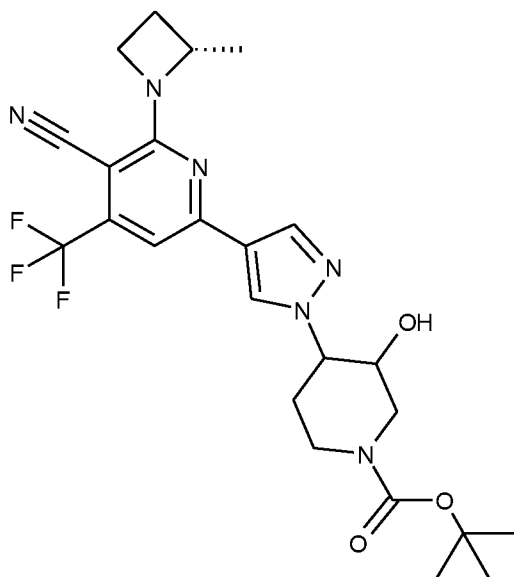


15

Вказану в заголовку сполуку одержували по суті так, як описано в Препаративній методиці 34, використовуючи (R)-2-азетидинметанолу гідрохлорид. ES/MS (m/z): 469 [M+H].



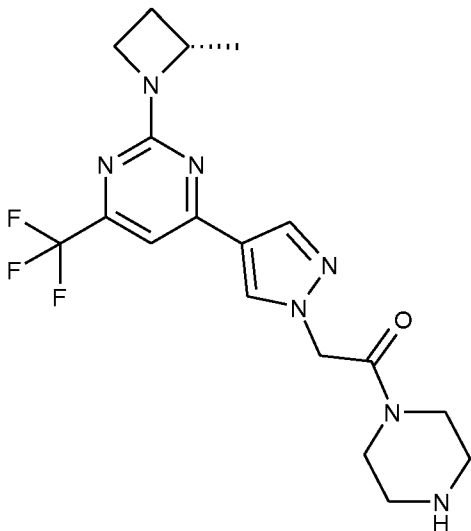
Препаративна методика 37  
 трет-Бутил-4-[4-[5-ціано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-іл]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат



5

У флакон вносили 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (560 мг, 2,9 ммоль), трет-бутил-7-окса-4-азабіцикло[4.1.0]гептан-4-карбоксилат (580 мг, 2,9 ммоль), DMF (10 мл) і карбонат цезію (1,7 г, 5,2 ммоль). Суміш нагрівали до температури 80 °С протягом 6 год. Реакційну суміш розбавляли водою, та екстрагували EtOAc. Екстракти об'єднували, і сушили над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували, та одержували неочищений трет-бутил-3-гідрокси-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат (650 мг). Цей матеріал вносили у круглодонну колбу, і додавали 2,6-дихлор-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил (300 мг, 1,2 ммоль), 1,4-діоксан (5 мл) і 2М водний розчин карбонату натрію (1,3 мл, 2,6 ммоль). Реакційну суміш знегажували при кімнатній температурі шляхом барботування реакційної суміші азотом при перемішуванні протягом 5 хв. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (80 мг, 0,06 ммоль), і додатково знегажували протягом ще 3 хв. Реакційну суміш нагрівали до температури 80 °С протягом 4 год., потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали DIPEA (0,6 мл, 3 ммоль) і сіль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонат-(2S)-2-метилазетидин-1-ію (410 мг, 1,4 ммоль). Перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі, а потім нагрівали до температури 80 °С протягом 1 год. Суміш розбавляли водою, і екстрагували EtOAc. Екстракти об'єднували, і сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали із застосуванням хроматографії з оберненою фазою (C18, градієнт від 10 % до 100 % ACN/10M водного розчину карбонату амонію + 5 % метанолу), та одержували вказану в заголовку сполуку (95 мг, 15 %). ES/MS (m/z): 507 (M+H).

Приклад 1  
2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]-1-піперазин-1-ілетанон

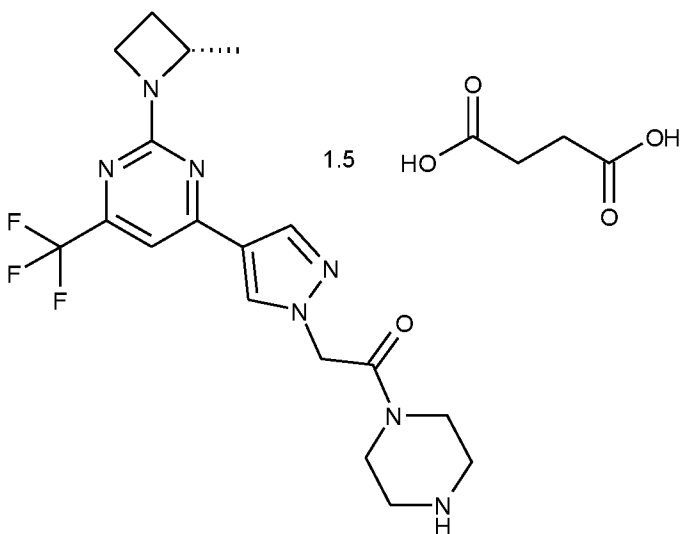


5

У 2л круглодонну колбу вносили трет-бутил-4-[2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]ацетил]піперазин-1-карбоксилат (47,0 г, 89,5 ммоль), і додавали DCM (470 мл). До одержаної суміші краплями додавали TFA (60 мл, 778 ммоль), і перемішували при кімнатній температурі протягом 19 год. Додавали додаткову кількість TFA (8 мл, 110 ммоль), і продовжували перемішування протягом 18 год. Реакційну суміш повільно додавали у колбу, яка містила охолоджений водний розчин  $\text{NH}_4\text{OH}$  (35 % (мас), 150 мл, 1300 ммоль). Шари розділяли. Органічний шар промивали насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували. Залишок розчиняли у  $\text{EtOAc}$  (400 мл), і концентрували *in vacuo*. Залишок розчиняли в IPA (400 мл), і концентрували *in vacuo*, та одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої піни (32 г, 84 %). ES/MS ( $m/z$ ): 410 ( $M+H$ ).

Приклад 1а

2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]-1-піперазин-1-ілетанону сесквісукцинат



В реактор вносили спочатку 2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]-1-піперазин-1-ілетанон (959 г, 2,34 моль), а потім IPA (11,5 л). Додавали бурштинову кислоту (550 г, 4,69 моль), суміш нагрівали до температури 70-80 °С, та одержували розчин. Суміш перемішували при 70-80 °С протягом 2 год., потім охолоджували до

температури 25 °С протягом 6 год. Суміш фільтрували, і промивали IPA (1 л). Одержану тверду речовину сушили при 40-50 °С протягом 6 год., та одержували вказану в заголовку сполуку (1070 г, 78 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H-NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,41 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,53-4,43 (m, 1H), 4,06-3,93 (m, 2H), 3,58-3,47 (m, 4H), 2,95-2,82 (m, 4H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,37 (s, 6H - сукцинати і метиленові групи, 1,5 екв. ), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,50 (d, J=4 Гц, 3H). ES-MS з високою роздільною здатністю (m/z): теоретичне 410,1911 (вільна основа M+H), спостережуване 410,1916.

Піки порошкової рентгенограми сполуки Прикладу 1а наведені в Таблиці 2.

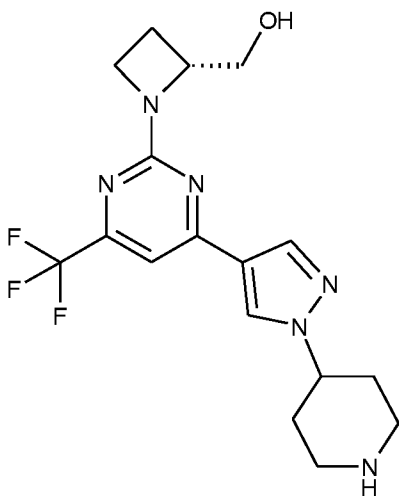
Таблиця 2

Піки порошкової рентгенограми сполуки Прикладу 1а

| Пік | Кут (°2-тета) | Відносна інтенсивність (% найбільш інтенсивного піка) |
|-----|---------------|-------------------------------------------------------|
| 1   | 12,1          | 27,5 %                                                |
| 2   | 14,1          | 22,7 %                                                |
| 3   | 16,3          | 33,3 %                                                |
| 4   | 17,7          | 30,5 %                                                |
| 5   | 18,9          | 100,0 %                                               |
| 6   | 20,0          | 22,1 %                                                |
| 7   | 20,5          | 53,8 %                                                |
| 8   | 21,3          | 44,9 %                                                |
| 9   | 22,0          | 36,6 %                                                |
| 10  | 24,3          | 23,2 %                                                |

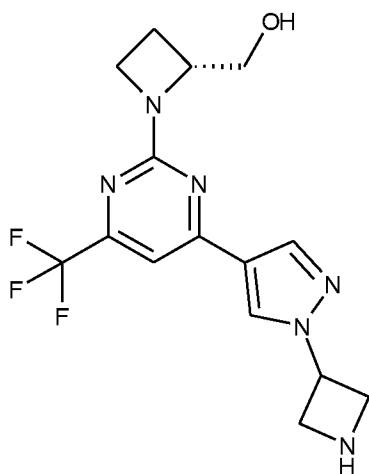
## Приклад 2

[(2R)-1-[4-[1-(4-піперидил)піразол-4-іл]-6-(трифторметил)піримідин-2-іл]азетидин-2-іл]метанол



трет-Бутил-4-[4-[2-[(2R)-2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат (2,55 г, 5,28 ммоль) розчиняли у DCM (50 мл), і додавали TFA (10 мл, 132 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім її наносили безпосередньо на смолу SCX. Смолу промивали MeOH, а потім розчином аміаку у MeOH (7 М). Фракції, які містять потрібний продукт, об'єднували, і концентрували in vacuo. Залишок очищали із застосуванням хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 % до 9 % (7 М розчин аміак/MeOH)/DCM, та одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку (2,02 г, 94 %). ES/MS (m/z): 383 (M+H); 381 (M-H).

