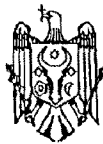




MD/EP 3472153 T2 2022.03.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3472153 (13) T2

(51) Int. Cl: C07D 403/12 (2006.01.01)

C07D 401/14 (2006.01.01)

C07D 405/14 (2006.01.01)

C07D 413/14 (2006.01.01)

C07D 403/14 (2006.01.01)

C07D 409/14 (2006.01.01)

C07D 417/14 (2006.01.01)

C07D 487/04 (2006.01.01)

C07D 491/20 (2006.01.01)

C07D 498/04 (2006.01.01)

A61K 31/506 (2006.01.01)

A61K 31/5365 (2006.01.01)

A61K 31/519 (2006.01.01)

A61K 31/5377 (2006.01.01)

A61P 25/00 (2006.01.01)

A61P 25/16 (2006.01.01)

A61P 25/28 (2006.01.01)

A61P 25/14 (2006.01.01)

A61P 35/00 (2006.01.01)

A61P 29/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2019 0504

(22) Data de depozit: 2017.06.15

(96) Numărul cererii și data de depozit a
cererii de brevet european:

17733306.9, 2017.06.15

(97) Numărul de publicare și data publicării
de către OEB a cererii de brevet
european: 3472153, 2019.04.24

(31) Numărul cererii prioritare:

201662350876 P; 201662417151 P;

201762476581 P; 201762510711 P

(32) Data de depozit a cererii prioritare:

2016.06.16; 2016.11.03; 2017.03.24;

2017.05.24

(33) Țara cererii prioritare: US; US; US; US

(49) Data publicării traducerii fasciculului de
brevet european validat: BOPI nr. 03/2022,
2022.03.31

(80) Data publicării mențiunii acordării de
către OEB: EPB nr. 38/2021, 2021.09.22

(82) Data publicării solicitării de validare a
brevetului european: BOPI nr. 06/2019,
2019.06.30

(71) Solicitant: DENALI THERAPEUTICS INC., US

(72) Inventatori: ESTRADA Anthony A., US; FENG Jianwen A., US; LYSSIKATOS Joseph P.,
US; SWEENEY Zachary K., US; DE VICENTE FIDALGO Javier, US

(73) Titular: DENALI THERAPEUTICS INC., US

(74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru

(54) Pirimidin-2-ilamino-1H-pirazoli în calitate de inhibitori LRRK2 pentru
utilizare în tratamentul tulburărilor neurodegenerative

MD/EP 3472153 T2 2022.03.31

(57) Rezumat:

1
Prezenta divulgare se referă în general la inhibitori LRRK2, sau la o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, promedicament, tautomer, stereoizomer, sau la un amestec de

2
de stereoizomeri al acestora, și metode de fabricare și utilizare a acestora.
Revendicări: 20

(54) Pyrimidin-2-ylamino-1H-pyrazols as LRRK2 inhibitors for use in the treatment of neurodegenerative disorders

(57) Abstract:

1
The present disclosure relates generally to LRRK2 inhibitors, or a pharmaceutically acceptable salt, deuterated analog, prodrug, tautomer, stereoisomer, or mixture of

2
stereoisomers thereof, and methods of making and using thereof. (Formula (I))
Claims: 20

Descriere:

(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)

DOMENIU

Prezenta divulgare se referă în general la noi pirimidine substituite cu heteroaril și utilizarea lor ca agenți terapeutici, de exemplu, ca inhibitori de LRRK2.

FUNDAL

WO2012062783 se referă la compuși sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, precum și la metode de realizare a compușilor și utilizarea compușilor pentru tratamentul bolilor asociate cu receptorul LRRK2, cum ar fi boala Parkinson.

Bolile neurodegenerative, cum ar fi boala Parkinson, scleroza laterală amiotrofică (ALS), boala Alzheimer, demența cu corpi Lewy, și boala Huntington afectează milioane de oameni. Boala Parkinson este o tulburare cronică, progresivă a sistemului motor caracterizată prin degenerarea selectivă și moartea celulei neuronilor dopaminergici din regiunea substanțial nigra a creierului. Acest lucru lasă pacienții cu abilitatea alterată de a direcționa și controla mișcările lor. Cauza bolii a fost în general considerată ca fiind sporadică și necunoscută, dar în ultimii 15 ani s-au făcut avansări semnificative în înțelegere.

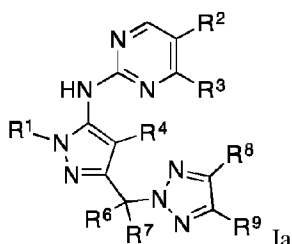
Bazele genetice pentru boală și mecanismele patogene asociate au condus la explorarea genei care codifică repetarea bogată în leucină a proteinei kinază 2 (LRRK2) și asocierea sa cu boala Parkinson ereditară (Paisan-Ruiz și colab., Neuron, Vol. 44(4), 2004, 601-607). LRRK2 este un membru al familiei de proteine ROCO și partajează cinci domenii conservate cu toți ceilalți membri ai familiei. Multe mutații eronate la gena LRRK2 au fost legate de boala Parkinson dominantă autosomală în studiile familiale (Trinh și Farrar, Nature Reviews în Neurology, Vol. 9, 2013, 445-454; Paisan-Ruiz și colab., J. Parkinson's Disease, Vol. 3, 2013, 85-103). Cea mai comună mutație patogenă, G2019S, are loc în domeniul kinazic puternic conservat al LRRK2 (Vezi Gilks și colab., Lancet, Vol 365, 2005, 415-416). Studiile *in vitro* au indicat că mutațiile asociate cu boala Parkinson conduc la o activitate LRRK2 crescută și la o rată scăzută de hidroliză GTP (Guo și colab., Experimental Cell Research, Vol. 313(16), 2007, 3658-3670). Această dovadă sugerează că kinaza și activitățile GTPazei de LRRK2 sunt importante pentru patogeneza și domeniul kinazic LRRK2 poate regla funcționarea globală a LRRK2 (vezi Cookson, Nat. Rev. Neurosci., Vol. 11, 2010, 791-797).

În timp ce s-au înregistrat progrese în acest domeniu, rămâne o necesitate de inhibitori îmbunătățiți ai receptorului LRRK2 care sunt utili pentru tratamentul diferitelor boli neurodegenerative, cum ar fi boala Parkinson, boala Alzheimer și scleroza laterală amiotrofică.

DESCRIERE

Sunt furnizați aici compuși care sunt utili ca inhibitori de LRRK2. Divulgarea furnizează de asemenea compoziții, incluzând compoziții farmaceutice, truse care includ compușii, și metode de utilizare (sau administrare) și fabricare a compușilor. Divulgarea mai furnizează compuși sau compoziții ale acestora pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli, tulburări, sau afecțiuni care este mediată, cel puțin parțial, de LRRK2. Mai mult, divulgarea furnizează utilizarea compușilor sau compozițiilor acestora în fabricarea unui medicament pentru tratamentul unei boli, tulburări, sau afecțiuni care este mediată, cel puțin parțial, de LRRK2.

Invenția furnizează un compus cu formula Ia:



sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri al acestuia, în care:

R¹ este cicloalchil substituit opțional sau alchil C₁₋₆ substituit opțional cu halo;

R² este halo, ciano, alchil C₁₋₆ substituit opțional, alchenil C₁₋₆ substituit opțional, alchil C₁₋₆ substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, alcoxi C₁₋₆ substituit opțional, cicloalcoxi substituit opțional, alciltio C₁₋₆ substituit opțional, alchilsulfonil C₁₋₆ substituit opțional, -C(O)R¹⁰, sau -C(O)N(R¹¹)(R¹²);

R³ este alcoxi C₁₋₆ substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, cicloalcoxi substituit opțional, alciltio C₁₋₆ substituit opțional, alchilsulfonil C₁₋₆ substituit opțional, sau -N(R¹¹)(R¹²);

R⁴ este hidrogen sau halo;

R^6 și R^7 sunt fiecare în mod independent hidrogen sau alchil C_{1-6} substituit opțional cu halo;

R^8 și R^9 sunt fiecare în mod independent hidrogen, ciano, halo, alchil C_{1-6} substituit opțional, alcoxi C_{1-6} substituit opțional, sau heteroaril substituit opțional;

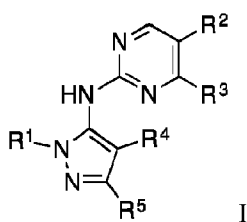
fiecare R^{10} este în mod independent alchil C_{1-6} substituit opțional sau alcoxi C_{1-6} substituit opțional; și

- 5 R^{11} și R^{12} sunt fiecare în mod independent hidrogen, alchil C_{1-6} substituit opțional, sau cicloalchil substituit opțional;

în care substituentul opțional este selectat dintre alchil, alchenil, alchinil, alcoxi, alchiltio, acil, amido, amino, amidino, aril, aralchil, azido, carbamoil, carboxil, carboxil ester, ciano, cicloalchil, cicloalchilalchil, guanadino, halo, haloalchil, haloalcoxi, hidroxi, hidroxi, heteroalchil, heteroaril, heteroarilalchil, heterocicil, heterocicilalchil, hidrazină, hidrazonă, imino, imido, hidroxi, oxo, oximă, nitro, sulfonyl, sulfinil, alchilsulfonyl, alchilsulfinil, tiocianat, acid sulfinic, acid sulfonic, sulfonamido, tiol, tioxo, N-oxid, sau $-\text{Si}(\text{R}^y)_3$ în care fiecare R^y este în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, heteroalchil, cicloalchil, aril, heteroaril, sau heterocicil.

Este de asemenea divulgat un compus cu formula I:

15



sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri al acestuia, în care:

- 20 R^1 este cicloalchil substituit opțional sau, când R^5 este $-\text{CR}^{5a}\text{R}^6\text{R}^7$ unde R^{5a} este substituit opțional cu triazol-2-il, R^1 este cicloalchil substituit opțional sau alchil C_{1-6} substituit opțional cu halo;

R^2 este halo, ciano, alchil C_{1-6} substituit opțional, alchenil C_{1-6} substituit opțional, alchinil C_{1-6} substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, alcoxi C_{1-6} substituit opțional, cicloalcoxi substituit opțional, alchiltio C_{1-6} substituit opțional, alchilsulfonyl C_{1-6} substituit opțional, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, sau $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$;

- 25 R^3 este alcoxi C_{1-6} substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, cicloalcoxi substituit opțional, alchiltio C_{1-6} substituit opțional, alchilsulfonyl C_{1-6} substituit opțional, sau $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$;

R^4 este hidrogen sau halo;

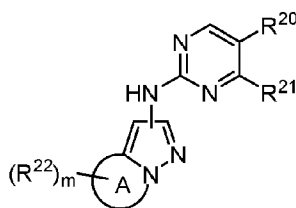
R^5 este hidrogen, halo, ciano, alchil C_{1-6} substituit opțional, alchenil C_{1-6} substituit opțional, alchinil C_{1-6} substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, heterocicil substituit opțional, heteroaril substituit opțional, alchiltio C_{1-6} substituit opțional, alchilsulfonyl C_{1-6} substituit opțional, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, sau $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$;

- 30 R^6 și R^7 sunt fiecare în mod independent H sau alchil C_{1-6} substituit opțional;

fiecare R^{10} este în mod independent alchil C_{1-6} substituit opțional sau alcoxi C_{1-6} substituit opțional; și

- 35 R^{11} și R^{12} sunt fiecare în mod independent hidrogen, alchil C_{1-6} substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, sau R^{11} și R^{12} împreună formează o grupare heterocicil substituită opțional.

Este de asemenea divulgat un compus cu formula II:



- 40 sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri al acestuia, în care:

R^{20} este halo, ciano, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalchil, cicloalcoxi, cicloalchilalchil, cicloalchilalcoxi, sau $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$;

R^{21} este cicloalchil substituit opțional, heteroaril, alcoxi C_{1-6} , alchil $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$, sau $-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$;

- 45 m este 0, 1, 2, 3, sau 4;

fiecare R^{22} este în mod independent halo, ciano, alchil C_{1-6} alchil, haloalchil C_{1-6} , hidroxi, hidroxi, alcoxialchil C_{1-6} , cianialchil C_{1-6} , aminoalchil C_{1-6} , alchilsulfonyl C_{1-6} , alchilsulfonyl alchil C_{1-6} , cicloalchil, cianocicloalchil, cicloalchilalchil, heterocicil, heterocicilalchil, alchilheterocicilalchil, aril, arilalchil, heteroaril, heteroarilalchil, alchilheteroarilalchil, heteroarilcicloalchil, alchilheteroarilcicloalchil, amido,

amidoalchil, sau $-C(O)R^{26}$, în care fiecare alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , hidroxi alchil C_{1-6} , alcoxi alchil C_{1-6} , cianoalchil C_{1-6} , aminoalchil C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilsulfonilalchil C_{1-6} , cicloalchil, cianocicloalchil, cicloalchilalchil, heterocicil, heterocicilalchil, alchilheterocicilalchil, aril, arilalchil, heteroaril, heteroarilalchil, alchilheteroarilalchil, heteroarilcicloalchil, și alchilheteroarilcicloalchil este substituit

5 opțional; sau

doi R^{22} împreună cu atomul la care ei sunt atașați formează un cicloalchil sau heterocicil, în care fiecare cicloalchil și heterocicil este substituit opțional;

R^{23} este alchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-N(R^{27})_2$, sau heterocicil, în care fiecare alchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} și heterocicil este substituit opțional;

10 R^{24} și R^{25} sunt fiecare în mod independent hidrogen sau alchil C_{1-6} substituit opțional; sau

R^{24} și R^{25} împreună cu atomul la care ei sunt atașați formează un heterocicil substituit opțional;

R^{26} este alchil C_{1-6} sau heterocicil, în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , și heterocicil este în mod independent substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintre halo, ciano, hidroxi, alcoxi C_{1-6} , și alchilsulfonil C_{1-6} ;

15 fiecare R^{27} este în mod independent H sau alchil C_{1-6} substituit opțional;

și A este un heterocicil sau inel heteroaril fuzionat la pirazol.

În unele realizări, compusul invenției este în Tabelul 1B sau 2B, sau este o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, tautomer, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri al acestora.

20 Într-o altă realizare, este furnizată o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus al invenției prezentat în Tabelul 1B sau 2B, sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, tautomer, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri al acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic, diluant, sau excipient.

25 Într-o altă realizare, este furnizată o metodă pentru tratarea unei boli sau afecțiuni mediate, cel puțin parțial, de LRRK2, metoda cuprinzând administrarea unei cantități eficiente a compoziției farmaceutice cuprinzând un compus al invenției prezentate în Tabelul 1B, sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, tautomer, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri al acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic, diluant, sau excipient, la un subiect care are nevoie de aceasta.

30 Într-o altă realizare, este furnizată o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus al invenției prezentat în Tabelul 1B, sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, tautomer, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri al acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic, diluant, sau excipient.

35 Într-o altă realizare, este furnizată o metodă pentru tratarea unei boli sau afecțiuni mediate, cel puțin parțial, de LRRK2, metoda cuprinzând administrarea unei cantități eficiente a compoziției farmaceutice cuprinzând un compus al invenției prezentat în Tabelul 1B, sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, tautomer, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri al acestora, și un purtător acceptabil farmaceutic, diluant, sau excipient, la un subiect care are nevoie de aceasta. Într-o altă realizare, este furnizată o metodă pentru tratarea unei boli sau afecțiuni mediate, cel puțin parțial, de LRRK2, metoda cuprinzând administrarea unei cantități eficiente a compoziției farmaceutice cuprinzând un compus al invenției prezentat în Tabelul 1B sau 2B, sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, tautomer, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri al acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic, diluant, sau excipient, la un subiect care are nevoie de aceasta.

40 Descrierea de aici prezintă exemple de realizări ale prezentei tehnologii. Ar trebui să se recunoască, totuși, că o astfel de descriere nu intenționează să limiteze domeniul prezentei divulgări ci este furnizată în schimb ca o descriere a exemplurilor din realizări.

1. Definiții

45 Așa cum s-a utilizat în prezenta descriere, următoarele cuvinte, fraze și simboluri intenționează să aibă în general înțelesurile cum s-au stabilit mai jos, exceptând măsura în care contextul în care ele sunt utilizate indică altfel.

50 O linie („-“) care nu este între două litere sau simboluri este utilizată pentru a indica un punct de atașare pentru un substituent. De exemplu, $-C(O)NH_2$ este atașat prin atomul de carbon. O linie în fața sau la sfârșitul unei grupări chimice este o chestiune de conveniență; grupările chimice pot fi reprezentate cu sau fără una sau mai multe linii fără a-și pierde înțelesul lor obișnuit. O linie șerpuită sau o linie întreruptă trasează printr-o linie într-o structură indică un punct specificat de atașare al unei grupări. În afară de cazul când este necesară chimic sau structural, nu este indicată sau implicată nici o direcționalitate sau stereochimie de ordinea în care o grupare chimică este scrisă sau denumită.

55 Prefixul „ C_{u-v} ” indică faptul că următoarea grupare are de la u la v atomi de carbon. De exemplu, „alchil C_{1-6} ” indică faptul că gruparea alchil are de la 1 până la 6 atomi de carbon.

60 Referința la „aproximativ” o valoare sau parametru aici, include (și descrie) realizări care sunt direcționate spre acea valoare sau parametru per se. În anumite realizări, termenul „aproximativ” include cantitatea indicată $\pm 10\%$. În alte realizări, termenul „aproximativ” include cantitatea indicată $\pm 5\%$. În anumite alte realizări, termenul „aproximativ” include cantitatea indicată $\pm 1\%$. De asemenea, termenul „aproximativ X” include descrierea lui „X”. De asemenea, forma la singular „o” și forma articulată

include referiri plurale în afară de cazul când contextul dictează clar altfel. Astfel, de exemplu, referința la „compus” include o multitudine de astfel de compuși și referința la „test” include referința la unul sau mai multe teste și echivalenți ai acestora cunoscute celor calificați în domeniu.

„Alchil” se referă la o catenă de hidrocarbură saturată neramificată sau ramificată. Așa cum s-a utilizat în acest document, alchil are 1 până la 20 atomi de carbon (adică, alchil C₁₋₂₀), 1 până la 8 atomi de carbon (adică, alchil C₁₋₈), 1 până la 6 atomi de carbon (adică, alchil C₁₋₆) sau 1 până la 4 atomi de carbon (adică, alchil C₁₋₄). Exemplele de grupări alchil includ metil, etil, propil, izopropil, n-butil, sec-butil, izo-butil, terț-butil, pentil, 2-pentil, izopentil, neopentil, hexil, 2-hexil, 3-hexil și 3-metilpentil. Când un reziduu alchil având un număr specific de atomi de carbon este denumit prin denumirea chimică sau identificat prin formula moleculară, toți izomerii poziționali având acel număr de atomi de carbon pot fi cuprinși; astfel, de exemplu, „butil” include n-butil (adică -(CH₂)₃CH₃), sec-butil (adică -CH(CH₃)CH₂CH₃), izobutil (adică -CH₂CH(CH₃)₂) și terț-butil (adică -C(CH₃)₃); și „propil” include n-propil (adică -(CH₂)₂CH₃) și izopropil (adică -CH(CH₃)₂).

Pot fi utilizate anumite denumiri chimice alternative utilizate în mod obișnuit. De exemplu, o grupare divalentă cum ar fi o grupare divalentă „alchil”, o grupare divalentă „aril”, etc., pot fi de asemenea referite ca o grupare „alchilen” sau ca o grupare „alchilenil”, o grupare „arilen” sau respectiv o grupare „arilenil”. De asemenea, în afară de cazul când nu s-a indicat explicit altfel, unde combinațiile de grupări sunt referite aici ca un radical, de exemplu arilalchil sau aralchil, ultima grupare menționată conține atomul prin care radicalul este atașat la restul moleculei.

„Alchenil” se referă la o grupare alchil conținând cel puțin o legătură dublă carbon-carbon și având de la 2 până la 20 atomi de carbon (adică, alchenil C₂₋₂₀), 2 până la 8 atomi de carbon (adică, alchenil C₂₋₈), 2 până la 6 atomi de carbon (adică, alchenil C₂₋₆) sau 2 până la 4 atomi de carbon (adică, alchenil C₂₋₄). Exemplele de grupări alchenil includ etenil, propenil, butadienil (incluzând 1,2-butadienil și 1,3-butadienil).

„Alchinil” se referă la o grupare alchil conținând cel puțin o legătură triplă carbon-carbon și având de la 2 până la 20 atomi de carbon (adică, alchinil C₂₋₂₀), 2 până la 8 atomi de carbon (adică, alchinil C₂₋₈), 2 până la 6 atomi de carbon (adică, alchinil C₂₋₆) sau 2 până la 4 atomi de carbon (adică, alchinil C₂₋₄). Termenul „alchinil” include de asemenea acele grupuri având o legătură triplă și o legătură dublă.

„Alcoxi” se referă la gruparea „alchil-O-”. Exemplele de grupări alcoxi includ metoxi, etoxi, n-propoxi, izo-propoxi, n-butoxi, terț-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi și 1,2-dimetilbutoxi.

„Alcoxialchil” se referă la gruparea „alchil-O-alchil”.

„Alchiltio” se referă la gruparea „alchil-S-”.

„Alchilsulfonil” se referă la gruparea „alchil-S(O)-”.

„Alchilsulfonil” se referă la gruparea „alchil-S(O)₂-”.

„Alchilsulfonilalchil” se referă la -alchil-S(O)₂-alchil.

„Acil” se referă la o grupare -C(O)R^y, în care R^y este hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterocicil, aril, heteroalchil, sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici. Exemplele de acil includ formil, acetil, ciclohexilcarbonil, ciclohexilmetil-carbonil și benzoil.

„Amido” se referă la ambele, gruparea „C-amido” care se referă la gruparea -C(O)NR^yR^z și la gruparea „N-amido” care se referă la gruparea -NR^yC(O)R^z, în care R^y și R^z sunt în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterocicil, aril, heteroalchil, sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici, sau R^y și R^z sunt luate împreună pentru a forma un cicloalchil sau heterocicil; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici.

„Amidoalchil” se referă la o grupare alchil cum s-a definit mai sus, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu o grupare amido.

„Amino” se referă la gruparea -NR^yR^z în care R^y și R^z sunt în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterocicil, aril, heteroalchil, sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici.

„Aminoalchil” se referă la gruparea „-alchil-NR^yR^z”, în care R^y și R^z sunt în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterocicil, aril, heteroalchil, sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici.

„Amidino” se referă la -C(NR^y)(NR^z)₂, în care R^y și R^z sunt în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterocicil, aril, heteroalchil, sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici.

„Aril” se referă la o grupare carbociclică aromatică având un singur inel (de exemplu monociclic) sau multiple inele (de exemplu biciclic sau triciclic) incluzând sisteme fuzionate. Așa cum s-a utilizat în acest document, aril are 6 până la 20 atomi în inel de carbon (adică, aril C₆₋₂₀), 6 până la 12 atom de carboni în inel (adică, aril C₆₋₁₂), sau 6 până la 10 atom de carboni în inel (adică, aril C₆₋₁₀ aril). Exemplele de grupări aril includ fenil, naftil, fluorenil și antril. Aril, totuși, nu cuprinde sau nu se

suprapune în nici un fel cu heteroarilul definit mai jos. Dacă una sau mai multe grupări aril sunt fuzionate cu un heteroaril, sistemul inelar rezultat este heteroaril. Dacă una sau mai multe grupări aril sunt fuzionate cu un heterociclic, sistemul inelar rezultat este heterociclic.

„Aralchil” sau „aralchil” se referă la gruparea „aril-alchil”.

„Carbamoil” se referă la ambele, gruparea „O-carbamoil” care se referă la gruparea $-O-C(O)NR^yR^z$ și o grupare „N-carbamoil” care se referă la gruparea $-NR^yC(O)OR^z$, în care R^y și R^z sunt în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclic, aril, heteroalchil, sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici.

„Carboxil ester” sau „ester” se referă la ambele $-OC(O)R^x$ și $-C(O)OR^x$, în care R^x este alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclic, aril, heteroalchil, sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici.

„Cianoalchil” se referă la o grupare alchil cum s-a definit mai sus, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu o grupare ciano.

„Cicloalchil” se referă la o grupare alchil ciclică saturată sau parțial nesaturată având un singur inel sau multiple inele incluzând sisteme inelare fuzionate, în punte și spiro. Termenul „cicloalchil” include grupări cicloalchenil (adică gruparea ciclică având cel puțin o legătură dublă) și sisteme inelare fuzionate carbociclice având cel puțin un atom de carbon sp^3 (adică, cel puțin un inel nearomatic). Așa cum s-a utilizat în acest document, cicloalchil are de la 3 până la 20 atomi de carbon în inel (adică, cicloalchil C_{3-20}), 3 până la 12 atomi de carbon în inel (adică, cicloalchil C_{3-12} cicloalchil), 3 până la 10 atomi de carbon în inel (adică, cicloalchil C_{3-10}), 3 până la 8 atomi de carbon în inel (adică, cicloalchil C_{3-8}), sau 3 până la 6 atomi de carbon în inel (adică, cicloalchil C_{3-6}). Grupările monociclice includ, de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil și ciclooctil. Grupările policiclice includ, de exemplu, biciclo[2,2,1]heptanil, biciclo[2,2,2]octanil, adamantil, norbornil, decalinil, 7,7-dimetil-biciclo[2,2,1]heptanil și altele asemenea. În plus, termenul cicloalchil este intenționat să cuprindă orice inel nearomatic care poate fi fuzionat la un inel aril, indiferent de atașarea la restul moleculei. Încă în plus, cicloalchil include de asemenea „spirocicloalchil” când există două poziții pentru substituție pe același atom de carbon, de exemplu spiro[2,5]octanil, spiro[4,5]decanil, sau spiro[5,5]undecanil.

„Cicloalcoxi” se referă la „-O-cicloalchil”.

„Cicloalchilalchil” se referă la gruparea „cicloalchil-alchil”.

„Cicloalchilalcoxi” se referă la „-O-alchil-cicloalchil”.

„Guanidino” se referă la $-NR^yC(=NR^z)(NR^yR^z)$, în care fiecare R^y și R^z sunt în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclic, aril, heteroalchil, sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici.

„Hidrazino” se referă la $-NHNH_2$.

„Imino” se referă la o grupare $-C(NR^y)R^z$, în care R^y și R^z sunt fiecare în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclic, aril, heteroalchil, sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici.

„Imido” se referă la o grupare $-C(O)NR^yC(O)R^z$, în care R^y și R^z sunt fiecare în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclic, aril, heteroalchil, sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici.

„Halogen” sau „halo” se referă la atomi care ocupă grupa VIIA din tabelul periodic, cum ar fi fluoro, cloro, bromo, sau iodo.

„Haloalchil” se referă la o grupare alchil neramificată sau ramificată cum s-a definit mai sus, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu un halogen. De exemplu, unde un reziduu este substituit cu mai mult de un halogen, el poate fi referit prin utilizarea unui prefix corespunzător cu numărul de radicali de halogen atașați. Dihaloalchil și trihaloalchil se referă la alchilul substituit cu două („di”) sau trei („tri”) grupări halo, care pot fi, dar nu sunt în mod necesar, același halogen. Exemplele de haloalchil includ trifluorometil, difluorometil, fluorometil, triclorometil, 2,2,2-trifluoroetil, 1,2-difluoroetil, 3-bromo-2-fluoropropil, 1,2-dibromoetil și altele asemenea.

„Haloalcoxi” se referă la o grupare alcoxi cum s-a definit mai sus, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu un halogen.

„Hidroalchil” se referă la o grupare alchil cum s-a definit mai sus, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu o grupare hidroxi.

„Heteroalchil” se referă la o grupare alchil în care unul sau mai mulți din atomii de carbon (și orice atomi de hidrogen asociați) sunt fiecare în mod independent înlocuiți cu aceeași sau diferite grupări heteroatomice, cu condiția ca punctul de atașare la restul moleculei să fie printr-un atom de carbon. Termenul „heteroalchil” include o catenă saturată neramificată sau ramificată având carbon și heteroatomi. Cu titlu de exemplu, 1, 2, sau 3 atomi de carbon pot fi în mod independent înlocuiți cu aceeași sau diferite grupări heteroatomice. Grupările heteroatomice includ, dar nu sunt limitate la, $-NR^y$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-S(O)$ -, $-S(O)_2$ -, și altele asemenea, în care R^y este hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclic, aril, heteroalchil, sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit

aici. Exemplele de grupări heteroalchil includ eteri (de exemplu, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, etc.), tioeteri (de exemplu, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, etc.), sulfone (de exemplu, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, etc.), și amine (de exemplu, $-\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}^y\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_3$, etc., unde R^y este hidrogen, alchil, alchenil, alchinel, cicloalchil, heterociclic, aril, heteroalchil, sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici). Așa cum s-a utilizat în acest document, heteroalchil include 1 până la 10 atomi de carbon, 1 până la 8 atomi de carbon, sau 1 până la 4 atomi de carbon; și 1 până la 3 heteroatomi, 1 până la 2 heteroatomi, sau 1 heteroatom.

„Heteroaril” se referă la o grupare aromatică având un singur inel, multiple inele sau multiple inele fuzionate, cu unul sau mai mulți heteroatomi din inel selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf. Așa cum s-a utilizat în acest document, heteroaril include 1 până la 20 atomi de carbon în inel (adică, heteroaril C_{1-20}), 3 până la 12 atomi de carbon în inel (adică, heteroaril C_{3-12}), sau 3 până la 8 atomi de carbon în inel (adică, heteroaril C_{3-8}); și 1 până la 5 heteroatomi în inel, 1 până la 4 heteroatomi în inel, 1 până la 3 heteroatomi în inel, 1 până la 2 heteroatomi în inel, sau 1 heteroatom în inel selectat în mod independent dintre azot, oxigen și sulf. În anumite cazuri, heteroaril include cu sisteme inelare cu 5-10 membri, sisteme inelare cu 5-7 membri, sau sisteme inelare cu 5-6 membri, fiecare având în mod independent 1 până la 4 heteroatomi în inel, 1 până la 3 heteroatomi în inel, 1 până la 2 heteroatomi în inel, sau 1 heteroatom în inel selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf. Exemplele de grupări heteroaril includ acridinil, benzimidazolil, benzotiazolil, benzindolil, benzofuranil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzonafthofuranil, benzoxazolil, benzotienil (benzotiofenil), benzotriazolil, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridil, carbazolil, cinnolinil, dibenzofuranil, dibenzotiofenil, furanil, izotiazolil, imidazolil, indazolil, indolil, indazolil, izoindolil, izochinolil, izoxazolil, naftiridinil, oxadiazolil, oxazolil, 1-oxidopiridinil, 1-oxidopirimidinil, 1-oxidopirazinil, 1-oxidopiridazinil, fenazinil, ftalazinil, pteridinil, purinil, pirolil, pirazolil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, chinazolinil, chinoxalinil, chinolinil, chinuclidinil, izochinolil, tiazolil, tiadiazolil, triazolil, tetrazolil, și triazinil. Exemplele de inele heteroaril fuzionate includ, dar nu sunt limitate la, benzo[d]tiazolil, chinolinil, izochinolil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benzo[d]imidazolil, pirazolo[1,5-a]piridinil și imidazo[1,5-a]piridinil, unde heteroarilul poate fi legat prin orice inel al sistemului fuzionat. Orice inel aromatic, având un singur sau multiple inele fuzionate, conținând cel puțin un heteroatom, este considerat un heteroaril indiferent de atașarea la restul moleculei (adică, prin oricare dintre inelele fuzionate). Heteroarilul nu cuprinde sau nu se suprapune cu arilul cum s-a definit mai sus.

„Heteroarilalchil” se referă la gruparea „heteroaril-alchil”.

„Heterociclic” se referă la o grupare alchil ciclică saturată sau parțial nesaturată, cu unul sau mai mulți heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf. Termenul „heterociclic” include grupări heterocicloalchenil (adică gruparea heterociclic având cel puțin o legătură dublă), grupările heterociclic în punte, grupările heterociclic fuzionate și grupările heterociclic spiro. Un heterociclic poate fi un singur inel sau multiple inele în care inelele multiple pot fi fuzionate, în punte sau spiro, și pot cuprinde unul sau mai mulți radicali oxo ($=\text{O}$) sau N-oxid ($-\text{O}^-$). Orice inel nearomatic conținând cel puțin un heteroatom este considerat un heterociclic, indiferent de atașare (adică, poate fi legat printr-un atom de carbon sau un heteroatom). În plus, termenul heterociclic este intenționat să cuprindă orice inel nearomatic conținând cel puțin un heteroatom, care inel poate fi fuzionat la un inel aril sau heteroaril, indiferent de atașarea la restul moleculei. Așa cum s-a utilizat în acest document, heterociclicul are 2 până la 20 atomi de carbon în inel (adică, heterociclic C_{2-20}), 2 până la 12 atomi de carbon în inel (adică, heterociclic C_{2-12}), 2 până la 10 atomi de carbon în inel (adică, heterociclic C_{2-10}), 2 până la 8 atomi de carbon în inel (adică, heterociclic C_{2-8}), 3 până la 12 atomi de carbon în inel (adică, heterociclic C_{3-12}), 3 până la 8 atomi de carbon în inel (adică, heterociclic C_{3-8}), sau 3 până la 6 atomi de carbon în inel (adică, heterociclic C_{3-6}); având 1 până la 5 heteroatomi în inel, 1 până la 4 heteroatomi în inel, 1 până la 3 heteroatomi în inel, 1 până la 2 heteroatomi în inel, sau 1 heteroatom în inel selectați în mod independent dintre azot, sulf sau oxigen. Exemplele de grupări heterociclic includ azetidinil, azepinil, benzodioxolil, benzo[b][1,4]dioxepinil, 1,4-benzodioxanil, benzopirani, benzodioxinil, benzopiranonil, benzofuranonil, dioxolanil, dihidropirani, hidropirani, tienil[1,3]ditianil, decahidroizochinolil, furanonil, imidazolinil, imidazolidinil, indolinil, indolizininil, izoindolinil, izotiazolidinil, izoxazolidinil, morfolinil, octahidroindolil, octahidroizindolil, 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirolidinil, oxazolidinil, oxiranil, oxetanil, fenotiazinil, fenoxazinil, piperidinil, piperazinil, 4-piperidonil, pirolidinil, pirazolidinil, chinuclidinil, tiazolidinil, tetrahydrofuranil, tetrahidropirani, tritianil, tetrahydrochinolinil, tiofenil (adică tienil), tetrahidropirani, tiomorfolinil, tiamorfolinil, 1-oxo-tiomorfolinil și 1,1-dioxo-tiomorfolinil. Termenul „heterociclic” include de asemenea „spiroheterociclic” când există două poziții pentru substituție pe același atom de carbon. Exemplele de inele spiro-heterociclic includ sistemele inelare biciclice și triciclice, cum ar fi 2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonanil, 2-oxa-6-azaspiro[3,4]octanil și 6-oxa-1-azaspiro[3,3]heptanil. Exemplele de inele heterociclic fuzionate includ, dar nu sunt limitate la, 1,2,3,4-

tetrahidroizochinolinil, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridinil, indolinil și izoindolinil, unde heterocicilul poate fi legate prin price inel al sistemului fuzionat.

„Heterocicilalchil” se referă la gruparea „heterocicil-alchil”.

Termenul „grupare îndepărtabilă” se referă la un atom sau la o grupare de atomi care este deplasată într-o reacție chimică ca specii stabile luând cu ea electronii de legătur. Exemplele nelimitative ale unei grupări îndepărtabile includ, halo, metansulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi, nonafluorobutanesulfoniloxi, (4-bromo-benzen)sulfoniloxi, (4-nitro-benzen)sulfoniloxi, (2-nitrobenzen)-sulfoniloxi, (4-izopropil-benzen)sulfoniloxi, (2,4,6-tri-izopropil-benzen)-sulfoniloxi, (2,4,6-trimetil-benzen)sulfoniloxi, (4-*terț*-butil-benzen)sulfoniloxi, benzensulfoniloxi, (4-metoxi-benzen)sulfoniloxi, și altele asemenea.

„Oximă” se referă la gruparea $-CR^y(=NOH)$ în care R^y este hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterocicil, aril, heteroalchil, sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici.

„Sulfonil” se referă la gruparea $-S(O)_2R^y$, unde R^y este hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterocicil, aril, heteroalchil, sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici. Exemple de sulfonil sunt metilsulfonil, etilsulfonil, fenilsulfonil și toluensulfonil.

„Sulfinil” se referă la gruparea $-S(O)R^y$, unde R^y este hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterocicil, aril, heteroalchil, sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici. Exemple de sulfinil sunt metilsulfinil, etilsulfinil, fenilsulfinil și toluensulfinil.

„Sulfonamido” se referă la grupările $-SO_2NR^yR^z$ și $-NR^ySO_2R^z$, unde R^y și R^z sunt fiecare în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterocicil, aril, heteroalchil, sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici.

Termenii „opțional” sau „în mod opțional” înseamnă că evenimentul descris ulterior sau circumstanța pot sau pot să nu aibă loc și că descrierea include cazuri unde respectivul eveniment sau circumstanță are loc și cazuri în care nu. De asemenea, termenul „substituit opțional” se referă la oricare unul sau mai mulți atomi de hidrogen de pe atomul sau gruparea denumită care pot sau pot să nu fie înlocuiți cu un radical altul decât hidrogen.

Termenul „substituit” utilizat aici înseamnă oricare din grupările de mai sus (de exemplu, alchil, alchenil, alchinil, alchilen, alcoxi, haloalchil, haloalcoxi, cicloalchil, aril, heterocicil, heteroaril, și/sau heteroalchil) în care cel puțin un atom de hidrogen este înlocuit cu o legătură la un atom non-hidrogen cum ar fi, dar fără a se limita la, alchil, alchenil, alchinil, alcoxi, alchiltio, acil, amido, amino, amidino, aril, aralchil, azido, carbamoil, carboxil, carboxil ester, ciano, cicloalchil, cicloalchilalchil, guanadino, halo, haloalchil, haloalcoxi, hidroalchil, heteroalchil, heteroaril, heteroarilalchil, heterocicil, heterocicilalchil, hidrazină, hidrazonă, imino, imido, hidroxi, oxo, oximă, nitro, sulfonil, sulfinil, alchilsulfonil, alchilsulfinil, tiocianat, acid sulfinic, acid sulfonic, sulfonamido, tiol, tioxo, N-oxid, sau $-Si(R^y)_3$ în care fiecare R^y este în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, heteroalchil, cicloalchil, aril, heteroaril, sau heterocicil.

Într-o realizare, „substituit” include oricare din grupările de mai sus (de exemplu, alchil, alchenil, alchinil, alchilen, alcoxi, haloalchil, haloalcoxi, cicloalchil, aril, heterocicil, heteroaril, și/sau heteroalchil) în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu $-NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)R^h$, $-NR^gC(=O)NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)OR^h$, $-NR^gSO_2R^h$, $-OC(=O)NR^gR^h$, $-OR^g$, $-SR^g$, $-SOR^g$, $-SO_2R^g$, $-OSO_2R^g$, $-SO_2OR^g$, $=NSO_2R^g$, și $-SO_2NR^gR^h$. „Substituit” înseamnă de asemenea oricare din grupările de mai sus în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-CH_2SO_2R^g$, $-CH_2SO_2NR^gR^h$. În cele anterioare, R^g și R^h sunt aceleași sau diferite și în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, alcoxi, tioalchil, aril, aralchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, haloalchil, heterocicil, heterocicilalchil, heteroaril, și/sau heteroarilalchil. „Substituit” înseamnă în plus oricare din grupările de mai sus în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu o legătură la o grupare amino, ciano, hidroxi, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alchil, alcoxi, alchilamino, tioalchil, aril, aralchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, haloalchil, heterocicil, N-heterocicil, heterocicilalchil, heteroaril, și/sau heteroarilalchil. În plus, fiecare din substituenții anteriori pot fi de asemenea substituiți opțional cu unul sau mai mulți din substituenții de mai sus.

Polimerii sau structurile nedefinite similare obținute prin definirea substituenților cu alți substituenți atașați la infinit (de exemplu, un aril substituit având un alchil substituit care este el însuși substituit cu o grupare aril substituită, care este mai departe substituită cu o grupare heteroalchil substituită, etc.) nu sunt intenționate să fie incluse aici. În afară de cazul când s-a notat altfel, numărul maxim de substituții seriale în compuşii descriși aici este trei. De exemplu, substituțiile seriale ale grupărilor aril substituite cu două alte grupări arilsubstituite sunt limitate la (aril substituit (aril substituit)) aril substituit. În mod similar, definițiile de mai sus nu intenționează să includă tipare de substituție nepermise (de exemplu, metil substituit cu 5 fluorine sau grupări heteroaril având doi atomi de oxigen adiacenți în inel). Astfel de tipare de substituție nepermise sunt bine cunoscute specialistului calificat. Când s-a utilizat pentru a modifica o grupare chimică, termenul „substituit” poate descrie alte grupări

chimice definite aici. În afară de cazul când s-a specificat altfel, unde o grupare este descrisă ca substituită opțional, orice substituenți ai grupării sunt ei însuși nesubstituiți. De exemplu, în unele realizări, termenul „alchil substituit” se referă la o grupare alchil având unul sau mai mulți substituenți incluzând hidroxi, halo, alcoxi, acil, oxo, amino, cicloalchil, heterocicil, aril și heteroaril. În alte realizări, unul sau mai mulți substituenți pot fi substituiți mai departe cu halo, alchil, haloalchil, hidroxi, alcoxi, cicloalchil, heterocicil, aril, sau heteroaril, din care fiecare este substituit. În alte realizări, substituenții pot fi substituiți mai departe cu halo, alchil, haloalchil, alcoxi, hidroxi, cicloalchil, heterocicil, aril, sau heteroaril, din care fiecare este nesubstituit.

Orice compus sau structură dată aici, este de asemenea intenționată să reprezintă formele nemarcate precum și formele marcate izotopic ale compușilor. Compușii marcați izotopic au structurile reprezentate aici, cu excepția faptului că unul sau mai mulți atomi sunt înlocuiți cu un atom având o masă atomică sau număr de masă selectate. Exemple de izotopi care pot fi încorporați în compușii divulgați includ izotopi de hidrogen, carbon, azot, oxigen, fosfor, fluor, clor și iod, cum ar fi ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I și ^{125}I , respectiv. Sunt încorporați diferiți compuși marcați izotopic din prezenta divulgare, de exemplu cei în care sunt izotopi radioactivi cum ar fi ^3H , ^{13}C și ^{14}C . Astfel de compuși marcați izotopic pot fi utili în studii metabolice, studii de cinetici ale reacției, tehnici de detecție sau imagistice, cum ar fi tomografie cu emisie de pozitroni (PET) sau tomografie computerizată cu emisia unui singur foton (SPECT) incluzând teste de distribuția țesutului de medicament sau substrat sau în tratamentul radioactiv al pacienților.

Divulgarea include de asemenea „analogi deuterati” ai compușilor descriși aici în care de la 1 până la n hidrogeni atașați la un atom de carbon este/sunt înlocuiți cu deuteriu, în care n este numărul de hidrogeni din moleculă. Astfel de compuși prezintă rezistență crescută la metabolism și sunt astfel utili pentru creșterea perioadei de înjumătățire a oricărui compus când sunt administrați unui mamifer, în special unui om. Vezi, de exemplu, Foster, „Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Astfel de compuși sunt sintetizați prin mijloace bine cunoscute în domeniu, de exemplu prin utilizarea materiilor prime în care unul sau mai mulți hidrogeni au fost înlocuiți cu deuteriu.

Compușii terapeutici etichetați sau substituiți cu deuteriu ai divulgării pot avea proprietăți DMPK (metabolism și farmacocinetici ale medicamentului) îmbunătățite, în legătură cu distribuția, metabolismul și excreția (ADME). Substituția cu izotopi mai grei cum ar fi deuteriu poate oferi anumite avantaje terapeutice care rezultă din stabilitatea metabolică mai mare, de exemplu perioadă de înjumătățire crescută *in vivo*, cerințe de dozaj reduse și/sau o îmbunătățire a indicelui terapeutic. Un compus etichetat ^{18}F , ^3H , ^{11}C poate fi util pentru PET sau SPECT sau alte studii de imagistică. Compușii marcați izotopic ai acestei divulgări și promedicamentele acestora pot fi preparați în general prin efectuarea proceselor divulgate în scheme sau în exemplele și preparările descrise mai jos prin substituirea cu ușurință a unui reactiv marcat izotopic disponibil cu un reactiv marcat neizotopic. Se înțelege că deuteriul în acest context este considerat ca substituent într-un compus descris aici.

Concentrația unui astfel de izotop mai greu, specific deuteriu, poate fi definită printr-un factor de îmbogățire izotopică. În compușii acestei divulgări orice atom desemnat nespecific ca un izotop particular se înțelege că reprezintă orice izotop stabil al acelui atom. Dacă nu se afirmă altfel, când o poziție este desemnată specific ca „H” sau „hidrogen”, se înțelege că poziția are hidrogen la compoziția sa izotopică abundentă natural. Corespunzător, în compușii acestei divulgări orice atom desemnat specific ca deuteriu (D) se înțelege că reprezintă deuteriul.

În multe cazuri, compușii acestei divulgări sunt capabili de formarea sărurilor de acid și/sau bază în virtutea prezenței grupărilor amino și/sau carboxil sau grupărilor similare acestora.

Sunt furnizate de asemenea săruri acceptabile farmaceutic, hidrați, solvați, forme tautomerice și stereoizomeri ale compușilor descriși aici. „Acceptabil farmaceutic” sau „acceptabil fiziologic” se referă la compuși, săruri, compoziții, forme de dozare și alte materiale care sunt utile în prepararea unei compoziții farmaceutice care este adecvată pentru utilizare farmaceutică veterinară sau umană.