Приклад 3  
 [(2R)-1-[4-[1-(азетидин-3-іл)піразол-4-іл]-6-(трифторметил)піримідин-2-іл]азетидин-2-іл]метанол



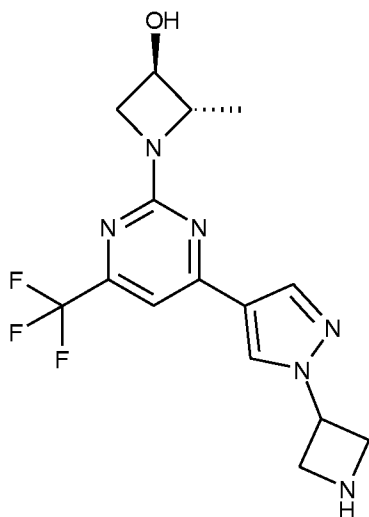
5

трет-Бутил-3-[4-[2-[(2R)-2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилат (153 мг, 0,336 ммоль) розчиняли у DCM (15 мл), і додавали TFA (5 мл, 66 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім концентрували при зниженому тиску при кімнатній температурі. Залишок випарювали спільно з DCM, і сушили під вакуумом. Залишок очищали із застосуванням препаративної HPLC (параметри: розчинник А - 10 mM водний розчин бікарбонату амонію, pH 10/5 % MeOH, розчинник В - ACN; колонка - Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100×30 мм, 5 мкм, 100 Å з 15×30 мм захисною колонкою EVO), та одержували вказану в заголовку сполуку (67 мг, 40 %) у вигляді білого порошку. ES/MS (m/z): 355 (M+H); 353 (M-H).

10

15

Приклад 4  
 (2S,3R)-1-[4-[1-(азетидин-3-іл)піразол-4-іл]-6-(трифторметил)піримідин-2-іл]-2-метилазетидин-3-ол



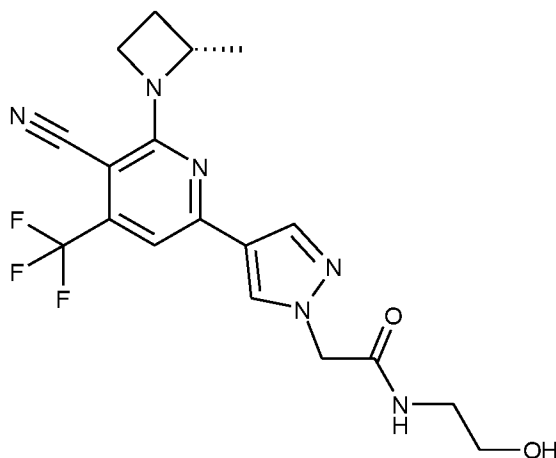
20

25

30

трет-Бутил-3-[4-[2-[(2S,3R)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилат (153 мг, 0,336 ммоль) розчиняли у DCM (15 мл), і додавали TFA (5 мл, 66 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім концентрували при зниженому тиску при кімнатній температурі. Залишок випарювали спільно з DCM, і сушили під вакуумом. Залишок очищали із застосуванням препаративної HPLC (параметри: розчинник А - 10 mM водний розчин NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> з 5 % MeOH, pH 10, розчинник В - ACN; колонка - Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100×30 мм, 5 мкм, 100 Å з 15×30 мм захисною колонкою EVO), та одержували вказану в заголовку сполуку (79 мг, 57 %) у вигляді білого порошку. ES/MS (m/z): 355 (M+H); 353 (M-H).

Приклад 5  
2-[4-[5-Ціано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-іл]-N-(2-гідроксietил)ацетамід

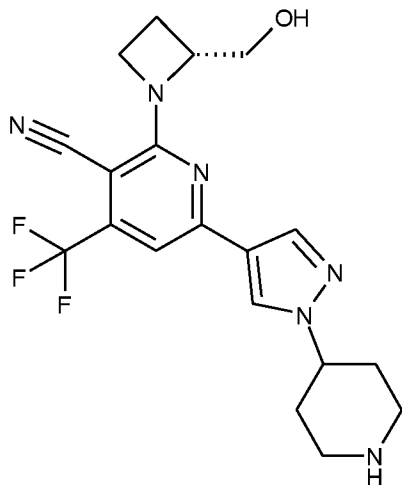


5

2-[4-[5-Ціано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-іл]оцтову кислоту (351 мг, 0,96 ммоль) розчиняли у DMF (2 мл), і додавали HATU (482 мг, 1,24 ммоль), етаноламін (0,1 мл, 2 ммоль) і D1PEA (0,5 мл, 3 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Реакційну суміш очищали безпосередньо із застосуванням хроматографії з оберненою фазою (колонка із силікагелем C18), використовуючи градієнт від 5 % до 95 % MeCN/водний розчин  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (10 mM), та одержували вказану в заголовку сполуку (110 мг, 28 %). ES/MS (m/z): 409 (M+H); 407 (M-H).

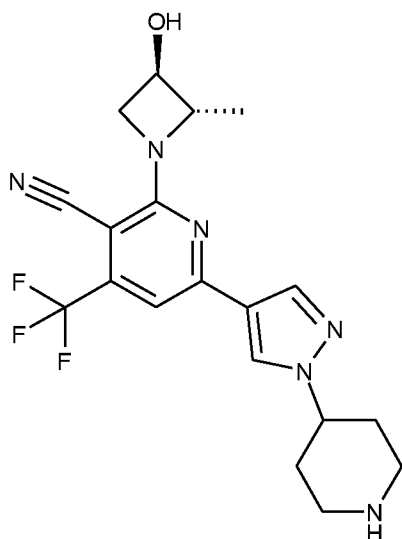
Приклад 6

2-[(2R)-2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл]-6-11-(4-піперидил)піразол-4-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил



трет-Бутил-4-[4-[5-ціано-6-[(2R)-2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат (264 мг, 0,52 ммоль) розчиняли у DCM (2 мл). До реакційної суміші однією порцією додавали TFA (2 мл), і перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували, розбавляли DCM, і концентрували реакційну суміш. Реакційну суміш розбавляли MeOH (1 мл), і додавали насичений водний розчин  $\text{NaHCO}_3$  для досягнення pH ~8. Реакційну суміш очищали із застосуванням хроматографії з оберненою фазою (40 г, C18, градієнт 20-100 % ACN/10 mM водний розчин  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  з 5 % MeOH), та одержували вказану в заголовку сполуку (135,5 мг, 64 %). ES/MS (m/z): 407 (M+H).

Приклад 7  
2-[(2S,3R)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-іл]-6-[1-(4-піперидил)піразол-4-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил

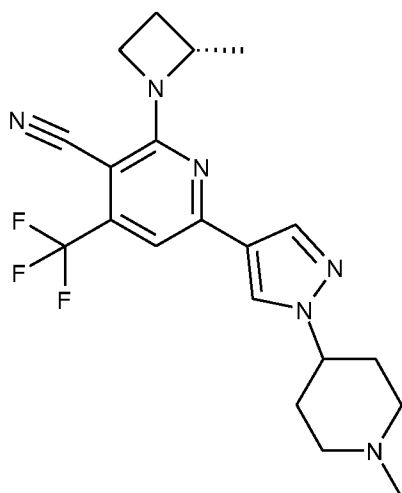


5

трет-Бутил-4-[4-[5-ціано-6-[(2S,3R)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат (220 мг, 0,43 ммоль) розчиняли у DCM (2 мл). До реакційної суміші однією порцією додавали TFA (2 мл), і перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували, розбавляли DCM, і концентрували реакційну суміш. Реакційну суміш розбавляли MeOH (1 мл), і додавали насичений водний розчин  $\text{NaHCO}_3$  для досягнення pH ~2. Реакційну суміш очищали із застосуванням хроматографії з оберненою фазою (40 г, C18, градієнт 20-100 % ACN/10 mM водний розчин  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  з 5 % MeOH), та одержували вказану в заголовку сполуку (127 мг, 72 %). ES/MS (m/z): 407 (M+H).

15

Приклад 8  
2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-[1-(1-метил-4-піперидил)піразол-4-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил



20

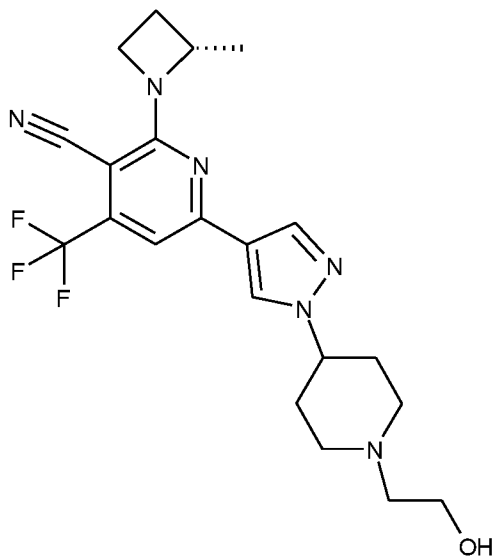
У флакон вносили 2-хлор-6-[1-(1-метил-4-піперидил)піразол-4-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил (261 мг, 0,68 ммоль), сіль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонат-(2S)-2-метилазетидин-1-ію (338 мг, 1,1 ммоль), DIPEA (0,4 мл, 2 ммоль) і THF (3,7 мл). Флакон герметизували, і нагрівали до температури 130 °C протягом 2 год. Реакційну суміш розподіляли між DCM і 1N водним розчином HCl. Водну фазу нейтралізували 1N NaOH, потім тричі екстрагували DCM. Органічні екстракти об'єднували. Сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували in vacuo. Матеріал сушили при 50 °C у вакуумній печі протягом 1 год.

25

Залишок очищали із застосуванням хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт від 5 % до 10 % MeOH/DCM, фракції, які містили вказану в заголовку сполуку, об'єднували, концентрували, і сушили у вакуумній печі при 50 °C протягом ночі. Залишок очищали із застосуванням препаративної HPLC (параметри: розчинник А - 10 mM водний розчин бікарбонату амонію з 5 % MeOH, розчинник В - ACN; колонка - Xbridge™, 30×75 мм, 5 мкм, 45 мл/хв; градієнт - від 5 % до 100 % В), та одержували вказану в заголовку сполуку (73 мг, 26 %). ES/MS (m/z): 405 (M+H).

Приклад 9

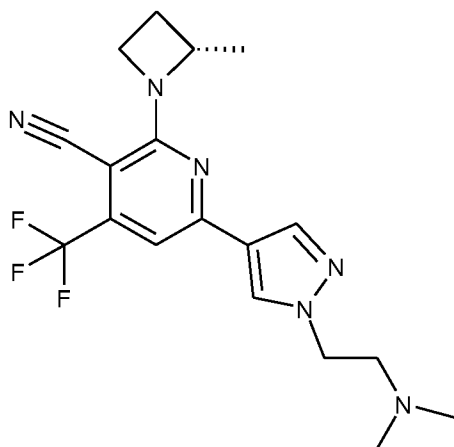
6-[1-[1-(2-Гідроксіетил)-4-піперидил]піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил



У 20 мл флакон вносили 2-хлор-6-[1-(4-піперидил)піразол-4-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрилу гідрохлорид (304,3 мг, 0,63 ммоль), 2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксиацетальдегід (219 мг, 1,19 ммоль), DIPEA (0,52 мл, 3,1 ммоль), триацетоксиборогідрид натрію (277,2 мг, 1,3 ммоль) і DCM (2,0 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Додавали 2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксиацетальдегід (219 мг, 1,2 ммоль), і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, та двічі екстрагували DCM. Органічні фази об'єднували, промивали насиченим водним розчином NaCl, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували in vacuo. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт від 40 % до 70 % EtOAc в гексанах, та одержували 6-[1-[1-(2-гідроксіетил)-4-піперидил]піразол-4-іл]-2-хлор-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил (220 мг, 58 %).

У флакон вносили 6-[1-[1-(2-гідроксіетил)-4-піперидил]піразол-4-іл]-2-хлор-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил (175 мг, 0,289 ммоль), сіль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонат-(2S)-2-метилазетидин-1-ію (136 мг, 0,45 ммоль), DIPEA (0,15 мл, 0,85 ммоль) і THF (1,5 мл, 18 ммоль). Флакон герметизували, і нагрівали до 130 °C протягом 60 хв. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і 1N водним розчином HCl, органічний шар видаляли, і водний шар тричі екстрагували EtOAc. Органічні екстракти об'єднували, промивали насиченим водним розчином NaCl, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували in vacuo. Залишок розчиняли у THF (1,3 мл), суміш охолоджували до температури 0 °C, потім краплями додавали 1 M розчин фториду тетрабутиламонію в THF (0,37 мл, 0,37 ммоль). Реакційну суміш витримували для нагрівання до кімнатної температури, і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували in vacuo. Залишок очищали із застосуванням хроматографії на силікагелі, використовуючи 100 % гексани з подальшим використанням градієнту від 1 % до 10 % (0,7 N розчин аміаку у MeOH)/DCM, та одержували вказану в заголовку сполуку (93 мг, 73 %). ES/MS (m/z): 435 (M+H).

Приклад 10  
 6-[1-[2-(диметиламіно)етил]піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил



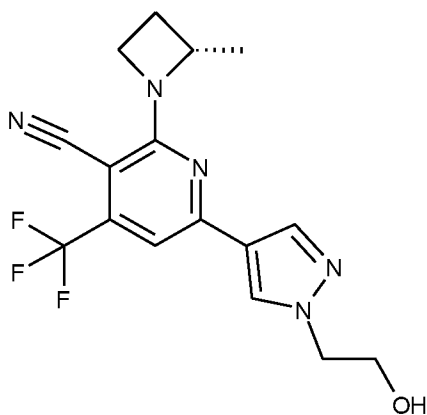
5

У реакційну посудину вносили 2,6-дихлор-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил (250 мг, 1,04 ммоль), N,N-диметил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил)-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл)етанамін (271 мг, 1,07 ммоль), 1,4-діоксан (10 мл), водний розчин карбонату калію (3М, 1,04 мл 3,12 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (40 мг, 0,052 ммоль). Посудину герметизували, і нагрівали до температури 80 °С протягом 2 год., потім суміш охолоджували до кімнатної температури. Фільтрували через 3 г картридж із Celite® з використанням EtOAc для елюювання. Фільтрат концентрували випарюванням. До залишку додавали сіль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонат-(2S)-2-метилазетидин-1-ію (378 мг, 1,24 ммоль), DIPEA (0,9 мл, 5,2 ммоль) і DMSO (10 мл). Суміш нагрівали до температури 120 °С протягом 6 год. Реакційну суміш розбавляли водою, і завантажували на картридж із Strata-XL® (8 г; попередньо промивали MeOH, висушували, а потім промивали водою). Картридж промивали водою, а потім (1:1) MeOH/вода, і елюенти видаляли. Продукт елюювали MeOH, потім DCM і, нарешті, сумішшю DCM/MeOH (1:1), елюювані фракції об'єднували. Об'єднані фракції, які містили вказану в заголовку сполуку, концентрували. Залишок очищали із застосуванням препаративної HPLC (параметри: розчинник А - 10 мМ водний розчин бікарбонату амонію з 5 % MeOH, рН 10, розчинник В - ACN; передколонка - Waters BEH HILIC, 100×30 мм, 5 мкм, 110 Å з захисною колонкою BEH HILIC (15×30 мм); колонка - Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100×30 мм, 5 мкм, 100 Å із захисною колонкою EVO (15×30 мм) з використанням вбудованого нагрівача при 50 °С; градієнт від 33 % до 100 % В), та одержували вказану в заголовку сполуку (53 мг, 13 %). ES/MS (m/z): 379 (M+H).

Приклад 11

6-[1-(2-гідроксіетил)піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил

30

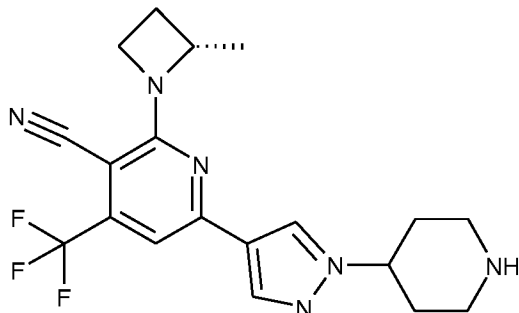




Вказану в заголовку сполуку одержували по суті за методом, описаним у Прикладі 10, з 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл)етанолом. ES/MS (m/z): 352 (M+H).

Приклад 12

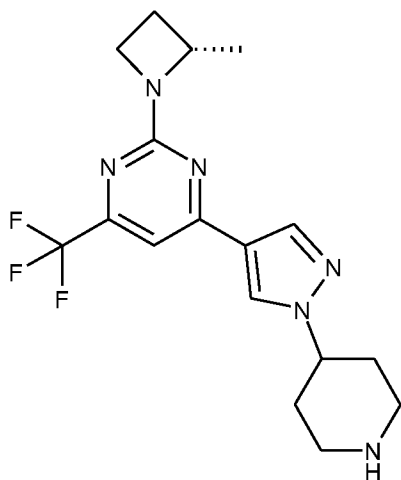
- 5 2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-[1-(4-піперидил)піразол-4-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил



- 10 трет-бутил-4-[4-[5-ціано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат (1,99 г, 4,06 ммоль) розчиняли у DCM (50 мл), і повільно додавали TFA (10 мл, 132,3 ммоль). Перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім реакційну суміш завантажували на чотири 10 г картриджі із SCX. Картриджі промивали спочатку MeOH, а потім 7N розчином аміаку у MeOH. Основні змиви концентрували in vacuo. Залишок очищали із застосуванням хроматографії з оберненою фазою на колонці C18 із силікагелем (розчинник А: 10 mM розчин бікарбонату амонію з 5 % MeOH; розчинник В: ACN; градієнт: 10-71 % розчинника В), та одержували вказану в заголовку сполуку (709 мг, 45 %) у вигляді білої твердої речовини. ES/MS (m/z): 391 (M+H).