Termenul „sare acceptabilă farmaceutic” a unui compus dat se referă la săruri care rețin eficacitatea biologică și proprietățile compusului dat și care nu sunt indezirabile biologic sau în alt fel. „Sărurile acceptabile farmaceutic” sau „sărurile acceptabile fiziologic” includ, de exemplu, săruri cu acizi anorganici și săruri cu un acid organic. În plus, dacă compușii descriși aici sunt obținuți ca o sare de adiție a unui acid, baza liberă poate fi obținută prin alcalinizarea unei soluții de sare acidă. Invers, dacă produsul este o bază liberă, o sare de adiție, în special o sare de adiție acceptabilă farmaceutic, poate fi produsă prin dizolvarea bazei libere într-un solvent organic adecvat și tratarea soluției cu un acid, în conformitate cu procedurile convenționale pentru prepararea sărurilor de adiție cu acid din compuși bazici. Cei calificați în domeniu vor recunoaște diferite metodologii sintetice care pot fi utilizate pentru a prepara săruri de adiție netoxice acceptabile farmaceutic. Sărurile de adiție acceptabile farmaceutic cu acid pot fi preparate din acizi anorganici și organici. Sărurile derivate din acizi anorganici includ acid clorhidric, acid bromhidric, acid sulfuric, acid azotic, acid fosforic și altele asemenea. Sărurile derivate din acizi

organici includ acid acetic, acid propionic, acid gluconic, acid glicolic, acid piruvic, acid oxalic, acid malic, acid malonic, acid succinic, acid maleic, acid fumaric, acid tartric, acid citric, acid benzoic, acid cinamic, acid mandelic, acid metan sulfonic, acid etansulfonic, acid p-toluen-sulfonic, acid salicilic și altele asemenea. În mod asemănător, sărurile de adiție ale unei baze acceptabile farmaceutic pot fi preparate din baze anorganice și organice. Sărurile derivate din baze anorganice includ, numai cu titlu de exemplu, săruri de sodiu, potasiu, litiu, aluminiu, amoniu, calciu și magneziu. Sărurile derivate din baze organice includ, dar nu se limitează la, săruri de amine primare, secundare și terțiare, cum ar fi alchil amine (adică, $\text{NH}_2(\text{alchil})$), dialchil amine (adică, $\text{HN}(\text{alchil})_2$), trialchil amine (adică, $\text{N}(\text{alchil})_3$), amine alchil substituie (adică, $\text{NH}_2(\text{alchil substituie})$), amine di(alchil substituie) (adică, $\text{HN}(\text{alchil substituie})_2$), amine tri(alchil substituie) (adică, $\text{N}(\text{alchil substituie})_3$), amine alchenil (adică, $\text{NH}_2(\text{alchenil})$), amine dialchenil (adică, $\text{HN}(\text{alchenil})_2$), amine trialchenil (adică, $\text{N}(\text{alchenil})_3$), amine alchenil substituie (adică, $\text{NH}_2(\text{alchenil substituie})$), amine di(alchenil substituie) (adică, $\text{HN}(\text{alchenil substituie})_2$), amine tri(alchenil substituie) (adică, $\text{N}(\text{alchenil substituie})_3$), amine mono-, di- sau tri-cicloalchil (adică, $\text{NH}_2(\text{cicloalchil})$, $\text{HN}(\text{cicloalchil})_2$, $\text{N}(\text{cicloalchil})_3$), mono-, di- sau tri-arilamine (adică, $\text{NH}_2(\text{aril})$, $\text{HN}(\text{aril})_2$, $\text{N}(\text{aril})_3$) sau amine amestecate, etc. Exemple specifice de amine adecvate includ, numai cu titlu de exemplu, izopropilamină, trimetil amină, dietil amină, tri(izo-propil) amină, tri(n-propil) amină, etanolamină, 2-dimetilaminoetanol, piperazină, piperidină, morfolină, N-etilpiperidină și altele asemenea.

Termenul „hidrat” se referă la complexul format prin combinarea dintre un compus descris aici și apă.

Un „solvat” se referă la o asociere sau complex dintr-una sau mai multe molecule de solvent și un compus al divulgării. Exemple de solvenți care formează solvați includ, dar nu se limitează la, apă, izopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfoxid, etilacetat, acid acetic și etanolamină.

Unii compuși există ca tautomeri. Tautomerii sunt în echilibru unul cu celălalt. De exemplu, amida care conține compuși poate exista în echilibru cu tautomerii acidului imidic. Indiferent ce tautomer este prezentat și indiferent de natura echilibrului dintre tautomeri, compușii sunt înțeleși de către cineva având calificare obișnuită în domeniu ca cuprinzând atât amida cât și tautomerii acidului imidic. Astfel, amida care conține compuși se înțelege că include tautomerii acidului său imidic. În mod asemănător, compușii care conțin acid imidic se înțelege că includ tautomerii amidei lor.

Compușii invenției, sau sărurile lor acceptabile farmaceutic includ un centru asimetric și pot astfel da naștere la enantiomeri, diastereomeri, și alte forme stereoizomerice care pot fi definite, în termeni de stereochimie absolută, ca (R)- sau (S)- sau, ca (D)- sau (L)- pentru aminoacizi. Prezența invenției se înțelege că include toți astfel de izomeri posibili, precum și formele lor racemice și optic pure. Izomerii activi optic (+) și (-), (R)- și (S)-, sau (D)- și (L)- pot fi preparați utilizând sintoni chirali sau reactivi chirali, sau rezolvați utilizând tehnicile convenționale, de exemplu, cromatografie și cristalizare fracțională. Tehnicile convenționale pentru prepararea/izolarea enantiomerilor individuali includ sinteza chirală dintr-un precursor pur optic adecvat sau rezoluționarea racematului (sau a racematului unei săruri sau derivat) utilizând, de exemplu, cromatografia chirală de lichide cu presiune înaltă (HPLC). Când compușii descriși aici conțin legături duble olefinice sau alți centri de asimetrie geometrică, și în afară de cazul când s-a specificat altfel, se intenționează ca compușii să includă ambii izomeri geometrici E și Z.

Un „stereoizomer” se referă la un compus alcătuit din aceiași atomi legați prin aceleași legături dar având structuri tridimensionale diferite, care nu sunt interschimbabile. Prezența invenției are în vedere diferiți stereoizomeri și amestecuri ale acestora și include „enantiomeri”, care se referă la doi stereoizomeri ale căror molecule sunt imagini nesuperpozabile în oglindă ale unuia față de celălalt.

„Diastereomerii” sunt stereoizomeri care au cel puțin doi atomi asimetrici, dar care nu sunt imaginea în oglindă a unuia față de celălalt.

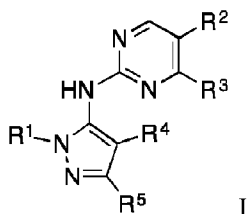
„Promedicamentele” înseamnă orice compus care eliberează un medicament părinte activ în conformitate cu o structură descrisă aici *in vivo* când un astfel de promedicament este administrat unui subiect mamifer. Promedicamentele dintr-un compus descris aici sunt preparate prin modificarea grupărilor funcționale prezente în compusul descris aici într-un astfel de mod în care modificările pot fi clivate *in vivo* pentru a elibera compusul părinte. Promedicamentele pot fi preparate prin modificarea grupărilor funcționale prezente în compuși într-un astfel de mod în care modificările sunt clivate, fie în manipulare de rutină sau fie *in vivo*, la compușii părinte. Promedicamentele includ compușii descriși aici în care o grupare hidroxi, amino, carboxil, sau sulfhidril dintr-un compus este descrisă aici legată la orice grupare care poate fi clivată *in vivo* pentru a regenera gruparea hidroxi liberă, amino, sau respectiv sulfhidril. Exemple de promedicamente includ, dar nu sunt limitate la, esteri (de exemplu, derivați de acetat, format și benzoat), amide, guanidine, carbamați (de exemplu, N,N-dimetilaminocarbonil) ai grupărilor funcționale hidroxi din compușii descriși aici și altele asemenea. Prepararea, selecția și utilizarea unor promedicamente sunt discutate în T. Higuchi și V. Stella, „Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, Vol. 14 din seria A.C.S. Symposium; „Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; și în Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association și Pergamon Press, 1987.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, „purător acceptabil farmaceutic” sau „excipient acceptabil farmaceutic” sau „excipient” include oricare şi toţi solvenţii, mediile de dispersie, acoperirile, agenţii antibacterieni şi antifungici, agenţii izotonici şi pentru întârzierea absorbţiei şi altele asemenea. Utilizarea de astfel de medii şi agenţi pentru substanţele active farmaceutice este bine cunoscută în domeniu. Cu excepţia măsurii în care orice mediu sau agent convenţional este incompatibil cu ingredientul activ, este avută în vedere utilizarea sa în compoziţiile terapeutice. Pot fi de asemenea încorporaţi în compoziţii ingrediente active suplimentare.

2. Compuşi

Sunt furnizaţi aici compuşi care sunt utili ca inhibitori de LRRK2.

Este divulgat un compus cu formula I:



I

sau o sare acceptabilă farmaceutică, analog deuterat, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri al acestora, în care:

R¹ este cicloalchil substituit opţional sau, când R⁵ este -CR^{5a}R⁶R⁷ unde R^{5a} este triazol-2-il substituit opţional, R¹ este cicloalchil substituit opţional sau alchil C₁₋₆ substituit opţional cu halo;

R² este halo, ciano, alchil C₁₋₆ substituit opţional, alchenil C₁₋₆ substituit opţional, alchinil C₁₋₆ substituit opţional, cicloalchil substituit opţional, alcoxi C₁₋₆ substituit opţional, cicloalcoxi substituit opţional, alchiltio C₁₋₆ substituit opţional, alchilsulfonil C₁₋₆ substituit opţional, -C(O)R¹⁰, sau -C(O)N(R¹¹)(R¹²);

R³ este alcoxi C₁₋₆ substituit opţional, cicloalchil substituit opţional, cicloalcoxi substituit opţional, alchiltio C₁₋₆ substituit opţional, alchilsulfonil C₁₋₆ substituit opţional, sau -N(R¹¹)(R¹²);

R⁴ este hidrogen sau halo;

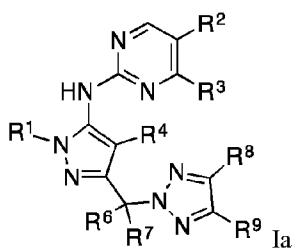
R⁵ este hidrogen, halo, ciano, alchil C₁₋₆ substituit opţional, alchenil C₁₋₆ substituit opţional, alchinil C₁₋₆ substituit opţional, cicloalchil substituit opţional, heterocicil substituit opţional, heteroaril substituit opţional, alchiltio C₁₋₆ substituit opţional, alchilsulfonil C₁₋₆ substituit opţional, -C(O)R¹⁰, sau -C(O)N(R¹¹)(R¹²);

R⁶ şi R⁷ sunt fiecare în mod independent H sau alchil C₁₋₆ substituit opţional;

fiecare R¹⁰ este în mod independent alchil C₁₋₆ substituit opţional sau alcoxi C₁₋₆ substituit opţional; şi

R¹¹ şi R¹² sunt fiecare în mod independent hidrogen, alchil C₁₋₆ substituit opţional, cicloalchil substituit opţional, sau R¹¹ şi R¹² formează împreună o grupare heterocicil substituită opţional.

Prezenta invenţie furnizează un compus cu formula Ia:



Ia

sau o sare acceptabilă farmaceutică, analog deuterat, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri al acestora, în care:

R¹ este cicloalchil substituit opţional sau alchil C₁₋₆ substituit opţional cu halo;

R² este halo, ciano, alchil C₁₋₆ substituit opţional, alchenil C₁₋₆ substituit opţional, alchinil C₁₋₆ substituit opţional, cicloalchil substituit opţional, alcoxi C₁₋₆ substituit opţional, cicloalcoxi substituit opţional, alchiltio C₁₋₆ substituit opţional, alchilsulfonil C₁₋₆ substituit opţional, -C(O)R¹⁰, sau -C(O)N(R¹¹)(R¹²);

R³ este alcoxi C₁₋₆ substituit opţional, cicloalchil substituit opţional, cicloalcoxi substituit opţional, alchiltio C₁₋₆ substituit opţional, alchilsulfonil C₁₋₆ substituit opţional, sau -N(R¹¹)(R¹²);

R⁴ este hidrogen sau halo;

R⁶ şi R⁷ sunt fiecare în mod independent hidrogen sau alchil C₁₋₆ substituit opţional cu halo;

R⁸ şi R⁹ sunt fiecare în mod independent hidrogen, ciano, halo, alchil C₁₋₆ substituit opţional, alcoxi C₁₋₆ substituit opţional, sau heteroaril substituit opţional;

fiecare R¹⁰ este în mod independent alchil C₁₋₆ substituit opţional sau alcoxi C₁₋₆ substituit opţional; şi

R^{11} și R^{12} sunt fiecare în mod independent hidrogen, alchil C_{1-6} substituit opțional, sau cicloalchil substituit opțional;

în care substituentul opțional este selectat dintre alchil, alchenil, alchinil, alcoxi, alchiltio, acil, amido, amino, amidino, aril, aralchil, azido, carbamoil, carboxil, carboxil ester, ciano, cicloalchil, cicloalchilalchil, guanadino, halo, haloalchil, haloalcoxi, hidroxialchil, heteroalchil, heteroaril, heteroarilalchil, heterocicil, heterocicilalchil, hidrazină, hidrazonă, imino, imido, hidroxi, oxo, oximă, nitro, sulfonyl, sulfinil, alchilsulfonyl, alchilsulfinil, tiocianat, acid sulfinic, acid sulfonic, sulfonamido, tiol, tioxo, N-oxid, sau $-Si(R^y)_3$ în care fiecare R_y este în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, heteroalchil, cicloalchil, aril, heteroaril, sau heterocicil.

În anumite realizări, R^6 și R^7 sunt metil.

În anumite realizări, R^8 și R^9 sunt hidrogen.

În anumite realizări, cel puțin unul dintre R^8 și R^9 este hidrogen.

În anumite realizări, R^1 este ciclopropil substituit opțional sau ciclobutil substituit opțional.

În anumite realizări, R^1 este cicloalchil substituit în mod independent cu unul sau mai mulți halo,

hidroxi, ciano, sau heteroaril.

În anumite realizări, R^1 este ciclopropil, ciclobutil, hidroxilobut-3-il, cianocilobut-3-il, triazol-2-il-ciclobut-3-il, triazol-1-il-ciclobut-3-il, sau fluorociclobut-3-il.

În anumite realizări, R^1 este CD_3 , etil, sau prop-2-il.

În anumite realizări, R^2 este halo, ciano, alchil C_{1-6} substituit opțional cu halo.

În anumite realizări, R^2 este bromo.

În anumite realizări, R^2 este $-CF_3$.

În anumite realizări, R^3 este cicloalchil substituit opțional, alcoxi C_{1-6} substituit opțional, sau $-N(R^{11})(R^{12})$.

În anumite realizări, R^3 este ciclopropil, metoxi, 1,1-difluoroeti-2-ilamino, ciclopropilamino, $-NH(CH_3)$, sau $-NH(CH_2CH_3)$.

În anumite realizări, R^4 este hidrogen.

De asemenea sunt divulgați compuși cu formula I în care R^5 este ciano, alchil C_{1-6} substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, heterocicil substituit opțional, heteroaril substituit opțional, alchilsulfonyl C_{1-6} substituit opțional, $-C(O)R^{10}$, sau $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$.

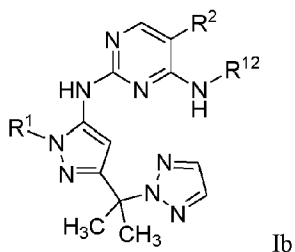
De asemenea sunt divulgați compuși cu formula I în care R^5 este ciano, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, alchilsulfonyl C_{1-6} , acil, heteroaril substituit opțional cu alchil C_{1-6} , cicloalchil substituit opțional cu unu până la trei oxo sau alchil C_{1-6} , heterocicil substituit opțional cu unu până la trei halo, alchil C_{1-6} , alchil C_{1-6} substituit cu ciano, hidroxil, alchilsulfonyl, heterocicil, hidroxi, alcoxi, sau heteroaril, sau cicloalchil C_{1-6} substituit cu ciano, aminocarbonil, sau alcoxycarbonil. În anumite realizări, R^5 este ciano, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, alchilsulfonyl C_{1-6} , acil, heteroaril substituit opțional cu alchil C_{1-6} , heterocicil substituit opțional cu alchil C_{1-6} , alchil C_{1-6} substituit cu ciano, hidroxil, alchilsulfonyl, heterocicil, hidroxi, alcoxi, sau heteroaril, sau cicloalchil C_{1-6} substituit cu ciano, aminocarbonil, sau alcoxycarbonil.

De asemenea sunt divulgați compuși cu formula I în care R^5 este 2-(triazol-2-il)propan-2-il, 2-pirimidin-2-ilpropan-2-il, N,N-dimetilamido, 2-metilpropan-2-il, metilsulfonyl, ciano, 2-hidroxiopropan-2-il, metilcarbonil, 5-metilpirolidin-2-onă-5-il, 1-(triazol-2-il)etil, 2-metilsulfonylpropan-2-il, 5-metil-1,3-oxazol-4-il)pirazol-3-il, 3-metiloxetan-3-il, 1-ciano-cicloprop-2-il, pirolidin-2-onă-5-il, 1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il, 7-metil-5,6-dihidropirolol[1,2-a]imidazol-7-il, 1-etoxycarbonil-cicloprop-2-il, 1-aminocarbonil-cicloprop-2-il, 7-metil-5,6-dihidropirolol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-il, 2-metoxipropan-2-il, 2-cianopropan-2-il, 3-metiloxolan-2-onă-3-il, oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-onă-3-il, 1-metil-pirolidin-2-onă-il, ciclopropil, 1-etil-4,4-difluoropiperid-3-il, 4,4-difluoropiperid-3-il, sau 2-metil-1-oxo-ciclopent-2-il. În anumite realizări, R^5 este 2-(triazol-2-il)propan-2-il, 2-pirimidin-2-ilpropan-2-il, N,N-dimetilamido, 2-metilpropan-2-il, metilsulfonyl, ciano, 2-hidroxiopropan-2-il, metilcarbonil, 5-metilpirolidin-2-onă-5-il, 1-(triazol-2-il)etil, 2-metilsulfonylpropan-2-il, 5-metil-1,3-oxazol-4-il)pirazol-3-il, 3-metiloxetan-3-il, 1-ciano-cicloprop-2-il, pirolidin-2-onă-5-il, 1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il, 7-metil-5,6-dihidropirolol[1,2-a]imidazol-7-il, 1-etoxycarbonil-cicloprop-2-il, 1-aminocarbonil-cicloprop-2-il, 7-metil-5,6-dihidropirolol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-il, 2-metoxipropan-2-il, 2-cianopropan-2-il, 3-metiloxolan-2-onă-3-il, oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-onă-3-il, sau 1-metil-pirolidin-2-onă-il.

În anumite realizări, R^1 este cicloalchil substituit în mod independent cu unul sau mai mulți hidroxi, ciano, sau heteroaril; R^2 este halo sau fluoroalchil C_{1-6} ; R^3 este $-N(R^{11})(R^{12})$ sau alcoxi C_{1-6} ; și R^4 este hidrogen.

În anumite realizări, anumiți compuși furnizați aici sunt în mod surprinzător penetranți ai creierului. În anumite realizări, compuși au în plus o rată de eflux a MDR1-MDCK de mai puțin sau egală cu până la aproximativ cinci. În anumite realizări, acești compuși sunt cu formula Ia. De asemenea sunt divulgați compuși cu formula Ib.

Prezenta invenție furnizează de asemenea un compus cu formula Ib:



sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri al acestora, în care:

R¹ este cicloalchil substituit opțional sau alchil C₁₋₆ substituit opțional cu halo;

R² este halo, ciano, alchil efflux substituit opțional, alchenil C₁₋₆ substituit opțional, alchinil C₁₋₆ substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, alcoxi C₁₋₆ substituit opțional, cicloalcoxi substituit opțional, alchiltio C₁₋₆ substituit opțional, alchilsulfonil C₁₋₆ substituit opțional, -C(O)R¹⁰, sau -C(O)N(R¹¹)(R¹²);

R¹⁰ este alchil C₁₋₆ substituit opțional sau alcoxi C₁₋₆ substituit opțional; și

fiecare R¹¹ și R¹² sunt în mod independent hidrogen, alchil C₁₋₆ substituit opțional, cicloalchil substituit opțional.

În anumite realizări, R¹ este ciclopropil substituit opțional.

În anumite realizări, R¹ este ciclopropil.

În anumite realizări, R¹ este metil substituit opțional cu halo.

În anumite realizări, R¹ este -CD₃.

În anumite realizări, R¹ este -CF₃.

În anumite realizări, R² este halo, ciano, sau alchil C₁₋₆ substituit opțional cu halo.

În anumite realizări, R² este bromo.

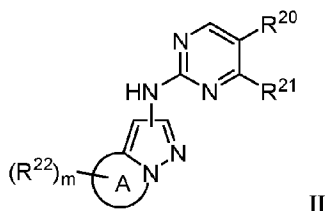
În anumite realizări, R² este -CF₃.

În anumite realizări, R¹² este alchil C₁₋₆ substituit opțional.

În anumite realizări, R¹² este etil.

În anumite realizări, este ciclopropil substituit opțional sau metil substituit opțional cu halo; R² este halo, ciano, sau alchil C₁₋₆ substituit opțional cu halo; și R¹² este alchil C₁₋₆ substituit opțional.

Este de asemenea divulgat un compus cu formula II:



sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri al acestora, în care:

R²⁰ este halo, ciano, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalchil, cicloalcoxi, cicloalchilalchil, cicloalchilalcoxi, sau -C(O)R²³;

R²¹ este cicloalchil substituit opțional, heteroaril, alcoxi C₁₋₆, -S-alchil C₁₋₆, sau -N(R²⁴)(R²⁵);

m este 0, 1, 2, 3, sau 4;

fiecare R²² este în mod independent halo, ciano, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, hidroxialchil C₁₋₆, alcoxialchil C₁₋₆, cianoalchil C₁₋₆, aminoalchil C₁₋₆, alchilsulfonil C₁₋₆, alchilsulfonilalchil C₁₋₆, cicloalchil, cianocicloalchil, cicloalchilalchil, heterocicil, heterocicilalchil, alchilheterocicilalchil, aril, arilalchil, heteroaril, heteroarilalchil, alchilheteroarilalchil, heteroarilcicloalchil, alchilheteroarilcicloalchil, amido, amidoalchil, sau -C(O)R²⁶, în care fiecare alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, hidroxialchil C₁₋₆, alcoxialchil C₁₋₆, cianoalchil C₁₋₆, aminoalchil C₁₋₆, alchilsulfonil C₁₋₆, alchilsulfonilalchil C₁₋₆, cicloalchil, cianocicloalchil, cicloalchilalchil, heterocicil, heterocicilalchil, alchilheterocicilalchil, aril, arilalchil, heteroaril, heteroarilalchil, alchilheteroarilalchil, heteroarilcicloalchil, și alchilheteroarilcicloalchil este substituit opțional; sau

doi R²² împreună cu atomul la care ei sunt atașați formează un cicloalchil sau heterocicil, în care fiecare cicloalchil și heterocicil este substituit opțional;

R²³ este alchil C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -N(R²⁷)₂, sau heterocicil, în care fiecare alchil C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ și heterocicil este substituit opțional;

R²⁴ și R²⁵ sunt fiecare în mod independent H sau alchil C₁₋₆ substituit opțional; sau

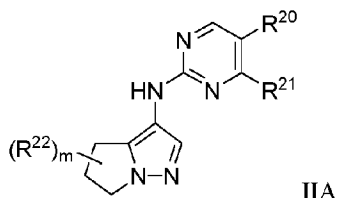
R^{24} și R^{25} împreună cu atomul la care ei sunt atașați formează un heterociclic substituit opțional;
 R^{26} este alchil C_{1-6} sau heterociclic, în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , și heterociclic sunt în mod independent substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintre halo, ciano, hidroxi, alcoxi C_{1-6} , și alchilsulfonil C_{1-6} ;

5 fiecare R^{27} este în mod independent H sau alchil C_{1-6} substituit opțional; și

A este un heterociclic sau inel heteroaril fuzionat la pirazol.

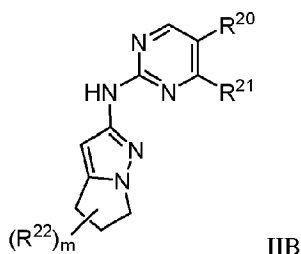
Într-o realizare, inelul A conține heteroatomi suplimentari. Într-o realizare, inelul A conține numai azotul din capătul punții partajat cu inelul pirazol.

Este de asemenea divulgat un compus cu formula IIA:



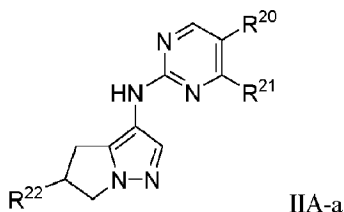
sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri al acestora, în care R^{20} , R^{21} , R^{22} și m sunt cum s-au definit aici.

15 Este de asemenea divulgat un compus cu formula IIB:



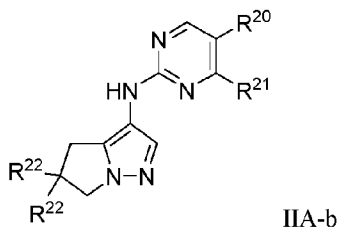
sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri al acestora, în care R^{20} , R^{21} , R^{22} și m sunt cum s-au definit aici.

20 Este de asemenea divulgat un compus cu formula IIA-a:



25 sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri al acestora, în care R^{20} , R^{21} , R^{22} și m sunt cum s-au definit aici.

Este de asemenea divulgat un compus cu formula IIA-b:



30 sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri al acestora, în care R^{20} , R^{21} , R^{22} și m sunt cum s-au definit aici.

În anumite realizări, R^{20} este halo, ciano, alchil C_{1-6} , sau haloalchil C_{1-6} . În anumite realizări, R^{20} este haloalchil C_{1-6} . În anumite realizări, R^{20} este haloalchil C_{1-6} .

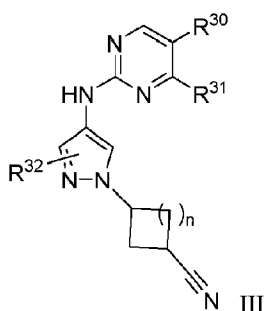
35 În anumite realizări, R^{21} este cicloalchil substituit opțional sau $-N(R^{24})(R^{25})$. În anumite realizări, R^{21} este cicloalchil substituit opțional, alcoxi C_{1-6} sau $-N(R^{24})(R^{25})$.

În anumite realizări, R^{22} este în mod independent halo, ciano, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , hidroxi alchil C_{1-6} , alcoxi alchil C_{1-6} , cianoalchil C_{1-6} , aminoalchil C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilsulfonilalchil C_{1-6} , cicloalchil, cianocicloalchil, cicloalchilalchil, heterocicil, heterocicilalchil, alchilheterocicilalchil, aril, arilalchil, heteroaril, heteroarilalchil, alchilheteroarilalchil, heteroarilcicloalchil, alchilheteroarilcicloalchil, amido, amidoalchil, sau $-C(O)R^{26}$, în care fiecare alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , hidroxi alchil C_{1-6} , alcoxi alchil C_{1-6} , cianoalchil C_{1-6} , aminoalchil C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilsulfonilalchil C_{1-6} , cicloalchil, cianocicloalchil, cicloalchilalchil, heterocicil, heterocicilalchil, alchilheterocicilalchil, aril, arilalchil, heteroaril, heteroarilalchil, alchilheteroarilalchil, heteroarilcicloalchil, și alchilheteroarilcicloalchil este substituit opțional.

În anumite realizări, R^{22} este în mod independent halo, ciano, alchil C_{1-6} , sau heteroaril.

În anumite realizări, doi R^{22} împreună cu atomul la care ei sunt atașați formează un cicloalchil sau heterocicil, în care fiecare cicloalchil și heterocicil este substituit opțional. În anumite realizări, doi R^{22} împreună cu atomul la care ei sunt atașați formează un heterocicil.

Este de asemenea divulgat un compus cu formula III:



sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri al acestora, în care:

n este 0 sau 1;

R^{30} este halo, ciano, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalchil, cicloalcoxi, cicloalchilalchil, cicloalchilalcoxi, sau $-C(O)R^{33}$;

R^{31} este alcoxi C_{1-6} substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, cicloalcoxi substituit opțional, alchiltio C_{1-6} substituit opțional, alchilsulfonil C_{1-6} substituit opțional, sau $-N(R^{35})(R^{36})$;

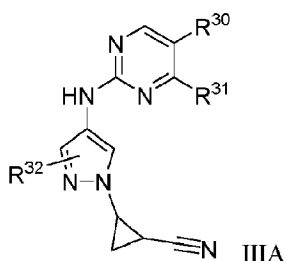
R^{32} este hidrogen, halo, ciano, alchil C_{1-6} substituit opțional, alchenil C_{1-6} substituit opțional, alchinil C_{1-6} substituit opțional, haloalchil C_{1-6} substituit opțional, alcoxi C_{1-6} substituit opțional, haloalcoxi C_{1-6} substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, heterocicil substituit opțional, heteroaril substituit opțional, alchiltio C_{1-6} substituit opțional, alchilsulfonil C_{1-6} substituit opțional, $-C(O)R^{34}$, sau $-C(O)N(R^{35})(R^{36})$;

R^{33} este alchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-N(R^{35})(R^{36})$, sau heterocicil, în care fiecare alchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , și heterocicil este substituit opțional;

R^{34} este alchil C_{1-6} substituit opțional sau alcoxi C_{1-6} substituit opțional; și

R^{35} și R^{36} sunt fiecare în mod independent hidrogen, alchil C_{1-6} substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, sau R^{35} și R^{36} formează împreună o grupare heterocicil substituită opțional.

Este de asemenea divulgat un compus cu formula IIIA:



sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri al acestora, în care:

R^{30} este halo, ciano, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalchil, cicloalcoxi, cicloalchilalchil, cicloalchilalcoxi, sau $-C(O)R^{33}$;

R^{31} este alcoxi C_{1-6} substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, cicloalcoxi substituit opțional, alchiltio C_{1-6} substituit opțional, alchilsulfonil C_{1-6} substituit opțional, sau $-N(R^{35})(R^{36})$;

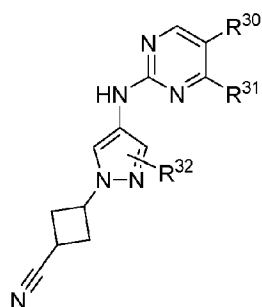
R^{32} este hidrogen, halo, ciano, alchil C_{1-6} substituit opțional, alchenil C_{1-6} substituit opțional, alchinil C_{1-6} substituit opțional, haloalchil C_{1-6} substituit opțional, alcoxi C_{1-6} substituit opțional, haloalcoxi C_{1-6} substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, heterocicil substituit opțional, heteroaril substituit opțional, alchiltio C_{1-6} substituit opțional, alchilsulfonil C_{1-6} substituit opțional, $-C(O)R^{34}$, sau $-C(O)N(R^{35})(R^{36})$;

R^{33} este alchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-N(R^{35})(R^{36})$, sau heterocicil, în care fiecare alchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , și heterocicil este substituit opțional;

R^{34} este alchil C_{1-6} substituit opțional sau alcoxi C_{1-6} substituit opțional;

R^{35} și R^{36} sunt fiecare în mod independent hidrogen, alchil C_{1-6} substituit opțional, cicloalchil opțional substituit, sau R^{35} și R^{36} formează împreună o grupare heterocicil substituită opțional.

Este de asemenea divulgat un compus cu formula IIIB:



IIIB

sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri al acestora, în care:

R^{30} este halo, ciano, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalchil, cicloalcoxi, cicloalchilalchil, cicloalchilalcoxi, sau $-C(O)R^{33}$;

R^{31} este alcoxi C_{1-6} substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, cicloalcoxi substituit opțional, alchiltio C_{1-6} substituit opțional, alchilsulfonil C_{1-6} substituit opțional, sau $-N(R^{35})(R^{36})$;

R^{32} este hidrogen, halo, ciano, alchil C_{1-6} substituit opțional, alchenil C_{1-6} substituit opțional, alchinil C_{1-6} substituit opțional, haloalchil C_{1-6} substituit opțional, alcoxi C_{1-6} substituit opțional, haloalcoxi C_{1-6} substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, heterocicil substituit opțional, heteroaril substituit opțional, alchiltio C_{1-6} substituit opțional, alchilsulfonil C_{1-6} substituit opțional, $-C(O)R^{34}$, sau $-C(O)N(R^{35})(R^{36})$;

R^{33} este alchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-N(R^{35})(R^{36})$, sau heterocicil, în care fiecare alchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} și heterocicil este substituit opțional;

R^{34} este alchil C_{1-6} substituit opțional sau alcoxi C_{1-6} substituit opțional; și

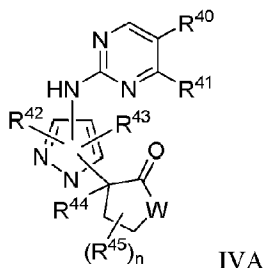
R^{35} și R^{36} sunt fiecare în mod independent hidrogen, alchil C_{1-6} substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, sau R^{35} și R^{36} formează împreună o grupare heterocicil substituită opțional.

În anumite realizări, R^{30} este halo, ciano, alchil C_{1-6} , sau haloalchil C_{1-6} . În anumite realizări, R^{30} este haloalchil C_{1-6} . În anumite realizări, R^{30} este haloalchil C_{1-6} .

În anumite realizări, R^{31} este cicloalchil substituit opțional, alcoxi C_{1-6} sau $-N(R^{35})(R^{36})$. În anumite realizări, R^{31} este cicloalchil substituit opțional sau $-N(R^{35})(R^{36})$. În anumite realizări, R^{31} este cicloalchil sau $-N(R^{35})(R^{36})$. În anumite realizări, R^{31} este $-N(R^{35})(R^{36})$.

În anumite realizări, R^{32} este hidrogen, halo, ciano, alchil C_{1-6} , alchenil C_{1-6} , alchinil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalchil, heterocicil, heteroaril, alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , $-C(O)R^{34}$, sau $-C(O)N(R^{35})(R^{36})$. În anumite realizări, R^{32} este hidrogen, halo, ciano, alchil C_{1-6} substituit opțional, haloalchil C_{1-6} substituit opțional, alcoxi C_{1-6} substituit opțional, sau haloalcoxi C_{1-6} substituit opțional. În anumite realizări, R^{32} este hidrogen. În anumite realizări, R^{32} este halo. În anumite realizări, R^{32} este metil.

Este de asemenea divulgat un compus cu formula IVA:



sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri al acestora, în care:

W este O, C(R⁴⁶)(R⁴⁷) sau N(R⁴⁶);

R⁴⁰ este halo, ciano, alchil C₁₋₆ substituit opțional, alchenil C₁₋₆ substituit opțional, alchinil C₁₋₆ substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, alcoxi C₁₋₆ substituit opțional, cicloalcoxi substituit opțional, alchiltio C₁₋₆ substituit opțional, alchilsulfonil C₁₋₆ substituit opțional, -C(O)R⁴⁸, sau -C(O)N(R⁴⁹)(R⁵⁰);

R⁴¹ este alcoxi C₁₋₆ substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, cicloalcoxi substituit opțional, alchiltio C₁₋₆ substituit opțional, alchilsulfonil C₁₋₆ substituit opțional, sau -N(R⁴⁹)(R⁵⁰);

R⁴² este cicloalchil substituit opțional sau alchil C₁₋₆ substituit opțional cu halo;

R⁴³ este hidrogen sau halo;

R⁴⁴ este H sau alchil C₁₋₃ substituit opțional cu halo;

fiecare R⁴⁵ este în mod independent halo, oxo, sau alchil C₁₋₃ substituit opțional;

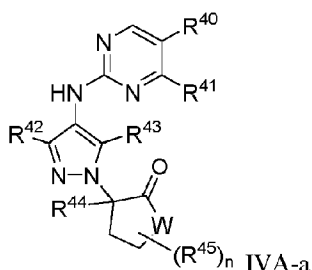
n este 1, 2, 3, sau 4;

R⁴⁶ și R⁴⁷ sunt în mod independent H, halo, alchil C₁₋₃ substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, sau heterocicil substituit opțional;

R⁴⁸ este alchil C₁₋₆ substituit opțional sau alcoxi C₁₋₆ substituit opțional; și

R⁴⁹ și R⁵⁰ sunt fiecare în mod independent hidrogen, alchil C₁₋₆ substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, sau R⁴⁹ și R⁵⁰ formează împreună o grupare heterocicilil substituita opțional.

Este de asemenea divulgat un compus cu formula IVA-a:



sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri al acestora, în care W, R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, și n sunt cum s-au definit aici, și:

R⁴⁰ este halo sau haloalchil C₁₋₆;

R⁴¹ este -N(R⁴⁹)(R⁵⁰);

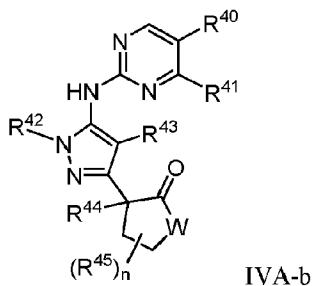
R⁴² este ciclopropil substituit opțional;

R⁴⁹ este hidrogen; și

R⁵⁰ este alchil C₁₋₆ substituit opțional.

Într-o realizare, compusul nu este 3-(4-((4-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirolidin-2-onă, 3-(4-((4-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-3-metilpirolidin-2-onă, 3-(4-((4-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)pirolidin-2-onă, sau 3-(4-((4-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-metilpirolidin-2-onă, sau un stereoizomer al acestora.

Este de asemenea divulgat un compus cu formula IVA-b:



sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri al acestora, în care W, R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, și n sunt cum s-au definit aici, și:

R⁴⁰ este halo sau haloalchil C₁₋₆;

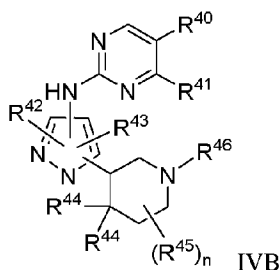
R⁴¹ este -N(R⁴⁹)(R⁵⁰);

R⁴² este ciclopropil substituit opțional;

R⁴⁹ este hidrogen; și

R⁵⁰ este alchil C₁₋₆ substituit opțional.

Este de asemenea divulgat un compus cu formula IVB:



sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri al acestora, în care:

R⁴⁰ este halo, ciano, alchil C₁₋₆ substituit opțional, alchenil C₁₋₆ substituit opțional, alchinil C₁₋₆ substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, alcoxi C₁₋₆ substituit opțional, cicloalcoxi substituit opțional, alchiltio C₁₋₆ substituit opțional, alchilsulfonil C₁₋₆ substituit opțional, -C(O)R⁴⁸, sau -C(O)N(R⁴⁹)(R⁵⁰);

R⁴¹ este alcoxi C₁₋₆ substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, cicloalcoxi substituit opțional, alchiltio C₁₋₆ substituit opțional, alchilsulfonil C₁₋₆ substituit opțional, sau -N(R⁴⁹)(R⁵⁰);

R⁴² este cicloalchil substituit opțional sau alchil C₁₋₆ substituit opțional cu halo;

R⁴³ este hidrogen sau halo;

fiecare R⁴⁴ este în mod independent H sau alchil C₁₋₃ substituit opțional cu halo;

fiecare R⁴⁵ este în mod independent halo, oxo, sau alchil C₁₋₃ substituit opțional;

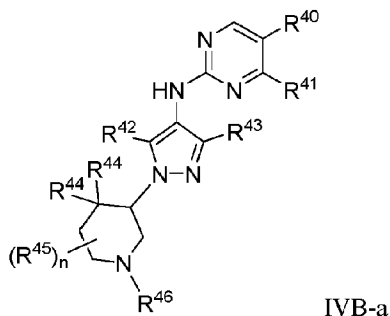
n este 1, 2, 3, sau 4;

R⁴⁶ este H, halo, alchil C₁₋₃ substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, sau heterociclil substituit opțional;

R⁴⁸ este alchil C₁₋₆ substituit opțional sau alcoxi C₁₋₆ substituit opțional; și

R⁴⁹ și R⁵⁰ sunt fiecare în mod independent hidrogen, alchil C₁₋₆ substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, sau R⁴⁹ și R⁵⁰ formează împreună o grupare heterociclil substituită opțional.

Este de asemenea divulgat un compus cu formula IVB-a:



sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri al acestora, în care R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , și n sunt cum s-au definit aici, și:

R^{40} este halo sau haloalchil C_{1-6} ;

R^{41} este $-N(R^{49})(R^{50})$;

5 R^{42} este ciclopropil substituit opțional;

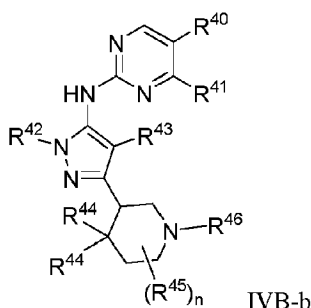
R^{49} este hidrogen; și

R^{50} este alchil C_{1-6} substituit opțional.

Într-o realizare, compusul nu este 5-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-1-metilpiperidin-2-onă, 5-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-1-metilpiperidin-2-onă, 5-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-2-onămetil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-2-onă, N4-etil-N2-[5-metil-1-((S)-1-oxetan-3-il-piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamină, N4-etil-N2-[3-metil-1-((S)-1-oxetan-3-il-piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamină, N4-etil-N2-[5-metil-1-((S)-1-metil-piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamină, sau N4-etil-N2-[3-metil-1-((S)-1-metil-piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamină, sau un stereoisomer al acestora.

Într-o realizare, compusul nu este 5-(4-((4-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-1-etilpiperidin-2-onă, 5-(4-((4-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-1-etilpiperidin-2-onă, 5-(4-((4-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-1-etilpiperidin-2-onă, N-(5-cloro-1-(4,4-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-4-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amină, sau 5-(4-((4-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-1-etilpiperidin-2-onă, 5-(4-((4-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-1-metilpiperidin-2-onă, sau un stereoisomer al acestora.

Este de asemenea divulgat un compus cu formula IVB-b:



30 sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri al acestora, în care R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , și n sunt cum s-au definit aici, și:

R^{40} este halo sau haloalchil C_{1-6} ;

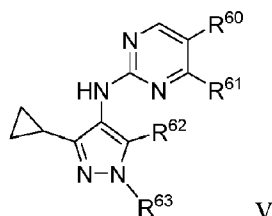
R^{41} este $-N(R^{49})(R^{50})$;

R^{42} este ciclopropil substituit opțional;

35 R^{49} este hidrogen; și

R^{50} este alchil C_{1-6} substituit opțional.

Este de asemenea divulgat un compus cu formula V:



40 sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri al acestora, în care:

R^{60} este halo, ciano, alchil C_{1-6} substituit opțional, alchenil C_{1-6} substituit opțional, alchinil C_{1-6} substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, alcoxi C_{1-6} substituit opțional, cicloalcoxi substituit opțional, alchiltio C_{1-6} substituit opțional, alchilsulfonil C_{1-6} substituit opțional, $-C(O)R^{64}$, sau $-C(O)N(R^{65})(R^{66})$;

45

R^{61} este alcoxi C_{1-6} substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, cicloalcoxi substituit opțional, alchiltio C_{1-6} substituit opțional, alchilsulfonil C_{1-6} substituit opțional, sau $-N(R^{65})(R^{66})$;

R^{62} este hidrogen sau halo;

5 R^{63} este hidrogen, halo, ciano, alchil C_{1-6} substituit opțional, alchenil C_{1-6} substituit opțional, alchinil C_{1-6} substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, heterocicil substituit opțional, heteroaril substituit opțional, alchiltio C_{1-6} substituit opțional, alchilsulfonil C_{1-6} substituit opțional, $-C(O)R^{64}$, sau $-C(O)N(R^{65})(R^{66})$;

fiecare R^{64} este în mod independent alchil C_{1-6} substituit opțional sau alcoxi C_{1-6} substituit opțional; și

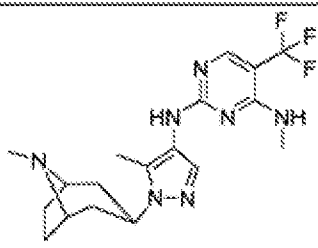
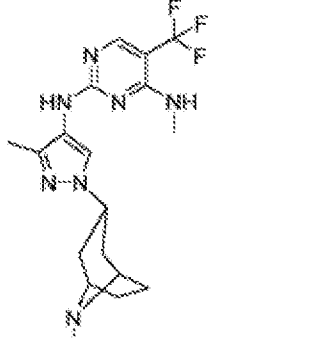
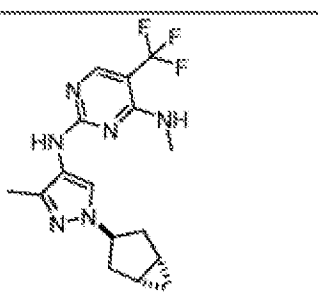
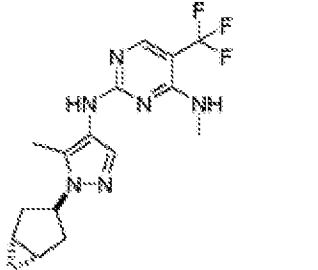
10 R^{65} și R^{66} sunt fiecare în mod independent hidrogen, alchil C_{1-6} substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, sau R^{65} și R^{66} formează împreună o grupare heterocicil substituită opțional.