Приклад 13

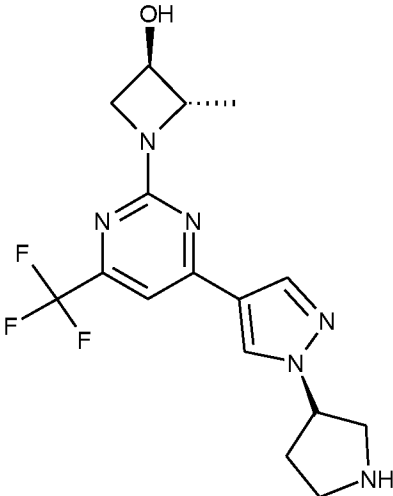
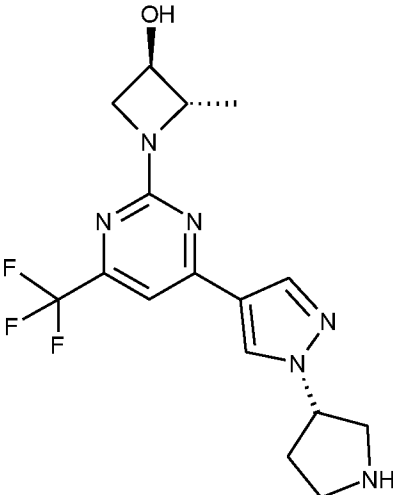
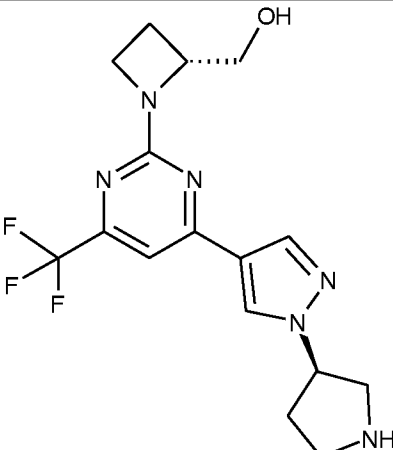
- 20 2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-[1-(4-піперидил)піразол-4-іл]-6-(трифторметил)піримідин



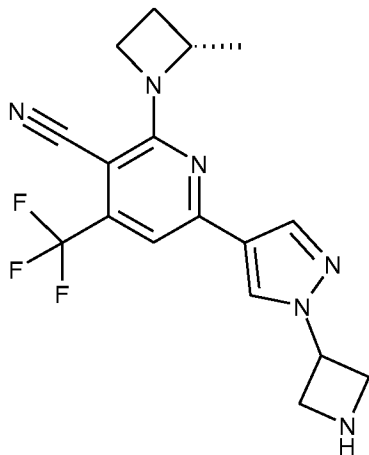
- 25 трет-Бутил-4-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат (0,213 г, 0,457 ммоль) розчиняли у DCM (5 мл), і додавали TFA (1 мл). Суміш перемішували протягом 25 хв, потім реакційну суміш завантажували безпосередньо на 10 г картридж із SCX. Картридж промивали MeOH, після чого елюювали 7N розчином аміаку у MeOH. Основний змив концентрували, та одержували вказану в заголовку сполуку (129 мг, 77 %). ES/MS (m/z): 367 (M+H).

- 30 Приклади сполук, наведені в Таблиці 3, одержували по суті за методом, описаним у Прикладі 13, і відповідний захищений амін.

Таблиця 3

| Номер Прикладу | Назва                                                                                                   | Структура                                                                            | ES/MS (m/z): (M+H) |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 14             | (2S,3R)-2-метил-1-[4-[1-[(3R)-піролідин-3-іл]піразол-4-іл]-6-(трифторметил)піримідин-2-іл]азетидин-3-ол |    | 369                |
| 15             | (2S,3R)-2-метил-1-[4-[1-[(3S)-піролідин-3-іл]піразол-4-іл]-6-(трифторметил)піримідин-2-іл]азетидин-3-ол |   | 369                |
| 16             | [(2R)-1-[4-[1-[(3R)-піролідин-3-іл]піразол-4-іл]-6-(трифторметил)піримідин-2-іл]азетидин-2-іл]метанол   |  | 369                |

Приклад 17  
6-[1-(Азетидин-3-іл)піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил



5

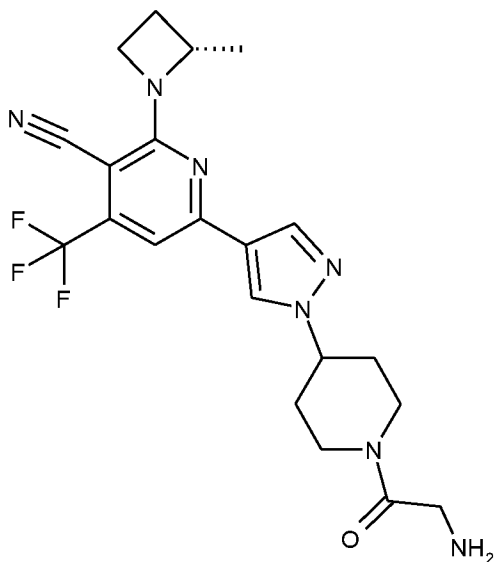
Вказану в заголовку сполуку одержували, використовуючи по суті таку саму процедуру, що й у Прикладі 12, починаючи з трет-бутил-3-[4-[5-ціано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилату. Очищали із застосуванням препаративної HPLC (параметри: розчинник А - 10 мМ водний розчин бікарбонату амонію з 5 % MeOH, розчинник В - ACN; градієнт від 35 % до 59 % В; колонка - Phenomenex® Kinetex® EVO Cl 8, 100×30 мм, 5 мкм), та одержували вказану в заголовку сполуку. ES/MS (m/z): 363 (M+H).

10

Приклад 18

6-[1-[1-(2-Аміноацетил)-4-піперидил]піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил

15

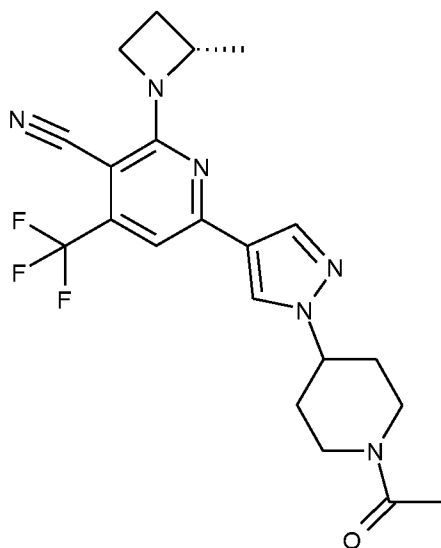


20

Вказану в заголовку сполуку одержували, використовуючи по суті таку саму процедуру, що й у Прикладі 12, починаючи з трет-бутил-N-[2-[4-[4-[5-ціано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-іл]-1-піперидил]-2-оксоетил]карбамату. Очищали із застосуванням препаративної HPLC (параметри: розчинник А - 10 мМ водний розчин бікарбонату амонію з 5 % MeOH, розчинник В - MeOH; градієнт - від 20 % до 50 % В; колонка - Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 30×250 мм, 5 мкм). ES/MS (m/z): 448 (M+H).

25

Приклад 19  
6-[1-(1-Ацетил-4-піперидил)піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил



5

2-[(2S)-2-Метилазетидин-1-іл]-6-[1-(4-піперидил)піразол-4-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил (Приклад 12) (0,111 г, 0,284 ммоль) розчиняли у DCM (1 мл), і додавали піридин (0,026 мл, 0,32 ммоль). Суміш охолоджували до температури 0 °С, і додавали ацетилхлорид (0,024 мл, 0,34 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури, і перемішували протягом 30 хв. Суміш охолоджували до температури 0 °С, і додавали піридин (0,026 мл, 0,32 ммоль) та ацетилхлорид (0,024 мл, 0,34 ммоль). Нагрівали до кімнатної температури, і додатково перемішували ще протягом 30 хв. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію, та двічі екстрагували DCM. Органічні речовини об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і випарювали. Залишок очищали із застосуванням препаративної HPLC (параметри: розчинник А - 10 mM розчин бікарбонату амонію з 5 % MeOH; розчинник В - MeOH; градієнт 25-55 %, 55 мл/хв; колонка - Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 30×250 мм, 5 мкм), та одержували вказану в заголовку сполуку (67 мг, 55 %). ES/MS (m/z): 433 (M+H).

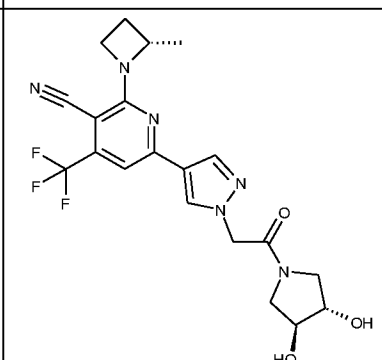
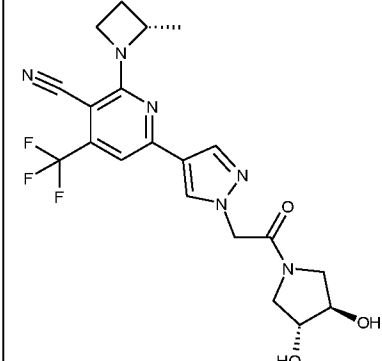
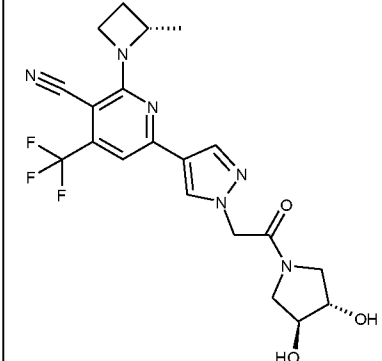
20 Приклади 20-23

Приклади сполук, наведені в Таблиці 4, одержували, використовуючи по суті процедуру з Прикладу 5 і відповідну карбонову кислоту та наявний у продажу амін.