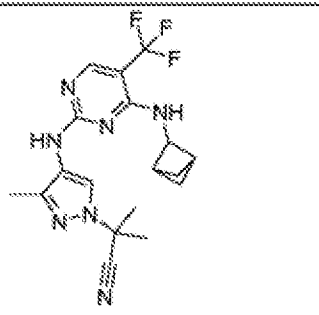
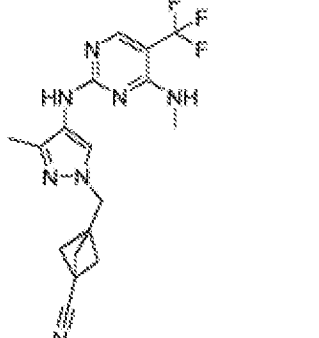
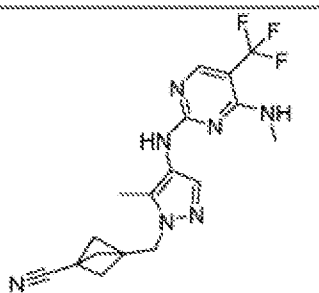
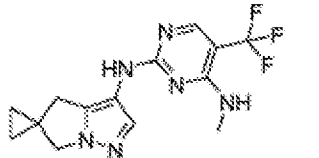
Într-o realizare, compusul nu este N2-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină, N2-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină, 1-(3-ciclopropil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, 1-(3-ciclopropil-4-(4-(etilamino)-5-

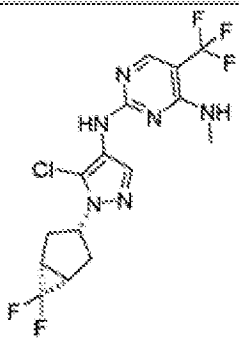
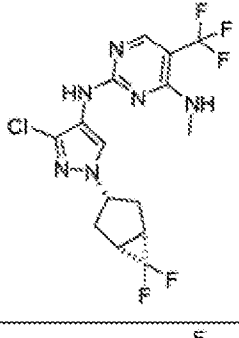
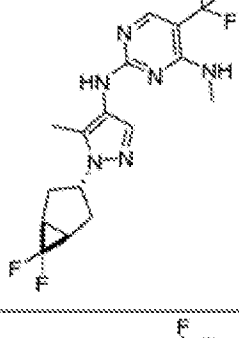
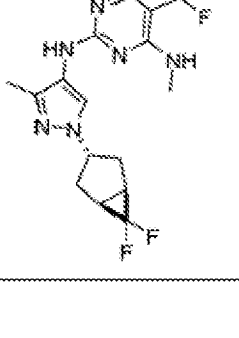
15 (trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, 2-(3-ciclopropil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropionitril, or 2-[4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopropil-pirazol-1-il]-2-metil-propionitril, sau un stereoisomer al acestora.

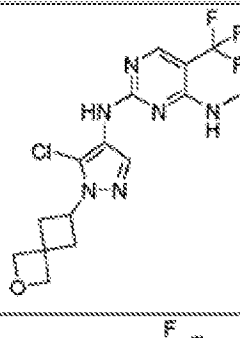
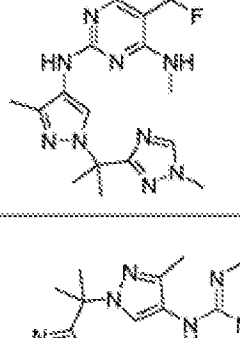
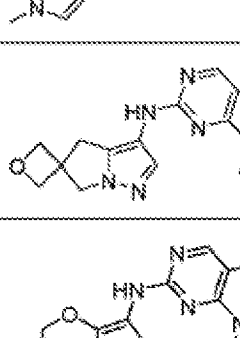
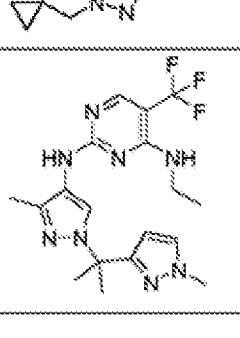
20 Este de asemenea divulgat un compus așa cum se arată în Tabelul 1A sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri al acestuia.

Tabelul 1A

Nr.	Structură
1	
2	
3	
4	

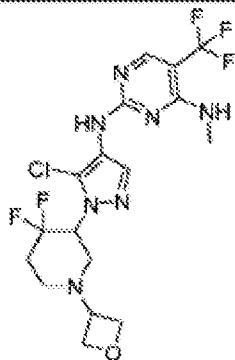
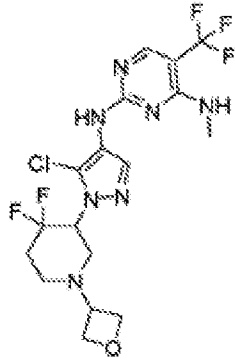
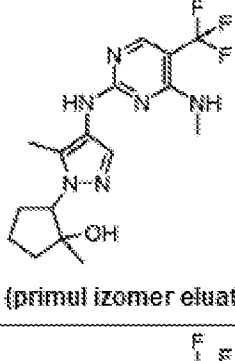
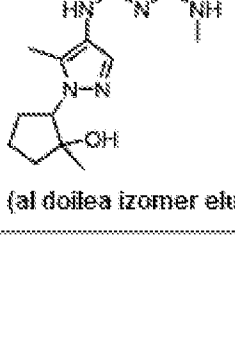
Nr.	Structură
5	
6	
7	
8	

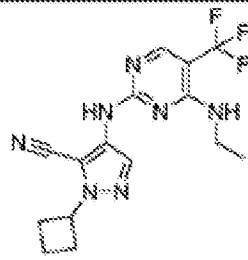
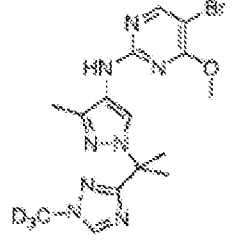
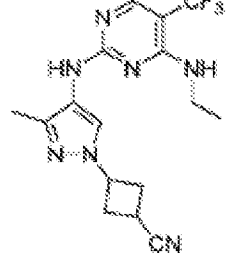
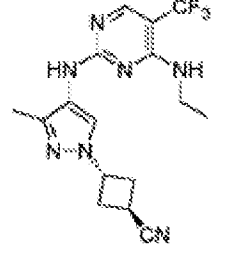
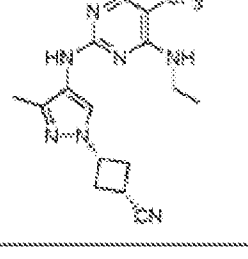
Nr.	Structură
9	
10	
11	
12	

Nr.	Structură
13	
14	
15	
16	
17	
18	

Nr.	Structură
19	
20	
21	
22	
23	
	(primul izomer eluat)

Nr.	Structură
24	
	(al doilea izomer eluat)
25	
26	
27	

Nr.	Structură
28	 (primul izomer eluat)
29	 (al doilea izomer eluat)
30	 (primul izomer eluat)
31	 (al doilea izomer eluat)

Nr.	Structură
32	
33	
35	
35A	
35B	

Nr.	Structură
36	
37	
38	
39	
39A	
40	

Nr.	Structură
41	
42	
43	
44	
45	
46	

Nr.	Structură
47	
48	
49	
50	
51	
52A	
52B	

Nr.	Structură
53	
54A	
54B	
55	
56	
58	

Nr.	Structură
59	
60	
61	
62	
63	
64A	 (primul izomer eluat)

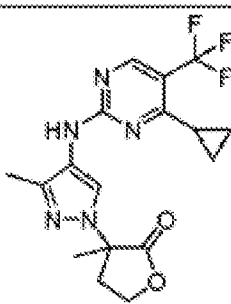
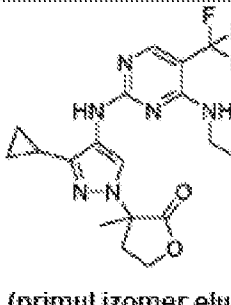
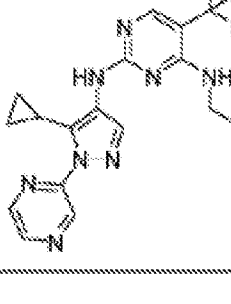
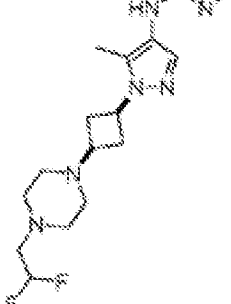
Nr.	Structură
64B	 (al doilea izomer eluat)
65	
66	
67	
72	
73	

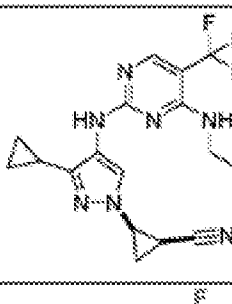
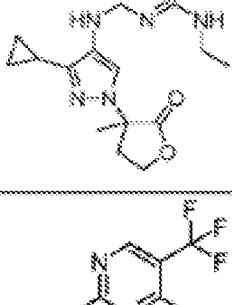
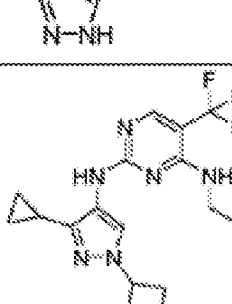
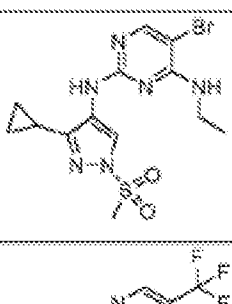
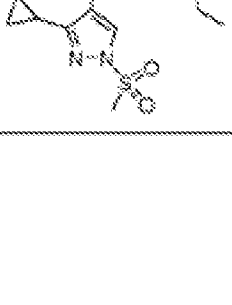
Nr.	Structură
74	
76	
80	
84	
85	

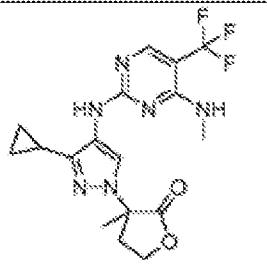
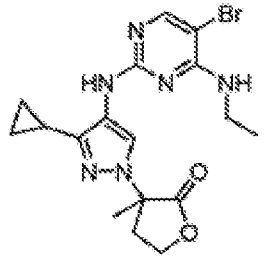
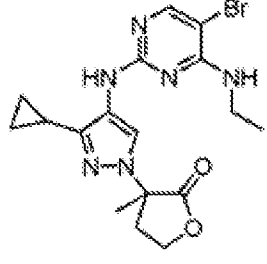
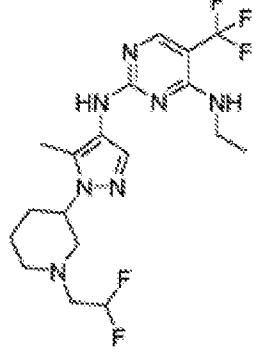
Nr.	Structură
87	
89	
90	 (al doilea izomer eluat)
91	 (al doilea izomer eluat)
92	 (al doilea izomer eluat)

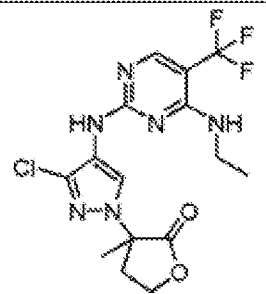
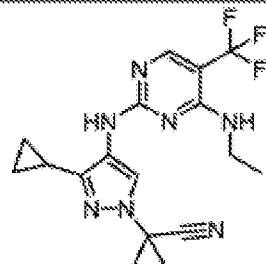
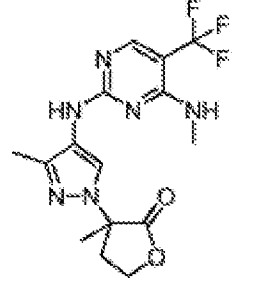
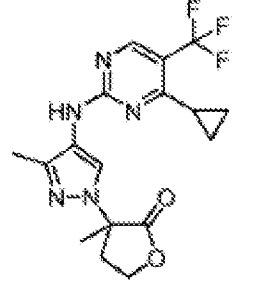
Nr.	Structură
93	
94	
95	
96	
97	
98	

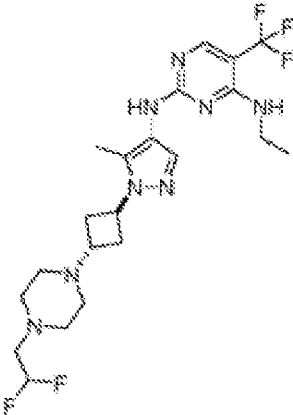
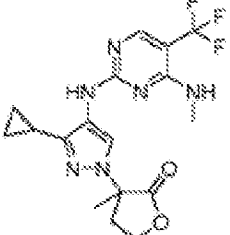
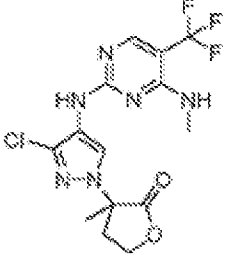
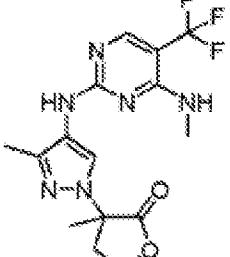
Nr.	Structură
99	 (al doilea izomer eluat)
100	 (primul izomer eluat)
101	
102	 (primul izomer eluat)

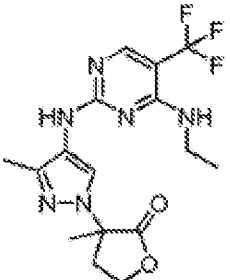
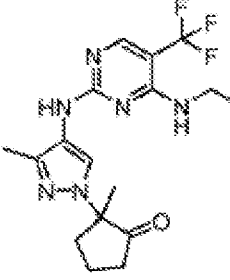
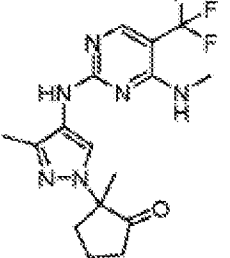
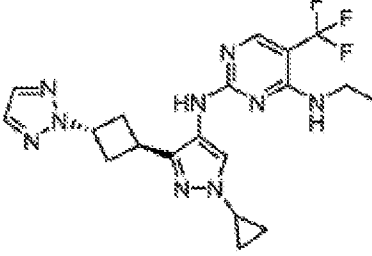
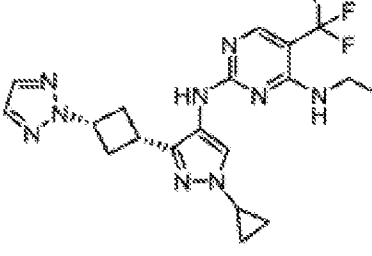
Nr.	Structură
103	 (al doilea izomer eluat)
104	 (primul izomer eluat)
105	
106	

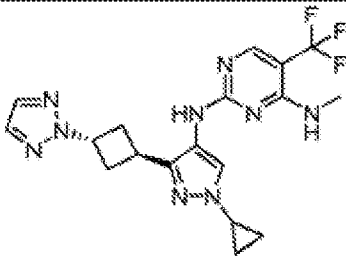
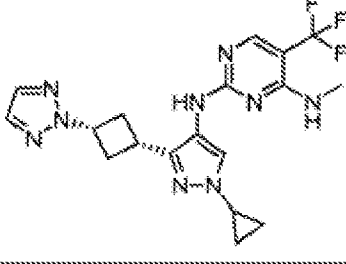
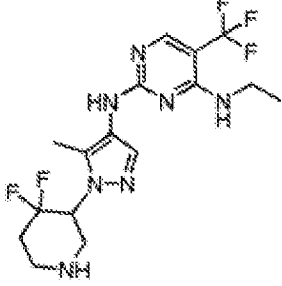
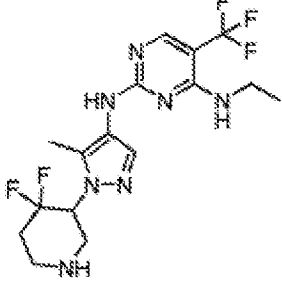
Nr.	Structură
107	
108	
109	
110	
111	
112	

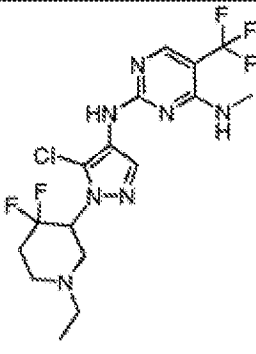
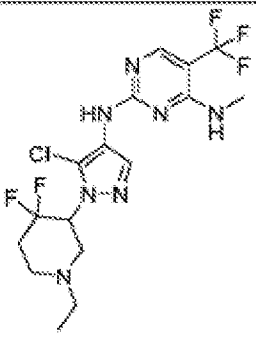
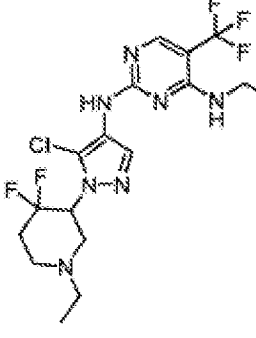
Nr.	Structură
113	 (al doilea izomer eluat)
114	 (primul izomer eluat)
115	 (al doilea izomer eluat)
116	 (primul izomer eluat)

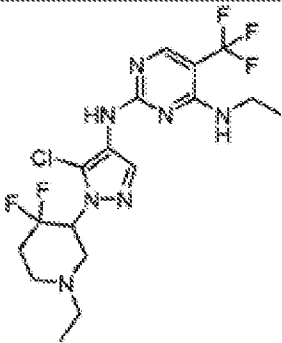
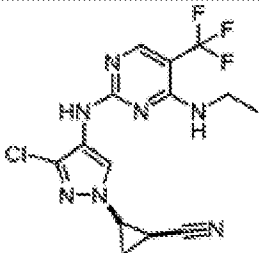
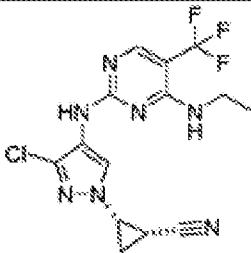
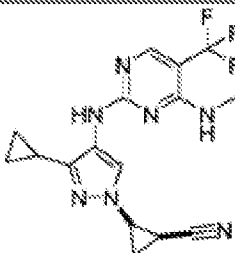
Nr.	Structură
117	 (al doilea izomer eluat)
118	
119	 (al doilea izomer eluat)
120	 (primul izomer eluat)

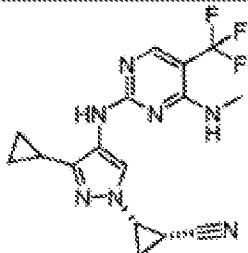
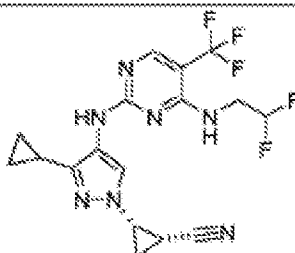
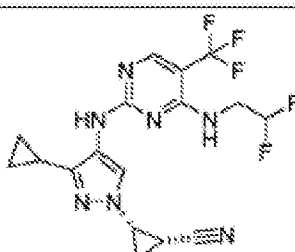
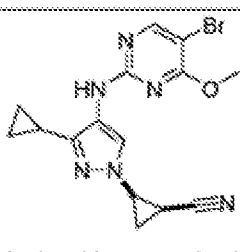
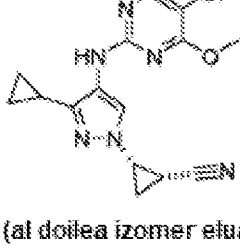
Nr.	Structură
121	
122	 (primul izomer eluat)
123	 (primul izomer eluat)
124	 (primul izomer eluat)

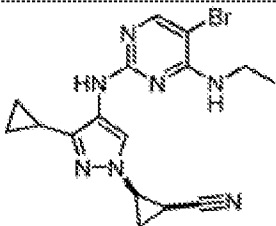
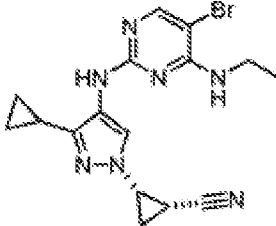
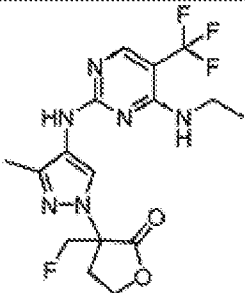
Nr.	Structură
125	 (al doilea izomer eluat)
194	
195	
196	
197	

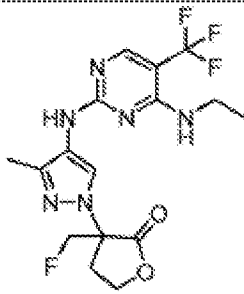
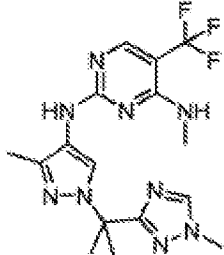
Nr.	Structură
198	
199	
200	 (primul izomer eluat)
201	 (al doilea izomer eluat)

Nr.	Structură
202	 (primul izomer eluat)
203	 (al doilea izomer eluat)
204	 (primul izomer eluat)

Nr.	Structură
205	 (al doilea izomer eluat)
206	 (al doilea izomer eluat)
207	 (primul izomer eluat)
208	 (primul izomer eluat)

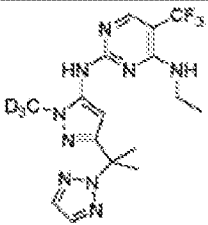
Nr.	Structură
209	 (al doilea izomer eluat)
210	 (primul izomer eluat)
211	 (al doilea izomer eluat)
212	 (primul izomer eluat)
213	 (al doilea izomer eluat)

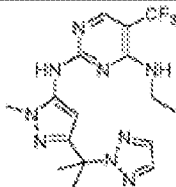
Nr.	Structură
214	 (primul izomer eluat)
215	 (al doilea izomer eluat)
216	 (primul izomer eluat)

Nr.	Structură
217	 (al doilea izomer eluat)
218	

În unele realizări, compusul este oricare dintre compușii 34, 57, 68, 69, 75, 77, 78, 79, 81, 86, 88, 126, 127, 129, 137, 138, 146, 147 sau 157 din Tabelul 1B sau este o sare acceptabilă farmaceutică, tautomer, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri ai acestora. Este de asemenea divulgat oricare dintre compușii 70, 71, 82, 83, 128, 130-136, 139-145, 148-156 sau 158-193 așa cum se arată în Tabelul 1B sau o sare acceptabilă farmaceutică, tautomer, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri ai acestora:

Tabelul 1B

Nr.	Structură
34	

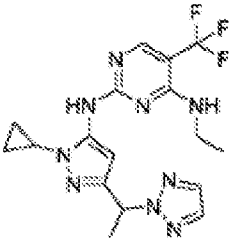
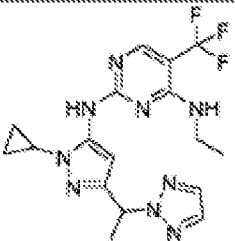
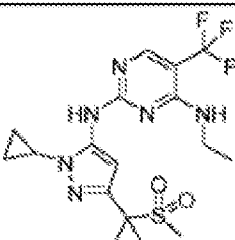
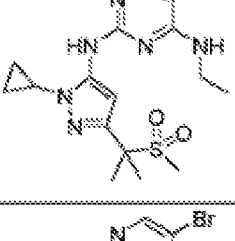
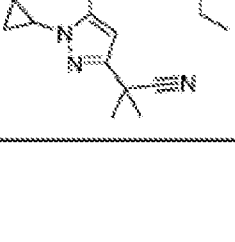
Nr.	Structură
57	

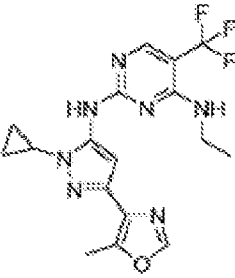
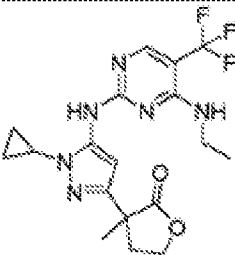
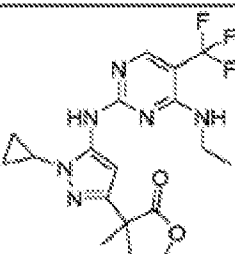
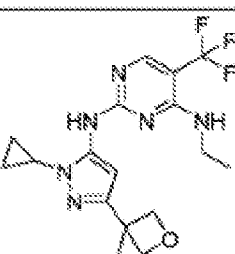
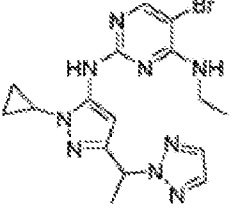
Nr.	Structură
68	
69	
70	
71	
75	
77	

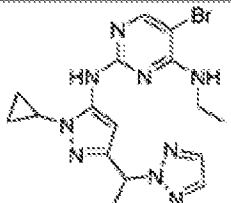
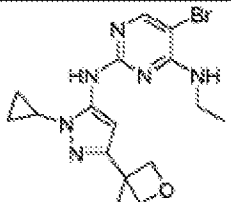
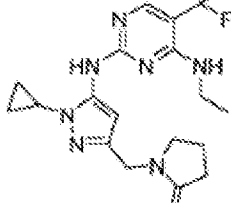
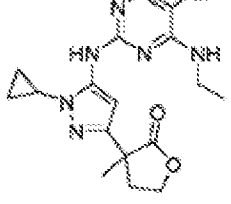
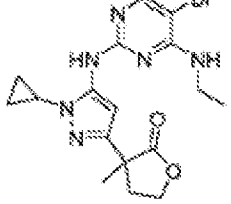
Nr.	Structură
78	
79	
81	
82	
83	
86	

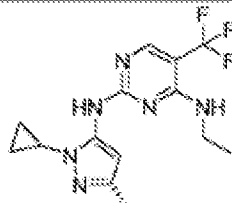
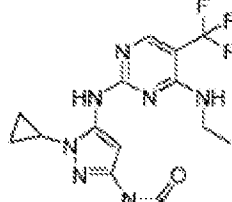
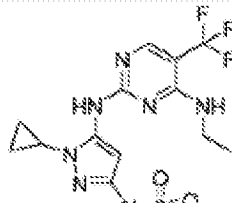
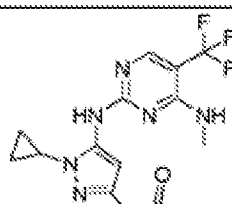
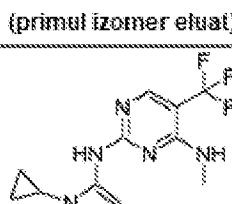
Nr.	Structură
88	
126	
127	
128	
129	
130	

Nr.	Structură
131	
132	
133	
134	
135	
136	

Nr.	Structură
137	 (primul izomer eluat)
138	 (al doilea izomer eluat)
139	
140	
141	

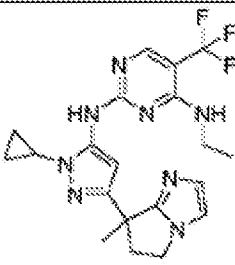
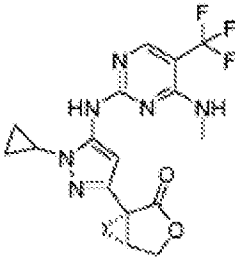
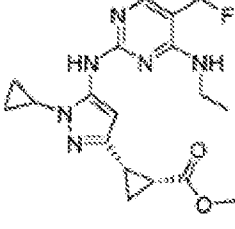
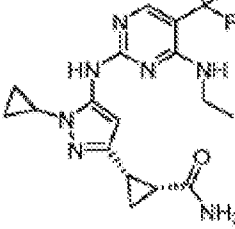
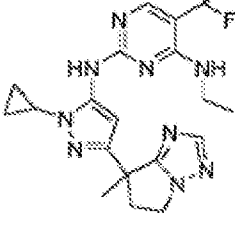
Nr.	Structură
142	
143	 (primul izomer eluat)
144	 (al doilea izomer eluat)
145	
146	 (primul izomer eluat)

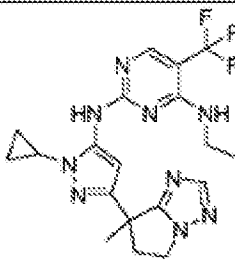
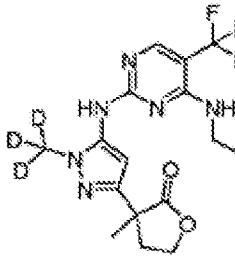
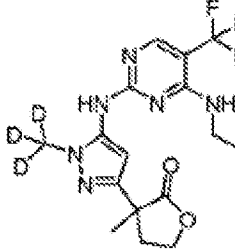
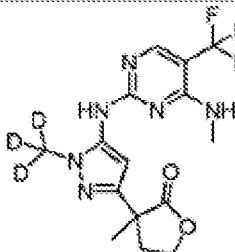
Nr.	Structură
147	 (al doilea izomer eluat)
148	
149	
150	 (primul izomer eluat)
151	 (al doilea izomer eluat)

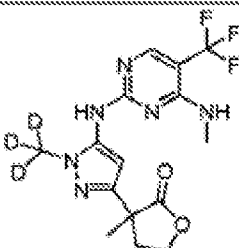
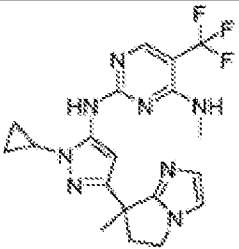
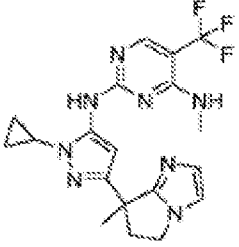
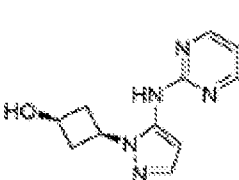
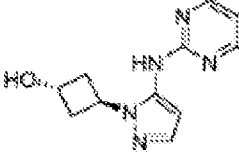
Nr.	Structură
152	
153	
154	
155	 (primul izomer eluat)
156	 (al doilea izomer eluat)

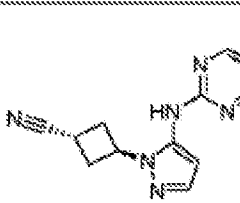
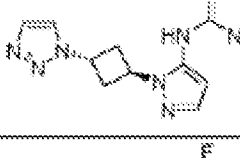
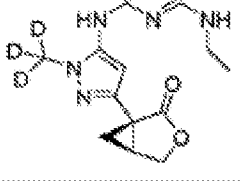
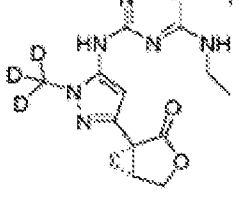
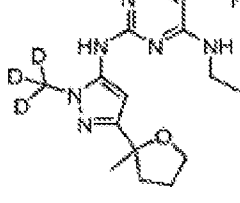
Nr.	Structură
157	
158	
159	
160	
	(primul izomer eluat)
161	
	(al doilea izomer eluat)

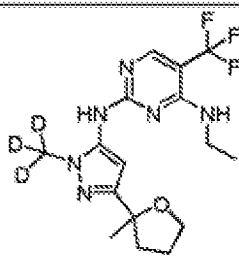
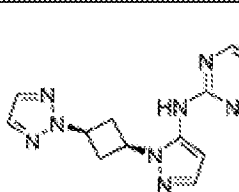
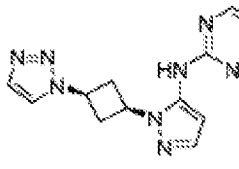
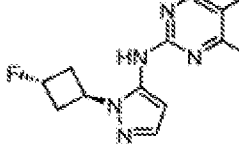
Nr.	Structură
162	
163	
164	
165	
166	
	(primul izomer eluat)

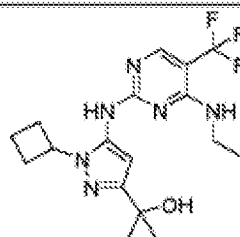
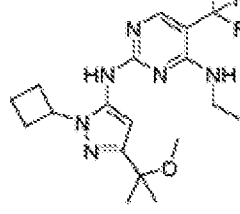
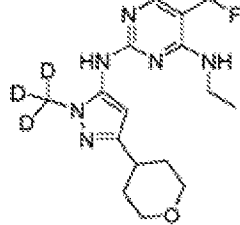
Nr.	Structură
167	 (al doilea izomer eluat)
168	
169	
170	
171	 (primul izomer eluat)

Nr.	Structură
172	 (al doilea izomer eluat)
173	 (primul izomer eluat)
174	 (al doilea izomer eluat)
175	 (primul izomer eluat)

Nr.	Structură
176	 (al doilea izomer eluat)
177	 (primul izomer eluat)
178	 (al doilea izomer eluat)
179	
180	

Nr.	Structură
181	
182	
183	
184	
185	
186	 (primul izomer eluat)

Nr.	Structură
187	 (al doilea izomer eluat)
188	
189	
190	

Nr.	Structură
191	
192	
193	

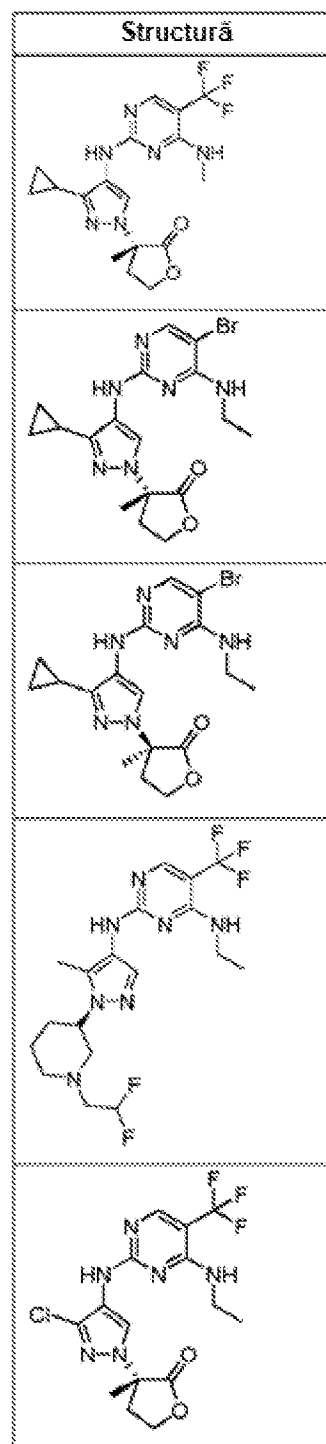
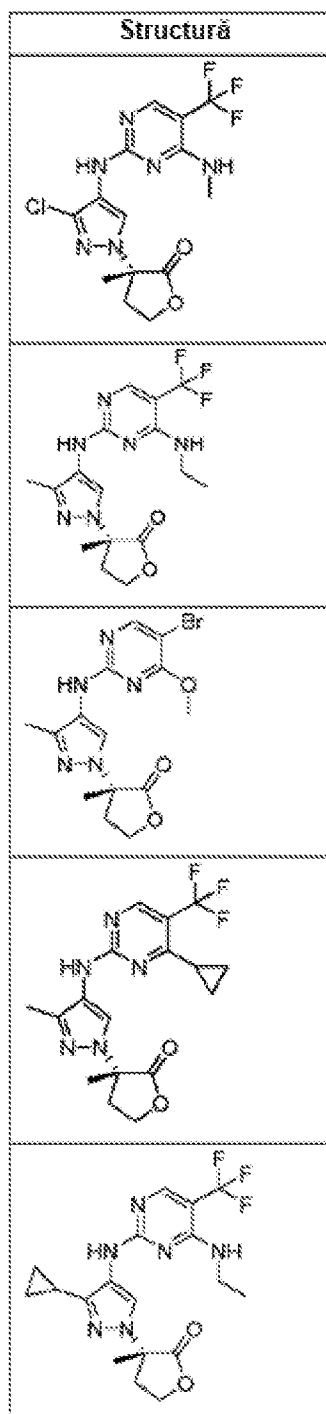
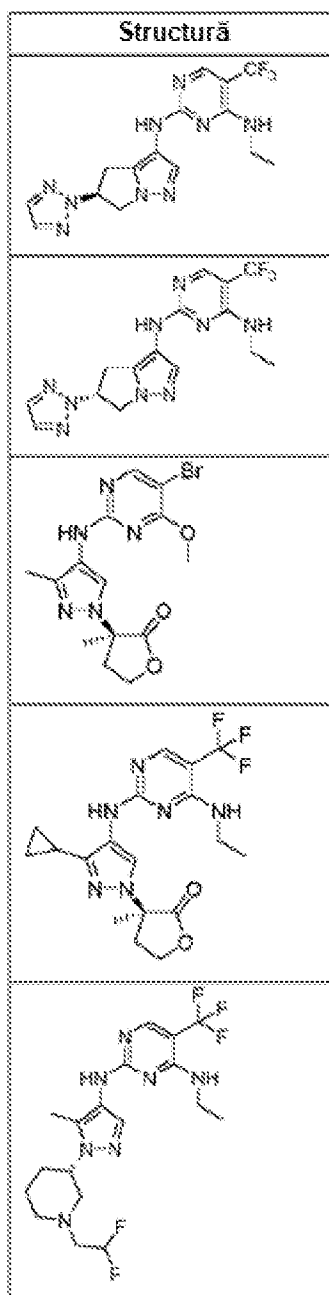
Este divulgat un compus selectat dintre acei compuși din Tabelul 1A. De asemenea incluse în divulgare sunt sărurile acceptabile farmaceutic, stereoizomerii, sau un amestec de stereoizomeri ai acestora. De asemenea sunt divulgați compuși din Tabelul 1A pentru utilizare în metodele descrise aici.

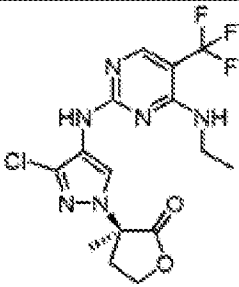
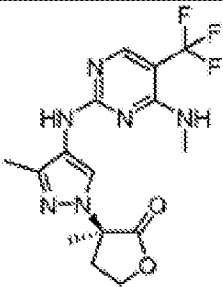
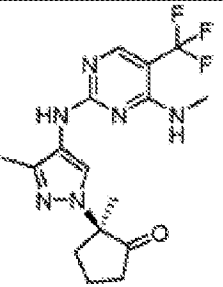
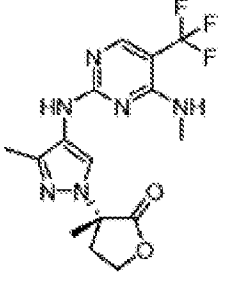
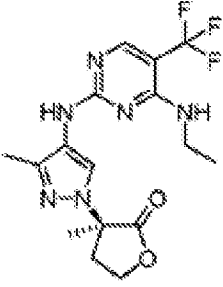
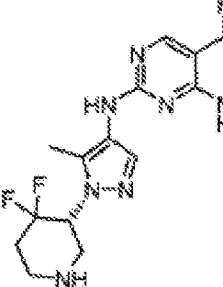
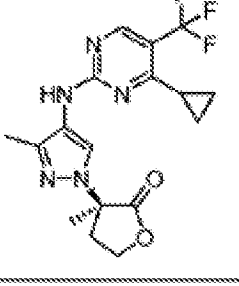
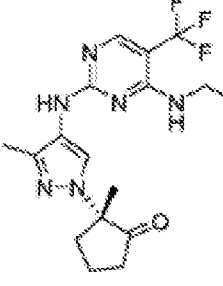
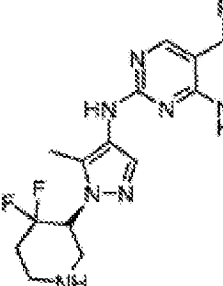
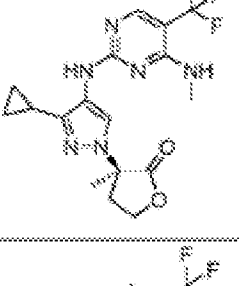
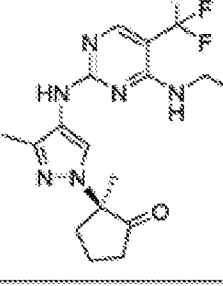
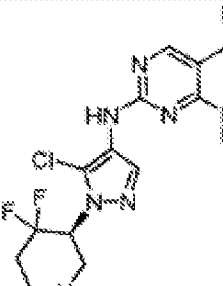
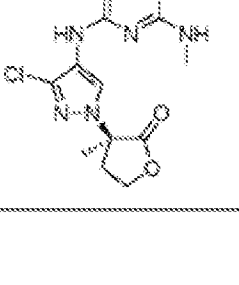
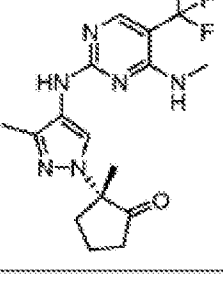
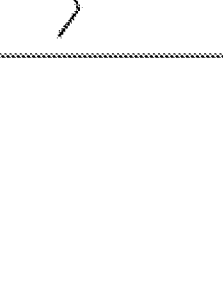
Într-o realizare, invenția furnizează un compus care poate fi selectat dintre compușii 34, 57, 68, 69, 75, 77, 78, 79, 81, 86, 88, 126, 127, 129, 137, 138, 146, 147 sau 157 din Tabelul 1B. De asemenea incluse în divulgare sunt sărurile acceptabile farmaceutic, stereoizomerii, sau un amestec de stereoizomeri ai acestora. În anumite realizări, sunt furnizați compușii 34, 57, 68, 69, 75, 77, 78, 79, 81, 86, 88, 126, 127, 129, 137, 138, 146, 147 sau 157 din Tabelul 1B pentru utilizare în metodele descrise aici. Este divulgat un compus selectat dintre compușii 70, 71, 82, 83, 128, 130-136, 139-145, 148-156 sau 158-193 din Tabelul 1B. De asemenea incluse în divulgare sunt sărurile acceptabile farmaceutic, stereoizomerii, sau un amestec de stereoizomeri ai acestora. De asemenea sunt divulgați compușii 70, 71, 82, 83, 128, 130-136, 139-145, 148-156 sau 158-193 din Tabelul 1B pentru utilizare în metodele descrise aici.

Stereoizomerii specifici avuți în vedere îi includ pe cei următori din Tabelul 2A și Tabelul 2B.

Tabelul 2A

Structură	Structură	Structură

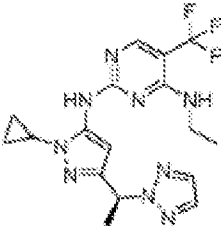
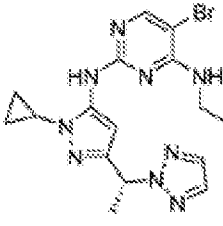
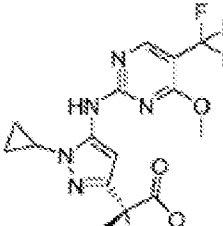
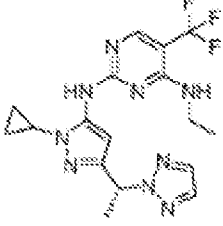
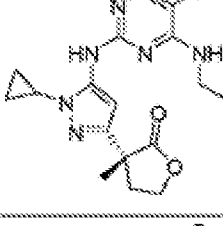
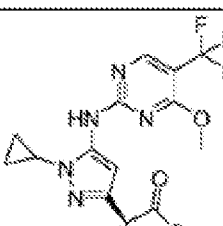
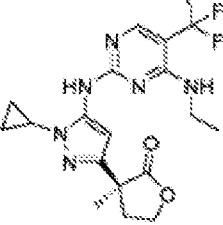
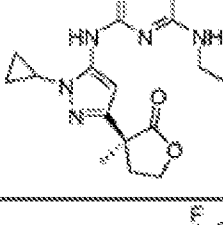
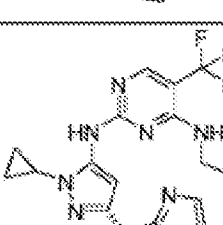
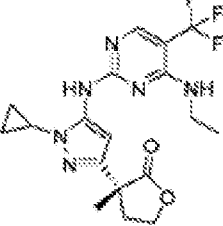
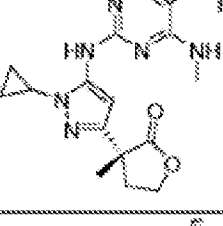
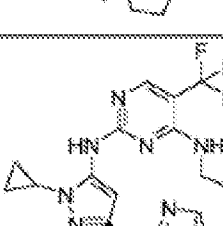
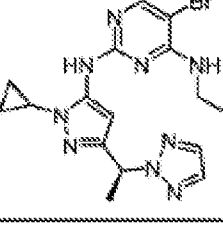
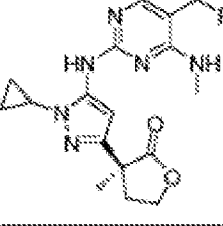
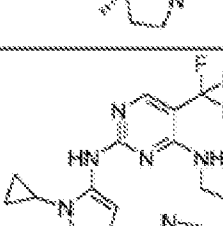


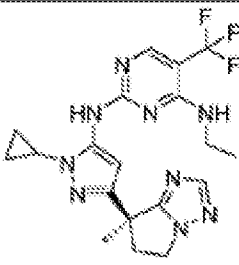
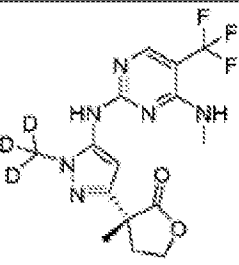
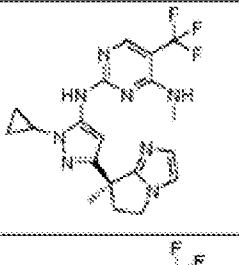
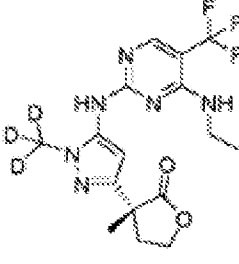
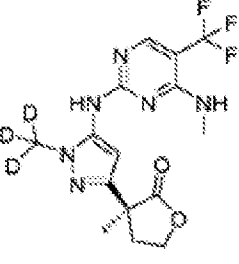
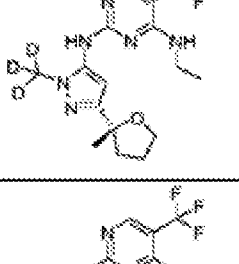
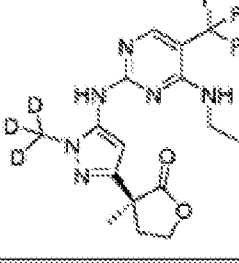
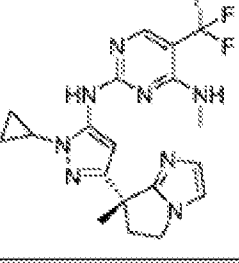
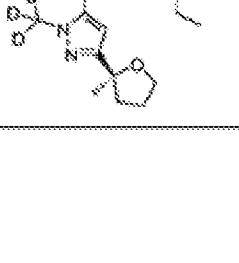
Structură	Structură	Structură
		
		
		
		
		

Structură	Structură	Structură

sau o sare acceptabilă farmaceutic, anlaog deuterat, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri ai acestora.