Таблиця 4

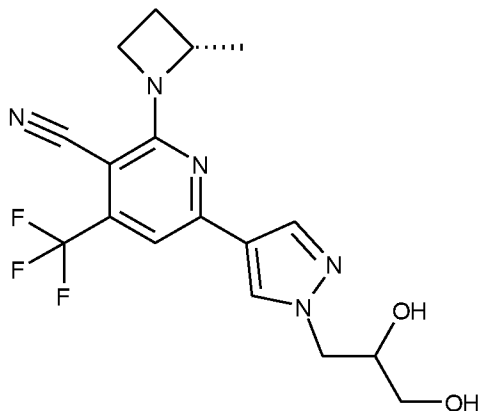
| Номер Прикладу | Назва                                                                                                                        | Структура | ES/MS (m/z): (M+H) |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|
| 20             | 2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-[1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил |           | 448                |

Таблиця 4

| Номер Прикладу | Назва                                                                                                                                       | Структура                                                                            | ES/MS (m/z): (M+H) |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 21             | 2-[4-[5-ціано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-іл]-N, N-біс(2-гідроксіетил)ацетамід                       |    | 453                |
| 22             | 6-[1-[2-[(3R,4R)-3,4-дигідроксипіролідин-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил |   | 451                |
| 23             | 6-[1-[2-[(3S,4S)-3,4-дигідроксипіролідин-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил |  | 451                |

Приклад 24  
6-[1-(2,3-Дигідроксипропіл)піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил

5



2-Хлор-6-[1-[(2,2-диметил-1,3-дioxolan-4-іл)метил]піразол-4-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил (0,204 г, 0,527 ммоль) розчиняли в THF (6 мл). До суміші додавали водний розчин соляної кислоти (2 М, 3 мл, 6 ммоль), і перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію, та двічі екстрагували EtOAc. Органіку об'єднували, і сушили над сульфатом натрію, потім фільтрували, випарювали, та одержували неочищений 2-хлор-6-[1-(2,3-дигідроксипропіл)піразол-4-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил (183 мг). Цей неочищений матеріал повністю розчиняли у DMF (2 мл), потім додавали сіль [(1R, 4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонат-(2S)-2-метилазетидин-1-ію (222 мг, 0,73 ммоль) і DIPEA (0,37 мл, 2,1 ммоль). Суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 130 °C протягом 2,5 год. Реакційну суміш очищали із застосуванням препаративної HPLC (параметри: розчинник А - 10 mM розчин бікарбонату амонію з 5 % MeOH; розчинник В - ACN; градієнт 20-50 %, 60 мл/хв; колонка - Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 30×250 мм, 5 мкм), та одержували вказану в заголовку сполуку (102 мг, 51 %). ES/MS (m/z): 382 (M+H).

Приклади 24a і 24b

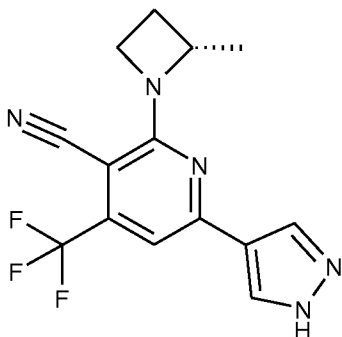
Приклад 24a: 6-[1-(2,3-дигідроксипропіл)піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил - Ізомер 1

Приклад 24b: 6-[1-(2,3-Дигідроксипропіл)піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил - Ізомер 2

Ізомери 6-[1-(2,3-дигідроксипропіл)піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрилу (86 мг) розділяли із застосуванням хіральної SFC (параметри: колонка - Phenomenex® Lux® Cellulose-2, 21×250 мм; температура колонки -40 °C; розчинник - 15 % EtOH/CO<sub>2</sub>, 80 мл/хв), та одержували вказані в заголовку сполуки [Ізомер 1, перший елюований ізомер: 35 мг, ES/MS (m/z): 382 (M+H); Ізомер 2, другий елюований ізомер: 39 мг, ES/MS (m/z): 382 (M+H)]. Аналітична хіральна SFC (параметри: колонка - Phenomenex® Lux® Cellulose-2, 4,6×150 мм; розчинник - 15 % EtOH/CO<sub>2</sub>, 5 мл/хв): Ізомер 1 - час утримування 3,10 хв, 95,6 % ee; Ізомер 2 - час утримування 3,52 хв - 94,4 % ee.

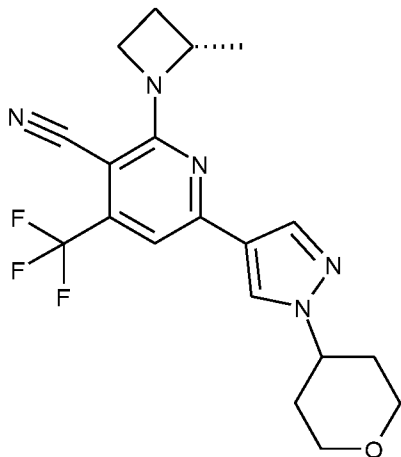
Приклад 25

2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(1H-піразол-4-іл)-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил



У флаконі об'єднували трет-бутил-4-[6-хлор-5-ціано-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-карбоксилат (75 мг, 0,20 ммоль), 1,4-діоксан (1,5 мл) і EtOH (1 мл). Додавали DIPEA (130 мг, 1,0 ммоль) і сіль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонат (2S)-2-метилазетидин-1-ію (117 мг, 0,39 ммоль). Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 200 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували in vacuo. Залишок очищали із застосуванням хроматографії з оберненою фазою на колонці C18 із силікагелем, використовуючи градієнт від 10 % до 100 % ACN/води з 0,1 % мурашиної кислоти, та одержували вказану в заголовку сполуку (35 мг, 41 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ES/MS (m/z): 308 (M+H), 306 (M-H).

Приклад 26  
2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(1-тетрагідропіран-4-ілпіразол-4-іл)-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил

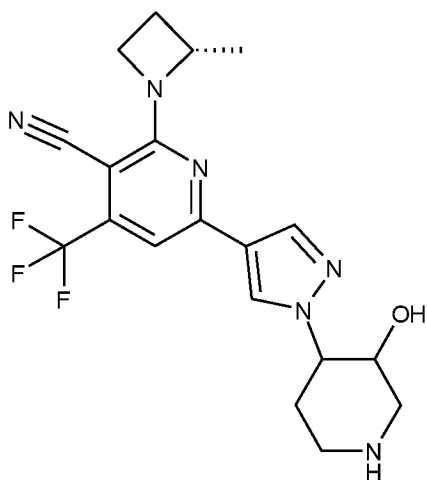


5

У флаконі об'єднували 2-хлор-6-(1-тетрагідропіран-4-ілпіразол-4-іл)-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил (105 мг, 0,29 ммоль), 1,4-діоксан (1 мл), EtOH (0,5 мл), DIPEA (0,2 мл, 1 ммоль) і сіль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксо-норборнан-1-іл]метансульфонат-(2S)-2-метилазетидин-1-ію (100 мг, 0,33 ммоль). Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 150 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували in vacuo. Залишок очищали із застосуванням хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт від 40 % до 50 % EtOAc/гексанів, та одержували вказану в заголовку сполуку (88 мг, 76 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ES/MS (m/z): 392 (M+H).

15

Приклад 27  
6-[1-(3-Гідрокси-4-піперидил)піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил

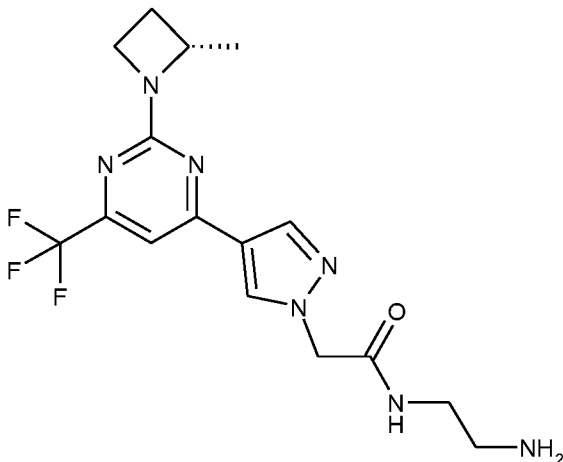


20

трет-Бутил-4-[4-[5-ціано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-піридил]піразол-1-іл]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (85 мг, 0,17 ммоль) розчиняли у DCM (1 мл), потім додавали TFA (0,5 мл), і перемішували протягом 5 хв. Реакційну суміш концентрували in vacuo. Залишок очищали із застосуванням хроматографії з оберненою фазою (C18, градієнт від 20 % до 100 % ACN/10 mM водний розчин карбонату амонію + 5 % метанолу), та одержували вказану в заголовку сполуку (27 мг, 40 %) у вигляді білої твердої речовини. ES/MS (m/z): 407 (M+H).

25

Приклад 28  
N-(2-аміноетил)-2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]ацетамід



5

трет-Бутил-N-[2-[[2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]ацетил]аміно]етил]карбамат (340 мг) розчиняли у чистій TFA (5 мл), і перемішували при температурі навколишнього середовища. Через 2 хв гасили водним розчином NaOH до основності. Екстрагували DCM та EtOAc. Екстракти об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували. Залишок очищали із застосуванням препаративної HPLC [параметри; розчинники - 10 мМ водний розчин бікарбонату амонію, pH 10/5 % MeOH (розчинник A) і ACN (розчинник B); передколонка - Waters BEH HILIC, 100×30 мм, 5 мкм, 110 Å із захисною колонкою BEH HILIC, 15×30мм; колонка - Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100×30 мм, 5 мкм, 100 Å із захисною колонкою EVO, 15×30 мм, з використанням вбудованого нагрівача при температурі 50 °C; градієнт від 14 % до 48 % B], та одержували вказану в заголовку сполуку (45 мг, 17 %). ES/MS (m/z): 384 (M+H).

15

Сполуки, наведені в Таблиці 5, одержували, використовуючи по суті таку саму процедуру, що і у Прикладі 28, і відповідний захищений амін.