Tabelul 2B

Structură	Structură	Structură
		
		
		
		
		

Structură	Structură	Structură
		
		
		

sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri ai acestora.

- 5 Este divulgat un compus selectat dintre acei compuși din Tabelul 2A. De asemenea incluse în divulgare sunt sărurile acceptabile farmaceutic, stereoisomerii, sau un amestec de stereoisomeri ai acestora. Este de asemenea divulgat un compus selectat dintre acei compuși din Tabelul 2B. De asemenea incluse în divulgare sunt sărurile acceptabile farmaceutic, analogii deuterati, stereoisomerii, sau un amestec de stereoisomeri ai acestora. De asemenea sunt divulgați compuși din Tabelul 2A pentru utilizare
10 în metodele descrise aici. De asemenea sunt divulgați compuși din Tabelul 2B pentru utilizare în metodele descrise aici.

3. Metode de tratament și utilizări

- „Tratamentul” sau „tratarea” este o abordare pentru obținerea de rezultate benefice sau dorite incluzând rezultatele clinice. Rezultatele clinice benefice sau dorite pot include unul sau mai multe din următoarele: a) inhibarea bolii sau afecțiunii (de exemplu, scăderea unuia sau mai multor simptome care rezultă din boală sau afecțiune, și/sau diminuarea extinderii bolii sau afecțiunii); b) încetinirea sau oprirea dezvoltării unuia sau mai multor simptome clinice asociate cu boala sau afecțiunea (de exemplu, stabilizarea bolii sau afecțiunii, prevenirea sau întârzierea înrăutățirii sau progresului bolii sau afecțiunii și/sau prevenirea sau întârzierea împrăstierii (de exemplu, metastază) bolii sau afecțiunii); și/sau c) alinarea bolii, ceea ce înseamnă, determinarea regresiei simptomelor clinice (de exemplu, ameliorarea stării de boală, asigurând remisia parțială sau totală a bolii sau afecțiunii, amplificând efectul unei alte medicații, întârziind progresul bolii, crescând calitatea vieții și/sau prelungind supraviețuirea.
20

- „Prevenirea” sau „prevenind” înseamnă orice tratament al unei boli sau afecțiuni care determină simptomele clinice bolii sau afecțiunii să nu se dezvolte. Compușii pot, în unele realizări, să fie administrați unui subiect (incluzând un om) care este cu risc sau are un istoric familial al bolii sau afecțiunii.
25

- „Subiect” se referă la un animal, cum ar fi un mamifer (incluzând un om), care a fost sau va fi obiectul tratamentului, observării sau experimentului. Metodele descrise aici pot fi utile în aplicații de terapie umană și/sau veterinară. În unele realizări, subiectul este un mamifer. Într-o realizare, subiectul este un om.
30

Termenul „cantitate eficientă terapeutică” sau „cantitate eficientă” dintr-un compus descris aici sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, tautomer, stereoisomer, amestec de stereoisomeri, sau

analog deuterat al acestora înseamnă o cantitate suficientă pentru a efectua tratamentul când este administrată unui subiect, pentru a furniza un beneficiu terapeutic cum ar fi ameliorarea simptomelor sau încetinire progresului bolii. De exemplu, o cantitate eficientă terapeutic poate fi o cantitate suficientă pentru a scădea un simptom a unei boli sau afecțiuni cum s-a descris aici. Cantitatea eficientă terapeutic

poate varia depinzând de subiect, și boala sau afecțiunea care este tratată, greutatea și vârsta subiectului, severitatea bolii sau afecțiunii, și maniera de administrare, care poate fi cu ușurință determinată de către cineva având calificare obișnuită în domeniu.

Metodele descrise aici pot fi aplicate la populații de celule *in vivo* sau *ex vivo*. „*In vivo*” înseamnă la un individ viu, cum ar fi un animal sau om. În acest context, metodele descrise aici pot fi utilizate terapeutic la un individ. „*Ex vivo*” înseamnă în afara unui individ viu. Exemple de populații de celule *ex vivo* includ culturi de celule *in vitro* și mostre biologice incluzând mostre fluide sau de țesut obținute de la indivizi. Astfel de mostre pot fi obținute prin metode bine cunoscute în domeniu. Exemple de mostre de fluid biologic includ sângele, fluidul cerebrospinal, urina, și saliva. În acest context, compușii și compozițiile descrise aici pot fi utilizate pentru o varietate de scopuri, incluzând scopurile terapeutice și experimentale. De exemplu, compușii și compozițiile descrise aici pot fi utilizate *ex vivo* pentru a determina programul optim și/sau dozarea administrării dintr-un compus al prezentei divulgări pentru o afecțiune dată, tip de celulă, individ, și alți parametri. Informația culeasă din astfel de utilizări poate fi utilizată în scopuri experimentale sau în clinici pentru a stabili protocoalele pentru tratamentul *in vivo*. Alte utilizări *ex vivo* pentru care compușii și compozițiile descrise aici pot fi adecvate sunt descrise mai jos sau vor deveni evidente celor calificați în domeniu. Compușii selectați pot fi caracterizați în plus pentru a examina siguranța sau toleranța dozajului la subiecții umani sau non-umani. Astfel de proprietăți pot fi examinate utilizând metodele cunoscute în mod obișnuit celor calificați în domeniu.

LRRK2 au fost asociate cu tranziția de la deprecierea cognitivă ușoară la boala Alzheimer; dischinezia indusă de L-Dopa (Hurley și colab., Eur. J. Neurosci., Vol. 26, 2007, 171-177); tulburările CNS asociate cu proliferarea celulară neuroprogenitoare și migrația, și reglarea de LRRK2 pot avea utilitate în îmbunătățirea rezultatelor neurologice după leziunea ischemică, și stimularea restaurării funcționării CNS după leziunea neuronală cum ar fi accidentul vascular cerebral ischemic, leziunea traumatică a creierului, sau leziunea măduvei spinării (Milosevic și colab., Neurodegen., vol. 4, 2009, 25; vezi Zhang și colab., J. Neurosci. Res. vol. 88, 2010, 3275-3281); boala Parkinson, boala Alzheimer, scleroza multiplă, și demența indusă de HIV (vezi Milosevic și colab., Mol. Neurodegen., vol. 4, 2009, 25); cancer la rinichi, sân, prostată (de exemplu tumoare solidă), sânge și pulmonar, și leucemie micelogenoasă acută (AML); limfoame și leucemii (vezi Ray și colab., J. Immunolo., Vol. 230, 2011, 109); mielom multiplu (Chapman și colab., Nature, vol. 471, 2011, 467-472); carcinoame papilare renale și tiroidiene; mielom multiplu (Chapman și colab., Nature, vol. 471, 2011, 467-472); boli ale sistemului imunitar, incluzând artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, anemia hemolitică autoimună, aplazia pură a celulelor roșii, purpura trombocitopenică idiopatică (ITP), sindromul Evans, vasculita, tulburări buloase ale pielii, diabetul zaharat de tip 1, sindromul Sjogren, boala Delvic, și miopatiile inflamatorii (Nakamura și colab., ADN Res. vol. 13(4), 2006, 169-183; vezi Engel și colab., Pharmacol. Rev. vol. 63, 2011, 127-156; Homam și colab., J. Clin. Neuromuscular Disease, vol. 12, 2010, 91-102); spondilită anchilozantă și infecție leproasă (DAnoy și colab., PLoS Genetics, vol. 6(12), 2010, e1001195, 1-5; vezi Zhang și colab., N. Eng. J. Med. vol. 361, 2009, 2609-2618); alfa-sinucleinopatii, taupatii (vezi Li și colab., 2010 Neurodegen. Dis. vol. 7, 2010, 265-271); boala Gaucher (vezi Westbroek și colab., Trends. Mol. Med. vol. 17, 2011, 485-493); boli tauopatice caracterizate prin hiperfosforilarea Tau cum ar fi boala granulei argirofilice, boala Pick, degenerarea corticobazală, paralizia supranucleară progresivă, și demența frontotemporală moștenită și parkinsonismul legat la cromozomul 17 (vezi Goedert, M și Jakes, R, Biochemica et Biophysica Acta, vol. 1739, 2005, 240-250); boli caracterizate prin niveluri diminuate de dopamină cum ar fi simptome de sevraj/recidivă asociate cu consumul de droguri (vezi Rothman și colab., og. Brain Res., vol. 172, 2008, 385); răspunsuri proinflamatorii microgliale (vezi Moehle și colab., J. Neuroscience vol. 32, 2012, 1602-1611); patogeneza bolii Crohn (vezi Barrett și colab., Nature Genetics, vol. 40, 2008, 955-962); și scleroză laterală amiotrofică (ALS).

Se sugerează că activitatea LRRK2 crescută poate fi o caracteristică a ALS. Nivelurile ridicate semnificativ de LRRK2 ARNm au fost observate în fibroblastele pacienților cu boală Niemann-Pick de tip C (NPC), care arată că funcționarea anormală a LRRK2 poate juca un rol în tulburările lizozomale.

Într-un alt aspect, prezenta divulgare se referă la o metodă de tratare a unei boli sau afecțiuni mediate, cel puțin parțial, de LRRK2. În particular, divulgarea furnizează metode pentru prevenirea sau tratarea unei tulburări asociate cu LRRK2 la un mamifer, cuprinzând etapa de administrare la respectivul mamifer a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus din Tabelul 1A sau Tabelul 1B sau dintr-o preparare terapeutică a prezentei divulgări. În unele realizări, boala sau afecțiunea mediată, cel puțin parțial, de LRRK2 este o boală neurodegenerativă, de exemplu, o tulburare a sistemului nervos central (CNS), cum ar fi boala Parkinson (PD), boala Alzheimer (AD), demența (incluzând demența cu corpi

Lewy și demența cascuară), scleroza laterală amiotrofică (ALS), disfuncția memoriei asociată cu vârsta, deprecierea cognitivă ușoară (de exemplu, incluzând tranziția de la deprecierea cognitivă ușoară la boala Alzheimer), boala granulei argirofilice, tulburări lizozomale (de exemplu, boala Niemann-Pick de tip C, boala Gaucher), degenerarea corticobazală, paralizia supranucleară progresivă, demența frontotemporală moștenită și parkinsonismul legat la cromozomul 17 (FTDP-17), simptome de sevraj/recidivă asociate cu consumul de droguri, dischinezie indusă de L-Dopa, boala Huntington (HD), și demența asociată cu HIV (HAD). În alte realizări, tulburarea este o boală ischemică a organelor incluzând dar fără a se limita la, creier, inimă, rinichi, și ficat.

În unele alte realizări, boala sau afecțiunea mediată, cel puțin parțial, de LRRK2 este cancerul. În anumite realizări specifice, cancerul este cancer la tiroidă, renal (incluzând renal papilar), la sân, pulmonar, de sânge, și la prostată (de exemplu tumoare solidă), leucemii (incluzând leucemie mielogenă acută (AML)), sau limfoame. În unele realizări, cancerul este cancer la rinichi, cancer la sân, cancer la prostată, cancer de sânge, cancer papilar, cancer pulmonar, leucemie mielogenă acută, sau mielom multiplu.

În alte realizări, compușii divulgați în prezent sunt utilizați în metode pentru tratarea tulburărilor inflamatorii. În unele realizări, tulburarea este o boală inflamatorie a intestinului, cum ar fi boala Crohn sau colita ulcerativă (ambele cunoscute în general împreună ca boală inflamatorie intestinală). În alte realizări, boala inflamatorie este lepra, scleroza laterală amiotrofică, artrita reumatoidă, sau spondilita anchilozantă. În unele realizări, boala inflamatorie este lepra, boala Crohn, boala inflamatorie intestinală, colita ulcerativă, scleroza laterală amiotrofică, artrita reumatoidă, sau spondilita anchilozantă.

În alte realizări, compușii divulgați în prezent sunt utilizați în metode pentru tratamentul sclerozei multiple, lupusului eritematos sistemic, anemiei hemolitice autoimune, aplaziei pure a celulelor roșii, purperei trombocitopenice idiopatice (ITP), sindromului Evans, vasculitei, tulburărilor buloase ale pielii, diabetului zaharat de tip 1, sindromului Sjogren, bolii Devic, și miopatiilor inflamatorii.

Alte realizări includ metode pentru amplificarea memoriei cognitive a unui subiect, metoda cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție cuprinzând compusul din Tabelul 1A, Tabelul 1B, Tabelul 2A sau Tabelul 2B unui subiect care are nevoie de aceasta.

Alte realizări includ utilizarea unor compuși divulgați în prezent în terapie. Unele realizări includ utilizarea lor în tratamentul unei boli neurodegenerative, a cancerului, sau a unei boli inflamatorii.

În alte realizări, sunt furnizați compușii divulgați în prezent pentru utilizare în tratamentul bolii Alzheimer, dischineziei induse de L-Dopa, bolii Parkinson, demenței, ALS, cancerului la rinichi, cancerului la sân, cancerului la prostată, cancerului de sânge, cancerului papilar, cancer pulmonar, leucemie mielogene acute, mielomului multiplu, leprei, bolii Crohn, bolii inflamatorii intestinale, colitei ulcerative, sclerozei laterale amiotrofice, artritei reumatoide, sau spondilitei anchilozante.

În alte realizări, este furnizată utilizarea compușilor divulgați în prezent pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea unei boli neurodegenerative, a cancerului, sau a unei boli inflamatorii.

În alte realizări, este furnizată utilizarea compușilor divulgați în prezent pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea bolii Alzheimer, dischineziei induse de L-Dopa, bolii Parkinson, demenței, sclerozei laterale amiotrofice, cancerului la rinichi, cancerului la sân, cancerului la prostată, cancerului de sânge, cancerului papilar, cancerului pulmonar, leucemiei mielogene acute, mielomului multiplu, leprei, bolii Crohn, bolii inflamatorii intestinale, colitei ulcerative, sclerozei laterale amiotrofice, artritei reumatoide, sau spondilitei anchilozante.

Termenul „traumă” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la orice deteriorare fizică a corpului cauzată de violență, accident, fractură etc. Termenul „ischemie” se referă la o tulburare cardiovasculară caracterizată printr-o stare cu oxigen scăzut uzual din cauza obstrucției aprovizionării arteriale cu sânge sau curgerii inadecvate a sângelui care conduce la hipoxie în țesut. Termenul „accident vascular cerebral” se referă la tulburări cardiovasculare cauzate de un cheag de sânge sau de o sângerare în creier, determinată cel mai obișnuit de o întrerupere a fluxului de sânge în creier cum ar fi de la un cheag care blochează un vas de sânge, și în anumite realizări din divulgare termenul accident vascular cerebral se referă la accidentul vascular cerebral ischemic sau la accidentul vascular cerebral hemoragic. Termenul „infarct miocardic” se referă la o tulburare cardiovasculară caracterizată prin necroza localizată care rezultă din obstrucția aprovizionării sângelui.

În anumite realizări, prezenta divulgare se referă la compuși pentru inhibarea morții celulei, în care compușii sunt prezentați în Tabelul 1A, Tabelul 1B, Tabelul 2A sau Tabelul 2B. În anumite realizări, compușii din prezenta divulgare sunt inhibitori ai morții celulei. În orice eveniment, compușii din prezenta divulgare exercită preferabil efectul lor asupra inhibării morții celulei la o concentrație de mai puțin de aproximativ 50 micromoli, mai preferabil la o concentrație de mai puțin de aproximativ 10 micromoli, și cel mai preferabil la o concentrație de mai puțin de 1 micromol.

4. Truse

Sunt furnizate de asemenea aici truse care includ un compus din divulgare, sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, tautomer, stereoisomer, amestec de stereoisomeri, sau analog deuterat al

acestora, și ambalarea adecvată. Într-o realizare, o trusă include în plus instrucțiuni pentru utilizare. Într-un aspect, o trusă include un compus din divulgare, sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, tautomer, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau analog deuterat al acestora, și o etichetă și/sau instrucțiuni pentru utilizarea compușilor în tratamentul afecțiunilor, incluzând bolile sau afecțiunile, descrise aici.

Sunt furnizate de asemenea aici articole de fabricare care includ un compus descris aici sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, tautomer, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau analog deuterat al acestora într-un recipient adecvat. Recipientul poate fi un flacon, borcan, fiolă, seringă preumplută, și pungă intravenoasă.

5. Compoziții farmaceutice și moduri de administrare

Compușii furnizați aici sunt administrați uzual în formă de compoziții farmaceutice. Astfel, sunt furnizate de asemenea aici compoziții farmaceutice care conțin unul sau mai mulți compuși descriși aici sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, tautomer, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau analog deuterat al acestora și unul sau mai multe vehicule acceptabile farmaceutic selectate dintre purtători, adjuvanți și excipienți. Vehiculele adecvate acceptabile farmaceutic pot include, de exemplu, diluanți solizi inerti și umpluturi, diluanți, incluzând soluția apoasă sterilă și diferiți solvenți organici, amelioratori de permeabilitate, solubilizatori și adjuvanți. Astfel de compoziții sunt preparate într-o manieră bine cunoscută în domeniul farmaceutic. Vezi, de exemplu, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. ed. a 17-a (1985); și Modern Pharmaceuticals, Marcel Dekker, Inc. ed. a 3-a (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Compozițiile farmaceutice pot fi administrate în doze fie singure sau fie multiple. Compoziția farmaceutică poate fi administrată prin diferite metode incluzând, de exemplu, căile rectală, bucală, intranasală și transdermală. În anumite realizări, compoziția farmaceutică poate fi administrată prin injectare intraarterială, intravenoasă, intraperitoneală, parenterală, intramusculară, subcutanată, orală, topică, sau ca un inhalant.

Un mod de administrare este parenteral, de exemplu, prin injecție. Formele în care compozițiile farmaceutice descrise aici pot fi încorporate pentru administrare prin injecție includ, de exemplu, suspensii apoase sau uleioase, sau emulsii, cu ulei de susan, ulei de porumb, ulei din semințe de bumbac, sau ulei de arahide, precum și elixire, manitol, dextroză, sau o soluție sterilă apoasă, și vehicule farmaceutice similare.

Administrarea orală poate fi o altă cale pentru administrarea compușilor descriși aici. Administrarea poate fi, de exemplu, prin capsule sau tablete acoperite enteric. În fabricarea compozițiilor farmaceutice care includ cel puțin un compus descris aici sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, tautomer, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau analog deuterat al acestora, ingredientul activ este uzual diluat cu un excipient și/sau inclus într-un astfel de purtător care poate fi în formă de capsulă, pliculeț, hârtie sau alt recipient. Când excipientul servește ca diluant, el poate fi în forma unui material solid, semi-solid, sau lichid, care acționează ca vehicul, purtător sau mediu pentru ingredientul activ. Astfel, compozițiile pot fi în formă de tablete, pilule, pulberi, pastile, pliculețe, cașete, elixire, suspensii, emulsii, soluții, siropuri, aerosoli (ca un solid sau într-un mediu lichid), unguente, conținând de exemplu, până la 10% din masa compusului activ, capsule de gelatină moi și tari, soluții sterile injectabile, și pulberi sterile ambalate.

Unele exemple de excipienți adecvați includ lactoză, dextroză, zaharoză, sorbitol, manitol, amidonuri, gumă de salcâm, fosfat de calciu, algați, tragacant, gelatină, silicat de calciu, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, celuloză, apă sterilă, sirop, și metil celuloză. Formulările pot include suplimentar agenți de lubrifiere cum ar fi talc, stearat de magneziu, și ulei mineral; agenți de umectare; de emulsionare și agenți de punere în suspensie; agenți de conservare cum ar fi metil și propilhidroxibenzoați; agenți de îndulcire; și agenți de aromatizare.

Compozițiile care includ cel puțin un compus descris aici sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, tautomer, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau analog deuterat al acestora pot fi formulate astfel încât să asigure eliberarea rapidă, susținută sau întârziată a ingredientului activ după administrarea către subiect prin utilizarea procedurilor cunoscute în domeniu. Sistemele cu eliberarea controlată a livrării medicamentului pentru administrare orală includ sistemele cu pompă osmotică și sistemele de dizolvare care conțin rezervoare acoperite cu polimer sau formulări matriceale medicament-polimerice. Plasturii transdermali pot fi utilizați pentru a furniza perfuzia continuă sau discontinuă a compușilor descriși aici în unități controlate. Plasturii transdermali pot fi construiți pentru livrarea continuă, pulsatilă, sau la cerere a agenților farmaceutici.

Pentru prepararea compozițiilor solide cum ar fi tabletele, ingredientul activ principal poate fi amestecat cu un excipient farmaceutic pentru a forma o compoziție preformată solidă conținând un amestec omogen dintr-un compus descris aici sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, tautomer, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau analog deuterat al acestora. Când se face referire la aceste compoziții preformulate ca omogene, ingredientul activ poate fi dispersat uniform prin compoziție

astfel încât compoziția poate fi cu ușurință subdivizată în forme de dozare unitare eficiente egale cum ar fi tabletele, pilulele și capsulele.

Tabletele sau pilulele compuşilor descriși aici pot fi acoperite sau altfel compuse pentru a furniza o formă de dozare care să confere avantajul de acțiune prelungită, sau pentru a o proteja de condițiile acide ale stomacului. De exemplu, tableta sau pilula pot include o componentă de dozaj interior și una de dozaj exterior, cea din urmă fiind sub forma unei anvelope peste prima. Cele două componente pot fi separate de un strat enteric care servește să reziste la dezintegrarea din stomac și permite componentei interioare să treacă intactă în duoden sau să fie întârziată în eliberare. O varietate de materiale pot fi utilizate pentru astfel de straturi sau acoperiri enterice, astfel de materiale incluzând un număr de acizi polimerici și amestecuri de acizi polimerici cu astfel de materiale ca șelac, alcool cetilic, și acetat de celuloză.