20

Таблиця 5

| Номер Прикладу | Назва                                                                                                                 | Структура | ES/MS (m/z): (M+H) |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|
| 29             | 2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]-1-[(3S)-3-метилпіперазин-1-іл]етанон |           | 424                |

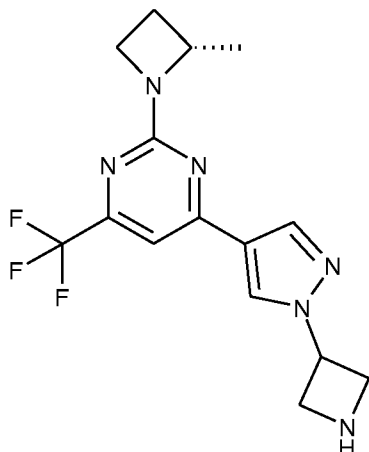


Таблиця 5

| Номер Прикладу | Назва                                                                                                                        | Структура | ES/MS (m/z): (M+H) |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|
| 30             | 2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]-1-[(2S)-2-метилпіперазин-1-іл]етанон        |           | 424                |
| 31             | 1-(3,3-диметилпіперазин-1-іл)-2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]етанон         |           | 438                |
| 32             | 1-[(2S,5R)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]-2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]етанон |           | 438                |

## Приклад 33

4-[1-(азетидин-3-іл)піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин



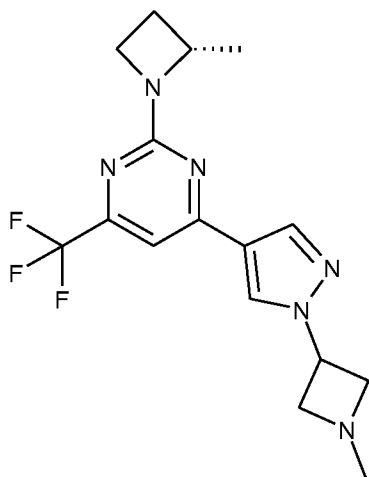
5

трет-Бутил-3-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилат (530 мг, 1,21 ммоль) розчиняли у DCM (50 мл). Додавали TFA (6 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш концентрували in vacuo, та одержували неочищену вказану в заголовку сполуку. Половину цього матеріалу очищали із застосуванням препаративної HPLC [параметри: розчинники - 10 mM водний розчин бікарбонату амонію, pH 10/5 % MeOH (розчинник A) і ACN (розчинник B); передколонка - Waters BEH HILIC, 100×30 мм, 5 мкм, 110 Å із захисною колонкою BEH HILIC, 15×30 мм; колонка - Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100×30 мм, 5 мкм, 100 Å із захисною колонкою EVO, 15×30 мм, з використанням вбудованого нагрівача при 50 °C; градієнт від 23 % до 58 % B], та одержували вказану в заголовку сполуку (162 мг, 80 % вихід від половини початкової речовини) у вигляді білої твердої речовини. ES/MS (m/z): 339 (M+H).

## Приклад 34

2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-4-[1-(1-метилазетидин-3-іл)піразол-4-іл]-6-(трифторметил)піримідин

20

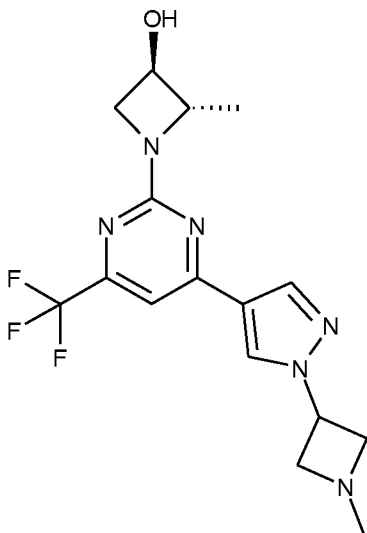


Половину неочищеного 4-[1-(азетидин-3-іл)піразол-4-іл]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]-6-(трифторметил)піримідину, одержаного у Прикладі 33 (0,6 ммоль), розчиняли в MeOH (6 мл). Додавали оцтову кислоту (0,1 мл) та 3,45 M водний розчин формальдегіду (1 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали триацетоксиборогідрид натрію (300 мг, 1,4 ммоль), і суміш перемішували протягом 2 год. Суміш концентрували in vacuo, і залишок очищали із застосуванням препаративної HPLC [параметри: розчинники - 10 mM водний розчин бікарбонату амонію, pH 10/5 % MeOH (розчинник A) і ACN (розчинник B); передколонка - Waters BEH HILIC, 100×30 мм, 5 мкм, 110 Å із захисною колонкою BEH HILIC, 15×30 мм; колонка - Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100×30 мм, 5 мкм, 100 Å із захисною

колонкою EVO, 15×30 мм, з використанням вбудованого нагрівача при 50 °C; градієнт 33-67 % B], та одержували вказану в заголовку сполуку (128 мг, 61 % вихід від половини початкової речовини у Прикладі 33) у вигляді білої твердої речовини. ES/MS (m/z): 353 (M+H).

Приклад 35

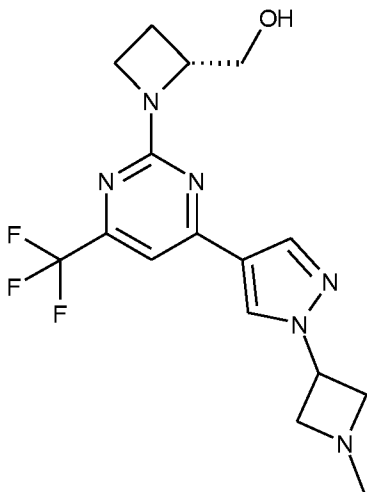
- 5 (2S,3R)-2-Метил-1-[4-[1-(1-метилазетидин-3-іл)піразол-4-іл]-6-(трифторметил)піримідин-2-іл]азетидин-3-ол



- 10 Вказану в заголовку сполуку одержували, використовуючи по суті таку саму процедуру, що і у Прикладі 34, починаючи з (2S,3R)-1-[4-[1-(азетидин-3-іл)піразол-4-іл]-6-(трифторметил)піримідин-2-іл]-2-метилазетидин-3-олу (Приклад 4). ES/MS (m/z): 369 (M+H), 367 (M-H).

Приклад 36

- 15 [(2R)-1-[4-[1-(1-метилазетидин-3-іл)піразол-4-іл]-6-(трифторметил)піримідин-2-іл]азетидин-2-іл]метанол



- 20 Вказану в заголовку сполуку одержували, використовуючи по суті таку саму процедуру, що і у Прикладі 34, починаючи з [(2R)-1-[4-[1-(азетидин-3-іл)піразол-4-іл]-6-(трифторметил)піримідин-2-іл]азетидин-2-іл]метанолу (Приклад 3). ES/MS (m/z): 369 (M+H), 367 (M-H).

Дослідження

Дослідження ферментативної активності КНК для людських ізоформ КНК-С та КНК-А

- 25 Власна активність для інгібування активності КНК-С або КНК-А може бути визначена із застосуванням ферментативного дослідження, за яким визначали рівень продукування F1P. Сполуки готували у DMSO, та тестували на 10-точковій кривій концентрації, щоб одержати 3-кратні серійні розведення сполук у 96-лунковому планшеті в діапазоні від 20 мкМ до 1,02 нМ.

Фермент готували у аналітичному буфері [50 мМ розчин 4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-етансульфонової кислоти (HEPES), 10 мМ хлориду калію, 100 мМ хлориду магнію, 2 мМ трис(2-карбоксіетил)фосфіну (TCEP), 0,01 % п-октилглюкозиду], та інкубували із сполуками при кімнатній температурі протягом 15 хв. Реакцію проводили в 100 мкл об'ємах, які містили субстратні концентрації фруктози (250 мкМ для дослідження КНК-С і 1,25 мМ для дослідження КНК-А) і АТФ (150 мкМ для обох ізоформ), які далі інкубували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Потім реакцію припинили додаванням стоп-буфера, який складався з 0,2 % мурашиної кислоти та 1 мкг/мл внутрішнього стандарту  $^{13}\text{C}_6$ -фруктозо-6-фосфату ( $^{13}\text{C}_6$ -F6P). Планшети зберігали при -20 °C до дослідження RapidFire MS.

Дослідження RapidFire MS для кількісного визначення FIP

Автоматизовану екстракційну систему Agilent 300 RapidFire (Agilent, Santa Clara, штат Каліфорнія) з трьома четвертинними насосами HPLC підключали до потрібного квадрупольного мас-спектрометра Agilent 6495 (Agilent Technologies, Santa Clara, штат Каліфорнія), спорядженого інтерфейсом джерела іонізації електророзпиленням (ESI). Систему для мас-спектрометрії RapidFire споряджували твердофазним екстракційним (SPE) картриджем із RapidFire C18 (тип C) багаторазового використання (G9205A).

Розчинником А, який використовували для завантаження та промивання зразка, є 6 мМ розчин октиламіну (Acros Organics, номер за каталогом 129495000), доведений до рН 5,0 додаванням оцтової кислоти. Розчинник В, який використовували для елюювання зразків, являв собою 20 % розчин води в АСН, який містив 0,1 % мурашиної кислоти. Зразки послідовно досліджували шляхом аспірації 10 мкл у петлю для збору під вакуумом безпосередньо з багатолункових планшетів. 10 мкл зразка завантажували на картридж C18, і промивали розчинником А зі швидкістю потоку 1,25 мл/хв протягом 5000 мс. Збережені досліджувані речовини у подальшому елюювали у мас-спектрометр із застосуванням розчинника В зі швидкістю потоку 1,25 мл/хв протягом 5000 мс. Систему знову врівноважували із застосуванням розчинника А зі швидкістю потоку 1,25 мл/хв протягом 2000 мс.

Потрібний квадрупольний мас-спектрометр споряджували джерелом ESI, а досліджувані речовини контролювали шляхом моніторингу вибраної реакції (SRM) у негативному режимі [M-H]<sup>-</sup>. F1P контролювали при m/z 259,02/96,9, і  $^{13}\text{C}_6$ -фруктозо-6-фосфат контролювали при m/z 264,99/97. Значення співвідношення площ для F1P обчислювали з використанням  $^{13}\text{C}_6$ -фруктозо-6-фосфату як внутрішній стандарт.

Сполуки Прикладів 1-36 були випробувані по суті так, як описано вище:

Таблиця 6

| Номер Прикладу | hКНК-С IC <sub>50</sub> (нМ) | hКНК-А IC <sub>50</sub> (нМ) |
|----------------|------------------------------|------------------------------|
| 1              | 20,7±3,88 (n=4)              | 24,2±2,9 (n=4)               |
| 2              | 134±43,1 (n=7)               | 98,2±25,0 (n=7)              |
| 3              | 41,9±6,77 (n=3)              | 45,4±29,5 (n=4)              |
| 4              | 14,4±1,12 (n=3)              | 11,4±4,34 (n=4)              |
| 5              | 57,0±32,6 (n=5)              | 37,7±19,9 (n=5)              |
| 6              | 25,7±5,14 (n=2)              | 15,4±5,05 (n=3)              |
| 7              | 18,1±4,85 (n=2)              | 6,02±2,27 (n=3)              |
| 8              | 56,1±62,5 (n=3)              | 25,2±15,7 (n=3)              |
| 9              | 6,26 (n=1)                   | 3,58 (n=1)                   |
| 10             | 418±503 (n=3)                | 246±248 (n=3)                |
| 11             | 8,03 (n=1)                   | 5,23 (n=1)                   |
| 12             | 3,87±0,391 (n=4)             | 3,65±0,817 (n=4)             |
| 13             | 15,5±20,4 (n=3)              | 7,69±7,97 (n=3)              |
| 14             | 15,9±4,37 (n=2)              | 19,1±2,98 (n=3)              |
| 15             | 27,2±8,60 (n=2)              | 26,7±3,66 (n=3)              |
| 16             | 28,0±17,3 (n=2)              | 30,0±5,09 (n=3)              |
| 17             | 16,1±7,96 (n=4)              | 13,2±12,7 (n=4)              |
| 18             | 59,2±67,8 (n=3)              | 35,6±32,4 (n=3)              |
| 19             | 54,3 (n=1)                   | 29,2 (n=1)                   |
| 20             | 150±243 (n=3)                | 81,8±92,6 (n=3)              |
| 21             | 55,2±28,1 (n=3)              | 39,2±13,6 (n=3)              |
| 22             | 61,3±57,5 (n=3)              | 33,7±17,8 (n=3)              |
| 23             | 41,6±47,1 (n=3)              | 24,9±15,3 (n=3)              |

Таблиця 6

| Номер Прикладу | hКНК-С IC <sub>50</sub> (нМ) | hКНК-А IC <sub>50</sub> (нМ) |
|----------------|------------------------------|------------------------------|
| 24             | 7,91 (n=1)                   | 7,29 (n=1)                   |
| 24a            | 6,06 (n=1)                   | 9,99 (n=1)                   |
| 24b            | 4,89 (n=1)                   | 6,75 (n=1)                   |
| 25             | 13,6±7,2 (n=4)               | 16,9±9,7(n=4)                |
| 26             | 28,4 (n=1)                   | 22,2 (n=1)                   |
| 27             | 9,21 (n=1)                   | 4,63 (n=1)                   |
| 28             | 68,0 (n=1)                   | 51,0 (n=1)                   |
| 29             | 38,6 (n=1)                   | 103 (n=1)                    |
| 30             | 46,3 (n=1)                   | 57,8 (n=1)                   |
| 31             | 34,7 (n=1)                   | 70,5 (n=1)                   |
| 32             | 13,3 (n=1)                   | 41,5 (n=1)                   |
| 33             | 4,90±1,31 (n=2)              | 3,63±1,13 (n=3)              |
| 34             | 3,71±0,178 (n=2)             | 5,41±6,13 (n=3)              |
| 35             | 2,63 (n=1)                   | 1,59 (n=1)                   |
| 36             | 10,0 (n=1)                   | 3,98 (n=1)                   |

Дані, виражені як середнє значення ІБЕМ (середня квадратична помилка середнього) (n).

Результати, відображені в наведеній вище Таблиці 6, демонструють, що сполуки Прикладів 1-36 інгібують ферментативну активність як КНК-С, так і КНК-А.

#### 5 Дослідження на клітинну активність КНК

Активність можна визначити із застосуванням клітинного дослідження на інгібування перетворення фруктози на F1P клітинною КНК. Клітини печінки HepG2 висівали на 96-лункові планшети для культивування культури клітин у середовищі для вирощування [Dulbecco's Modified Eagle's medium (модифіковане за способом Дульбекко середовище Ігла) (DMEM) з високим вмістом глюкози, 10 % термоінактивованої фетальної бичачої сироватки (HI FBS), їх пеніциліну/стрептоміцину], і залишали для прикріплення на ніч в інкубаторі при температурі 37 °C. Середовище для росту промивали, і замінювали на середовище для дослідження, яке складалося із середовища Gibco OptiMEM 1 зі зменшеним вмістом сироватки, 0,1 % казеїну, 8,33 мМ В-фруктози-<sup>13</sup>C<sub>6</sub>, і концентрації сполук становили від 100 мкМ до 0,0051 мкМ (10-точкова крива концентрації). Планшети інкубували при 37 °C протягом 3 год., після чого середовище для дослідження з клітинних лунок аспірували. Потім до клітин додавали стоп-розчин, який складався з 80 % MeOH, 2 мМ ацетату амонію та 50 нг/мл фруктозо-6-фосфату-<sup>13</sup>C<sub>6</sub>. Планшети зберігали при -20 °C до проведення дослідження RapidFire MS (описаного вище).

20 Сполуки Прикладів 1-36 були випробувані по суті так, як описано вище:

Таблиця 7

| Номер Прикладу | HepG2 IC <sub>50</sub> |
|----------------|------------------------|
| 1              | 41,1±8,13 (n=3)        |
| 2              | 98,4±8,69 (n=3)        |
| 3              | 40,2±10,9 (n=4)        |
| 4              | 16,8±4,97(n=4)         |
| 5              | 83,6±8,16 (n=3)        |
| 6              | 22,9±5,15 (n=3)        |
| 7              | 8,06±1,41 (n=3)        |
| 8              | 20,4±8,09 (n=3)        |
| 9              | 15,0 (n=1)             |
| 10             | 118±24,2 (n=3)         |
| 11             | 48,4 (n=1)             |
| 12             | 5,36±0,0912 (n=3)      |
| 13             | 26,2±4,30 (n=3)        |
| 14             | 34,9±8,26 (n=3)        |
| 15             | 52,7±3,08 (n=3)        |
| 16             | 73,2±14,9 (n=3)        |
| 17             | 1,66±0,435 (n=3)       |

Таблиця 7

| Номер Прикладу | НерG2 IC <sub>50</sub> |
|----------------|------------------------|
| 18             | 16,3±1,84 (n=3)        |
| 19             | 95,9 (n=1)             |
| 20             | 35,7±3,47 (n=3)        |
| 21             | 102±5,47(n=3)          |
| 22             | 109±9,69 (n=3)         |
| 23             | 76,2±7,07 (n=3)        |
| 24             | 27,0 (n=1)             |
| 24a            | 18,2 (n=1)             |
| 24b            | 27,2 (n=1)             |
| 25             | 33,5±9,07 (n=3)        |
| 26             | 81,6 (n=1)             |
| 27             | 6,93 (n=1)             |
| 28             | 144 (n=1)              |
| 29             | 145 (n=1)              |
| 30             | 143 (n=1)              |
| 31             | 119(n=1)               |
| 32             | 62,9 (n=1)             |
| 33             | 6,13±0,528 (n=3)       |
| 34             | 2,93±0,156 (n=3)       |
| 35             | 6,41 (n=1)             |
| 36             | 13,4 (n=1)             |

Дані виражені як середнє значення ±SEM (n).

Результати, відображені в наведеній вище Таблиці 6, демонстрували, що сполуки Прикладів 1-36 інгібували метаболізм фруктози до F1P в клітинах НерG2.

- 5      Метод рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (LC-MS/MS) для фармакокінетичних досліджень: Зразки екстрагували із застосуванням осадження білка шляхом додавання 180 мкл MeOH:ACN (1:1, у об'ємному відношенні), що містив внутрішній стандарт, до 50 мкл плазми. Потім зразки розбавляли MeOH:вода (1:1, у об'ємному відношенні) з метою одержання концентрації в межах стандартної кривої. Розведені зразки досліджували із
- 10      застосуванням LC-MS/MS з використанням потрібного квадрупольного мас-спектрометра Sciex API 4000 (Applied Biosystems/MDS; Foster City, штат Каліфорнія), спорядженого інтерфейсом TurbolonSpray, який працює в режимі позитивних іонів. Досліджувані речовини розділяли хроматографічним шляхом із застосуванням колонки ECHELON C18, 4 мкм, 20×2,1 мм. Умови рідинного хроматографування: вода/1 М бікарбонату амонію (2000:10, у об'ємному відношенні)
- 15      (Мобільна фаза А) і MeOH/1 М розчин бікарбонату амонію (2000:10, у об'ємному відношенні) (Мобільна фаза В).

Фармакокінетика у пацюків лінії Sprague Dawley

- 20      Фармакокінетичні властивості сполук Прикладу 1 та Прикладу 2 in vivo продемонстровані із застосуванням пацюків лінії Sprague Dawley (натщесерце; n=3/доза). Сполуку вводили одноразово пероральним (PO; 2 мг/кг або 3 мг/кг; об'єм 10 мл/кг) або внутрішньовенним (IV; 1 мг/кг; об'єм 1 мл/кг) шляхом у носії. Кров відбирали у кожної тварини в декількох часових точках від 0 год. до 48 год. після введення дози. Концентрації сполук Прикладу 1 і Прикладу 2 в плазмі визначали методом LC-MS/MS, як описано вище.

- 25      Для сполуки Прикладу 1 середній період напіввиведення становить 12,9 год., а біодоступність становить 83 %, як визначено шляхом перорального введення доз тоді як при внутрішньовенному введенні середній період напіввиведення становить 12,8 год., а середній кліренс становить 5,86 мл/хв/кг. Для сполуки Прикладу 2 середній період напіввиведення становив 5,12 год., а біодоступність становить 95 %, як визначено шляхом перорального введення доз, тоді як при внутрішньовенному введенні середній період напіввиведення становив 4,29 год., а середній кліренс становив 56,4 мл/хв/кг. Ці дані показали, що сполуки
- 30      Прикладу 1 і Прикладу 2 мають різні рівні кліренсу, але обидві мають високу пероральну біодоступність і тривале виведення, що підтверджується адекватним середнім періодом напіввиведення.

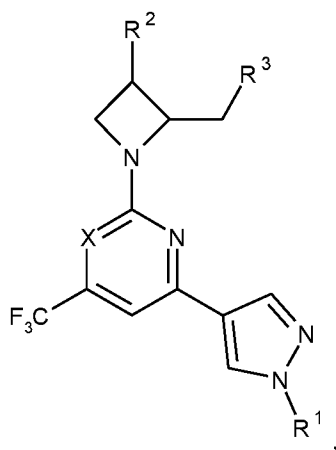
## Фармакокінетика у собак

Фармакокінетичні властивості сполук Прикладу 1 і Прикладу 2 *in vivo* продемонстровано із застосуванням собак породи коротконогий гончак (нагодовані,  $n=3$ ). Сполуку вводили одноразовою пероральною (PO; 2 мг/кг або 3 мг/кг; об'ємом 2 мл/кг) або внутрішньовенною (IV; 1 мг/кг; об'ємом 1 мл/кг) дозою в розчиннику. Кров відбирали у кожної тварини в декількох часових точках від 0 год. до 72 год. після введення дози. Концентрації сполук Прикладу 1 і Прикладу 2 в плазмі визначали методом LC-MS/MS, як описано вище.

Для сполуки Прикладу 1 середній період напіввиведення становив 36,6 год., і біодоступність становив 87 %, як визначено шляхом перорального введення доз, тоді як при внутрішньовенному введенні середній період напіввиведення становив 28 год., а середній кліренс становив 3,41 мл/хв/кг. Для сполуки Прикладу 2 середній період напіввиведення становив 9,79 год., і біодоступність становив ~100 %, як визначено шляхом перорального введення доз, тоді як при внутрішньовенному введенні середній період напіввиведення становив 10,3 год., і середній кліренс становив 19,6 мл/хв/кг. Ці дані показують, що сполуки Прикладу 1 і Прикладу 2 мають різні рівні кліренсу, але обидві мають високу пероральну біодоступність і тривале виведення, що підтверджується адекватним середнім періодом напіввиведення.

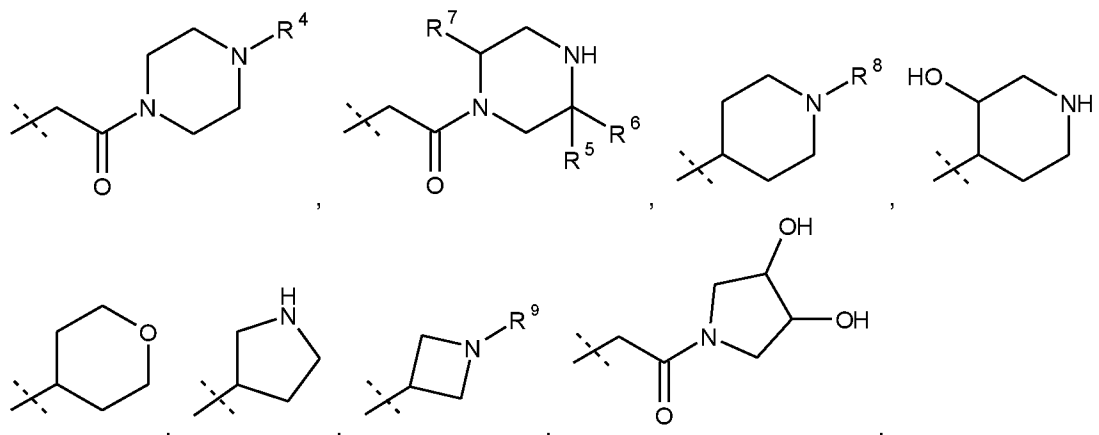
## ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

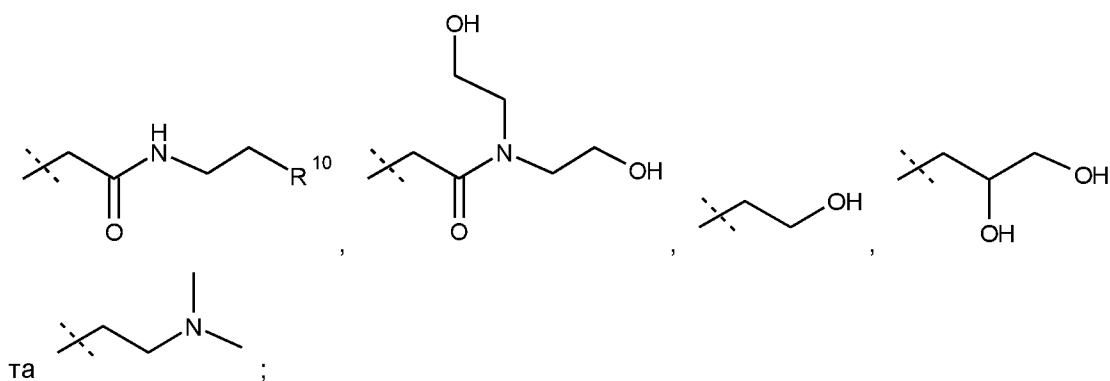
## 1. Сполука Формули:



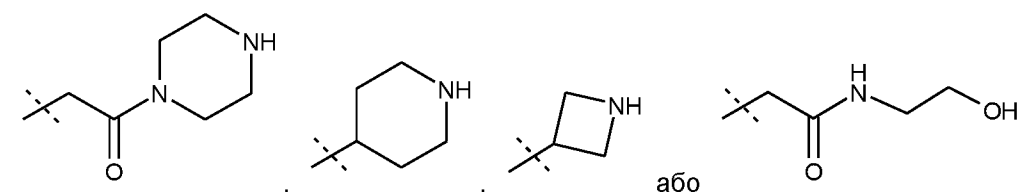
де

X являє собою N або C, заміщений CN;  
R<sup>1</sup> вибраний з: H,

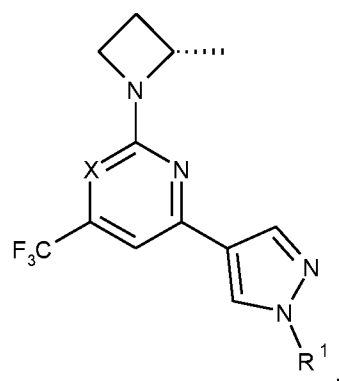




обидва  $R^2$  та  $R^3$  являють собою Н або один являє собою Н, а інший являє собою ОН;  
 $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^9$ , незалежно один від іншого, являють собою Н або  $\text{CH}_3$ ;  
 $R^8$  являє собою Н,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$  або  $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ ; та  
 $R^{10}$  являє собою ОН або  $\text{NH}_2$ ;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 2. Сполука за п. 1, де  $R^1$  вибраний з:

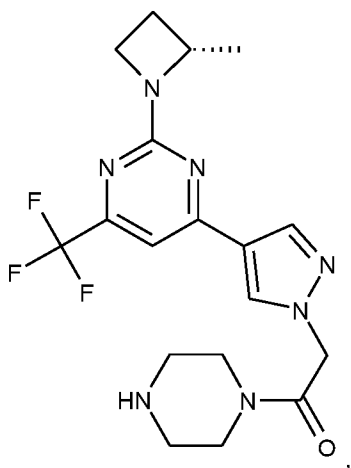


або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 3. Сполука за п. 1 або 2, де згадана сполука являє собою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де X являє собою N, або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де X являє собою C, заміщений CN, або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 6. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де згадана сполука являє собою:





або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 6, яка є сукцинатною сіллю.

5 8. Спосіб лікування цукрового діабету 2 типу у пацієнта, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятної солі.

9. Спосіб лікування серцевої недостатності у пацієнта, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятної солі.

10 10. Спосіб лікування діабетичної хвороби нирок у пацієнта, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятної солі.

11. Спосіб лікування неалкогольного стеатогепатиту у пацієнта, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятної солі.

12. Спосіб лікування хронічної хвороби нирок у пацієнта, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятної солі.

20 13. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-7 для застосування в терапії.

14. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-7 для застосування в лікуванні цукрового діабету 2 типу.

25 15. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-7 для застосування в лікуванні серцевої недостатності.

16. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-7 для застосування в лікуванні діабетичної хвороби нирок.

17. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-7 для застосування в лікуванні неалкогольного стеатогепатиту.

30 18. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-7 для застосування в лікуванні хронічної хвороби нирок.

19. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пп. 1-7 з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або наповнювачами.

35 20. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає змішування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пп. 1-7 з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або наповнювачами.