Compozițiile pentru inhalare sau insuflare pot include soluții și suspensii în solvenți apoși sau organici acceptabili farmaceutic, sau amestecuri ale acestora, și pulberi. Compozițiile lichide sau solide pot conține excipienți acceptabili farmaceutic adecvați cum s-a descris aici. În unele realizări, compozițiile sunt administrate pe calea respiratorie orală sau nazală pentru efect local sau sistemic. În alte realizări, compozițiile în solvenți acceptabili farmaceutic pot fi nebulizate prin utilizarea de gaze inerte. Soluțiile nebulizate pot fi inhalate direct din dispozitivul de nebulizare sau dispozitivul de nebulizare poate fi atașat la cagula măștii de față, sau la mașina de respirat cu presiune pozitivă intermitentă. Soluția, suspensia, sau compozițiile de pulbere pot fi administrate, preferabil oral sau nazal, din dispozitive care livrează formularea într-o manieră adecvată.

6. Dozare

Nivelul de dozare specific al unui compus al prezentei cereri de brevet pentru orice subiect particular va depinde de o varietate de factori incluzând activitatea compusului specific utilizat, vârsta, greutate corporală, sănătatea generală, sexul, dieta, timpul de administrare, calea de administrare, și rata de excreție, combinația de medicamente și severitatea bolii particulare la subiectul care este supus terapiei. De exemplu, un dozaj poate fi exprimat ca număr de miligrame dintr-un compus descris aici pe kilogram de greutate corporală a subiectului (mg/kg). Dozajele între aproximativ 0,1 și 150 mg/kg pot fi adecvate. În unele realizări, aproximativ 0,1 și 100 mg/kg pot fi adecvate. În alte realizări un dozaj între 0,5 și 60 mg/kg poate fi adecvat. În unele realizări, un dozaj de la aproximativ 0,0001 până la aproximativ 100 mg pe kg din greutatea corporală pe zi, de la aproximativ 0,001 până la aproximativ 50 mg de compus pe kg din greutatea corporală, sau de la aproximativ 0,01 până la aproximativ 10 mg de compus pe kg din greutatea corporală poate fi adecvat. Normalizarea în conformitate cu greutatea corporală a subiectului este în special utilă la ajustarea dozajelor între subiecți cu dimensiuni larg disparate, cum ar fi cele care au loc când se utilizează medicamentul atât la copii cât și la oameni adulți sau când se transformă un dozaj eficient la un subiect non-uman cum ar fi câinele la un dozaj adecvat pentru un subiect uman.

Dozajul zilnic poate fi de asemenea descris ca cantitatea totală dintr-un compus descris aici administrată pe doză sau pe zi. Dozajul zilnic dintr-un compus din Tabelul 1A, Tabelul 1B, Tabelul 2A sau Tabelul 2B poate fi între aproximativ 1 mg și 4.000 mg, între aproximativ 2.000 până la 4.000 mg/zi, între aproximativ 1 până la 2.000 mg/zi, între aproximativ 1 până la 1.000 mg/zi, între aproximativ 10 până la 500 mg/zi, între aproximativ 20 până la 500 mg/zi, între aproximativ 50 până la 300 mg/zi, între aproximativ 75 până la 200 mg/zi, sau între aproximativ 15 până la 150 mg/zi.

Când se administrează oral, dozajul zilnic total pentru un subiect uman poate fi între 1 mg și 1.000 mg, între aproximativ 1.000-2.000 mg/zi, între aproximativ 10-500 mg/zi, între aproximativ 50-300 mg/zi, între aproximativ 75-200 mg/zi, sau între aproximativ 100-150 mg/zi.

Compușii prezentei cereri de brevet sau compozițiile acestora pot fi administrate o dată, de două ori, de trei ori, de patru ori, sau de mai multe ori zilnic, utilizând orice metode adecvate descrise mai sus.

Într-o realizare particulară, metoda cuprinde administrarea către subiect a unei doze inițiale zilnice de aproximativ 1 până la 800 mg dintr-un compus descris aici și creșterea dozei cu incrementele până când este obținută eficacitatea clinică. Se pot utiliza incrementele de aproximativ 5, 10, 25, 50, sau 100 mg pentru a crește doza. Dozajul poate fi crescut zilnic, în fiecare altă zi, de două ori pe săptămână, sau o dată pe săptămână.

7. Terapie de combinație

Într-un alt aspect din divulgare, compușii pot fi administrați în combinație cu alți agenți, incluzând (dar fără a fi limitați la) compuși care sunt inhibitori de apoptoză; inhibitori de polimerază poli(ADP-riboză) PARP; inhibitori Src; agenți pentru tratamentul tulburărilor cardiovasculare; hipertensiune, hipercolesterolemie și diabet de tip II; agenți antiinflamatori, agenți antitrombotici; agenți fibrinolitici; agenți antitrombotici, agenți de reducerea lipidelor, inhibitori direcți de trombină; inhibitori ai receptorului de glicoproteină IIb/IIIa; blocanți ai canalelor de calciu; agenți de blocare ai receptorului beta-adrenergic; inhibitori de ciclooxygenază (de exemplu, COX-1 și COX-2); inhibitori ai sistemului de angiotensină (de exemplu, inhibitori ai enzimei de transformare a angiotensinei (ACE)); inhibitori renini;

și/sau agenți care se leagă la moleculele de adeziune celulară și inhibă abilitatea celulelor sanguine albe de a se atașa la astfel de molecule (de exemplu, polipeptide, anticorpi policlonali și monoclonali).

În alte realizări, compușii din prezenta divulgare pot fi administrați în combinație cu un agent suplimentar având activitate pentru tratamentul unei boli neurodegenerative. De exemplu, în unele realizări compușii sunt administrați în combinație cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari utili pentru tratamentul bolii Parkinson. În unele realizări, agentul terapeutic suplimentar este L-dopa (de exemplu, Sinemet®), un agonist dopaminergic (de exemplu Ropinerol sau Pramipexole), un inhibitor de catecol-O-metiltransferază (COMT) (de exemplu Entacapone), un inhibitor de oxidază L-monoamină (MAO) (de exemplu, selegilină sau rasagilină) sau un agent care crește eliberarea de dopamină (de exemplu, Zonisamidă).

Prezenta divulgare furnizează de asemenea combinații de doi sau mai mulți compuși care inhibă necroza celulară (de exemplu, un compus cum s-a divulgat aici și un agent suplimentar pentru inhibarea necrozei). Prezenta divulgare furnizează de asemenea combinații dintr-unul sau mai mulți compuși care inhibă necroza celulară combinați cu unul sau mai mulți agenți sau compuși suplimentari (de exemplu, alți compuși terapeutici pentru tratarea unei boli, afecțiuni, sau infecții).

8. Sinteza compușilor

Compușii pot fi preparați utilizând metodele divulgate aici și modificările de rutină ale acestora, care vor fi evidente dată fiind divulgarea de aici și metodele bine cunoscute în domeniu. Metodele sintetice convenționale și bine cunoscute pot fi utilizate în plus față de învățăturile de aici. Sinteza compușilor tipici descriși aici poate fi realizată cum s-a descris în următoarele exemple. Dacă sunt disponibili, reactivii pot fi cumpărați comercial, de exemplu, de la Sigma Aldrich sau alți furnizori chimici.

Compușii din divulgare pot fi preparați utilizând metodele divulgate aici și modificările de rutină ale acestora care vor fi evidente dată fiind divulgarea de aici și metodele bine cunoscute în domeniu. Metodele sintetice convenționale și bine cunoscute pot fi utilizate în plus față de învățăturile de aici. Sinteza compușilor descriși aici poate fi realizată cum s-a descris în următoarele exemple. Dacă sunt disponibili, reactivii pot fi cumpărați comercial, de exemplu de la Sigma Aldrich sau alți furnizori chimici.

Compușii din această divulgare pot fi preparați din materii prime disponibile cu ușurință utilizând, de exemplu, următoarele metode și proceduri generale. Se va aprecia că unde condițiile de proces tipice sau preferate (adică, temperaturi de reacție, timpi, rapoarte molare ale reactanților, solvenți, presiuni, etc.) sunt date, pot fi utilizate de asemenea alte condiții de proces dacă nu se afirmă altfel. Condițiile optime de reacție pot varia cu reactanții sau solvenții particulari utilizați, dar astfel de condiții pot fi determinate de către o persoană calificată în domeniu prin proceduri de optimizare de rutină.

Suplimentar, cum va fi evident pentru cei calificați în domeniu, grupările de protecție convenționale pot fi necesare pentru a preveni anumite grupări funcționale să fie supuse la reacții nedorite. Grupările de protecție adecvate pentru diferite grupări funcționale precum și condițiile adecvate pentru protejarea și deprotejarea grupărilor funcționale particulare sunt bine cunoscute în domeniu. De exemplu, numeroase grupări de protecție sunt descrise în Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006). *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience, și referiri citate în acestăea.

Mai mult, compușii din această divulgare pot conține unul sau mai mulți centri chirali. Corespunzător, dacă se dorește, astfel de compuși pot fi preparați sau izolați ca stereoizomeri puri, adică, ca enantiomeri sau diastereomeri individuali sau ca amestecuri îmbogățite de stereoizomeri. Toți astfel de stereoizomeri (și amestecuri îmbogățite) sunt incluși în domeniul acestei divulgări, dacă nu se indică altfel. Stereoizomerii puri (sau amestecurile îmbogățite) pot fi preparați utilizând, de exemplu, materii prime active optic sau reactivi stereoselectivi bine cunoscuți în domeniu. Alternativ, amestecurile racemice de astfel de compuși pot fi separate utilizând, de exemplu, cromatografie chirală pe coloană, agenți de rezolvare chirală, și altele asemenea.

Materiile prime pentru următoarele reacții sunt compuși cunoscuți în general sau pot fi preparate prin proceduri cunoscute sau modificări evidente ale acestora. De exemplu, multe din materiile prime sunt disponibile de la furnizori comerciali cum ar fi Aldrich Chimic Co. (Milwaukee, Wisconsin, SUA), Bachem (Torrance, California, SUA), Emka-Chemce sau Sigma (St. Louis, Missouri, SUA). Altele pot fi preparate prin proceduri sau modificări evidente ale acestora, descrise în textele standard de referință cum ar fi Fieser și Fieser's Reagents for Organic Synthesis, volumele 1-15 (John Wiley, și Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, volumele 1-5, și Suplimentele (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, volumele 1-40 (John Wiley, și Sons, 1991), Martie's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, și Sons, ediția a 5-a, 2001), și Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Termenii „solvent“, „solvent organic inert“ sau „solvent inert “ se referă la un solvent inert în condițiile de reacție fiind descris în conjuncție cu acestea (incluzând, de exemplu, benzen, toluen,

acetonitril, tetrahidrofuran ("THF"), dimetilformamidă ("DMF"), cloroform, clorură de metilen (sau diclorometan), dietil eter, metanol, piridină și altele asemenea). În afară de cazul când s-a specificat contrariul, solvenții utilizați în reacțiile din prezenta divulgare sunt solvenți organici inerți, și reacțiile sunt efectuate sub un gaz inert, preferabil azot.

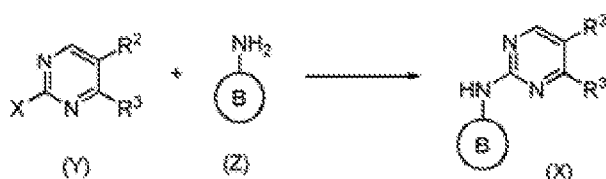
Termenul „q.s.” înseamnă adăugarea unei cantități suficiente pentru a obține o funcționare declarată, de exemplu, pentru a aduce o soluție la volumul dorit (adică, 100%).

Se va aprecia de asemenea că în fiecare din schemele de mai sus, adăugarea oricărui substituent poate conduce la producția unui număr de produse izomerice (incluzând, dar fără a se limita la, enantiomeri sau unul sau mai mulți diastereomeri) din care oricare sau toate pot fi izolate și purificate utilizând tehnicile convenționale. Când sunt doriți compuși enantiomerici puri sau îmbogățiti, cromatografia chirală și/sau materiile prime pure sau îmbogățite enantiomeric pot fi utilizate cum sunt utilizate în mod convențional în domeniu sau cum s-a descris în exemple.

Sinteză generală

Următoarea Schemă Generală de Reacție I ilustrează o metodă generală de realizare a compuşilor divulgați aici.

Schema I



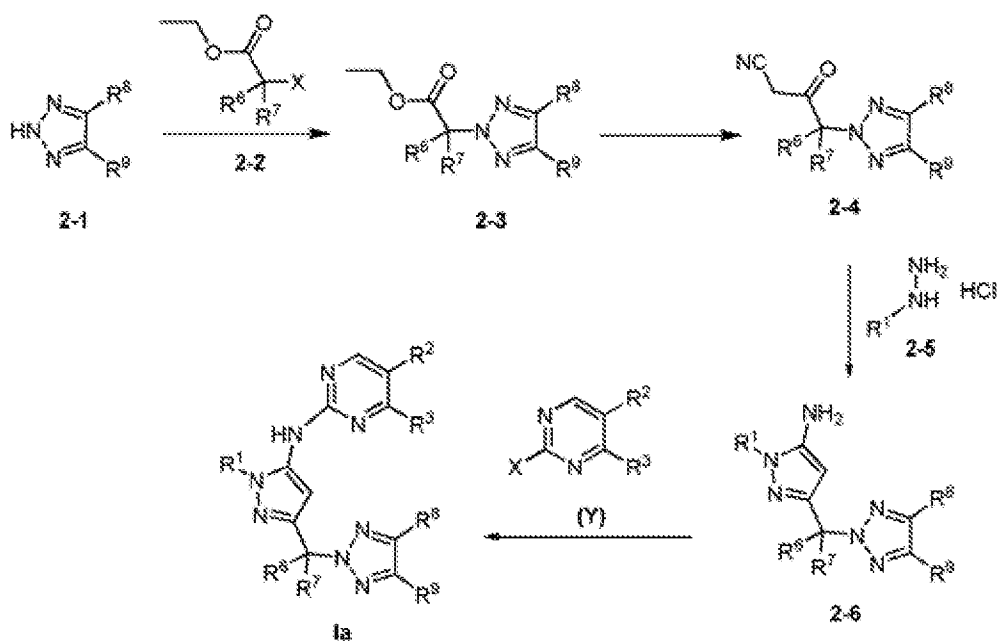
Referindu-ne la Schema Generală de Reacție I, compușii cu formula (X) sunt preparați prin cuplarea unei pirimidine substituite cu formula (Y) cu o amină cu formula (Z), în care R², R³, inelul B și m sunt definite ca în oricare din formulele furnizate aici sau prin compușii specifici exemplificați în Tabelul 1A, Tabelul 1B, Tabelul 2A sau Tabelul 2B, și X este o grupare îndepărtabilă. În anumite realizări, X este halo. Compușii adecvați cu formula (Y) sau (Z) pot fi preparați în conformitate cu metodele mai specifice descrise în exemplele care urmează sau prin metode cunoscute unei persoane calificate în domeniu. Cuplarea compuşilor cu formula (Y) și (Z) în prezența unui acid, furnizează un compus cu formula (X). În unele realizări, acidul este acid toluen sulfonic sau acid trifluoroacetic. În unele realizări, cuplarea compuşilor cu formula (Y) și (Z) în prezența unei baze furnizează un compus cu formula (X). În unele realizări, baza este trietilamină.

Într-o realizare, este furnizată o metodă de preparare a unui compus cu formula (X) cuprinzând cuplarea unui compus cu formula (Y) cu un compus cu formula (Z) în condiții pentru a furniza compusul cu Formula (X), în care R¹, R², R³, inelul B și m sunt definite ca în oricare din formulele furnizate aici sau prin compușii specifici exemplificați în Tabelul 1A, Tabelul 1B, Tabelul 2A sau Tabelul 2B, și X este o grupare îndepărtabilă. În anumite realizări, X este halo.

Când nu sunt disponibile comercial, aminele cu formula (Z) pot fi preparate din materii prime disponibile comercial. De exemplu, în anumite realizări, aminele cu formula (Z) pot fi preparate din reducerea compusului corespunzător substituit cu azot. Aminele cu formula (Z) sunt de obicei funcționalizate înainte de cuplarea cu pirimidina substituită cu formula (Y). Unde este dorit un anumit stereoizomer (de exemplu, un stereoizomer cis- sau trans- cu formula III, IIIA, sau IIIB), un singur stereoizomer al aminei corespunzătoare poate fi preparat înainte de cuplarea cu pirimidina substituită cu formula (Y). Fiecare din stereoizomerii cis- și trans- poate fi preparat prin inversarea selectivă a stereochemiei înainte de instalarea radicalului ciano pe inelul ciclobutil. În anumite realizări, aminele cu formula (Z) sunt preparate prin reacții de cicloadiție 1,3-dipolare utilizând materii prime funcționalizate adecvat. Funcționalizarea suplimentară sau interconversia grupării funcționale poate fi efectuată înainte sau după reacția de cicloadiție.

În anumite realizări, compușii cu formula Ia pot fi preparați în conformitate cu Schema II.

Schema II



Referindu-ne la Schema Generală de Reacție II, compușii cu formula (2-3) pot fi preparați prin cuplarea triazolului substituit adecvat (2-1) cu esterul substituit adecvat (2-2). Conversia esterului compusului (2-3) la compusul α -cianocetonă (2-4) poate fi realizată în condiții de reacție de substituție utilizând o bază puternică (de exemplu, butilitiu) și acetonitril. Punerea în contact a compusului (2-4) cu o hidrazină substituită adecvat (2-5) sau cu o sare a acesteia, furnizează o amină cu formula (2-6). Cuplarea aminei cu formula (2-6) cu pirimidina substituită adecvat cu formula (Y) poate fi realizată în conformitate cu Schema I, furnizând astfel compușii cu formula Ia.

EXAMPLE

Următoarele exemple sunt incluse pentru a demonstra realizările specifice ale divulgării. Ar trebui să se aprecieze de către cei calificați în domeniu că tehnicile divulgate în exemplele care urmează reprezintă tehnici pentru buna funcționare în practică a divulgării, și astfel pot fi considerate ca constituind moduri specifice pentru practica acesteia. Totuși, cei calificați în domeniu ar trebui să aprecieze că, în lumina prezentei divulgări, pot fi făcute multe modificări în realizările specifice care sunt divulgate și încă se obține un rezultat asemănător sau similar fără îndepărtarea de domeniul divulgării.

Metode experimentale generale:

Toate reacțiile neapoase au fost efectuate în articole din sticlă uscate în cuptor sau uscate la flacără sub atmosferă de azot. Toate substanțele chimice au fost cumpărate de la venditori comerciali și utilizate așa cum sunt, în afară de cazul când s-a specificat altfel. Reacțiile au fost agitate magnetic și monitorizate prin cromatografie în strat subțire (TLC) cu plăci de 250 μ m din gel de siliciu preacoperite, vizualizate fie cu UV, sau fie într-o cameră cu iod. Cromatografia rapidă pe coloană a fost efectuată utilizând gel de siliciu (100-200 mesh). Deplasările chimice sunt raportate față de cloroform (δ 7,26), metanol (δ 3,31), sau DMSO (δ 2,50) pentru ^1H RMN. Analiza HPLC a fost efectuată pe un sistem HPLC Shimadzu 20AB cu un detector matriceal de fotodiode și o coloană Luna-C18(2) 2,0 $\times$ 50 mm, 5 μ m la un debit de 1,2 mL/min cu un solvent gradient de Fază mobilă A (MPA, H_2O +0,037 % (v/v) TFA): Fază mobilă B (MPB, ACN+0,018 % (v/v) TFA) (0,01 min, 10% MPB; 4 min, 80% MPB; 4,9 min, 80% MPB; 4,92 min, 10% MPB; 5,5 min, 10% MPB). LCMS a fost detectat sub 220 și 254 nm sau utilizând detecția evaporativă a dispersiei luminii (ELSD) precum și ionizarea pozitivă prin electropulverizare (MS). HPLC semi-preparativă a fost efectuată fie în condiții acidice sau fie neutre. Acidică: Luna C18 100 $\times$ 30 mm, 5 μ m; MPA: $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$ =0,04%, sau acid formic/ H_2O =0,2% (v/v); MPB: ACN. Neutră: Waters Xbridge 150 $\times$ 25, 5 μ m; MPA: 10 mM NH_4HCO_3 în H_2O ; MPB: ACN. Gradientul pentru ambele condiții: 10% MPB până la 80% MPB în 12 min la un debit de 20 mL/min, apoi 100% MPB peste 2 min, 10% MPB peste 2 min, detector UV. Analiza SFC a fost efectuată pe un sistem SFC analitic Thar cu un detector UV/Vis și serii de coloane chirale incluzând AD-3, ASH, OJ-3, OD-3, AY-3 și IC-3, 4,6 $\times$ 100 mm, coloană de 3 μ m la un debit de 4 mL/min cu un solvent gradient de Fază mobilă A (MPA, CO_2): Fază mobilă B (MPB, MeOH +0,05 % (v/v) IPAm) (0,01 min, 10% MPB; 3 min, 40% MPB; 3,5 min, 40% MPB; 3,56-5 min, 10% MPB). SFC preparativă a fost efectuată pe un sistem SFC preparativ Thar 80 cu un detector UV/Vis și serii de coloane preparative chirale incluzând AD-H, AS-H, OJ-H, OD-H, AY-H și

IC-H, 30×250 mm, coloană de 5µm la un debit de 65 mL/min cu un solvent gradient de Fază mobilă A (MPA, CO₂): Fază mobilă B (MPB, MeOH+0,1 % (v/v) NH₃H₂O) (0,01 min, 10% MPB; 5 min, 40% MPB; 6 min, 40% MPB; 6,1-10 min, 10% MPB).

Compușii au fost denumiți utilizând fie ChemBioDraw Ultra 13.0 sau fie chemaxon.

5 **Preparare compus**

Unde nu s-a descris prepararea materiilor prime, acestea au fost disponibile comercial, cunoscute în literatură sau pot fi cu ușurință obținute de către cei calificați în domeniu utilizând proceduri standard. Unde se declară că compușii au fost preparați în mod analog cu exemplele sau intermediarii anteriori, se va aprecia de către o persoană calificată că timpul de reacție, numărul de echivalenți de reactivi și temperatura pot fi modificate pentru fiecare reacție specifică și că poate fi necesar sau de dorit să se utilizeze diferite tehnici de prelucrare sau purificare. Unde reacțiile sunt efectuate utilizând iradierea cu microunde, aparatul cu microunde utilizat este un Biotage Initiator. Alimentarea actuală cu energie variază în decursul reacției pentru a menține o temperatură constantă.

EXEMPLUL DE REFERINȚĂ 1

15 **Sinteză de N4-etil-N2-[1-(3-isocianociclobutil)-5-metil-pirazol-4-il]-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină (26)**

3-(benziloxi)ciclobutanol: La o soluție agitată de 3-benziloxiciclobutanonă (125 g, 709,38 mmol) în MeOH (1,5 L) s-a adăugat NaBH₄ (26,84 g, 709,38 mmol) în porții la -20°C sub N₂ într-o perioadă de 4 ore. După adăugare, amestecul a fost lăsat să se încălzească la 25°C și agitat timp de 30 min. La amestec s-a adăugat apă (50 mL) și s-a agitat timp de 30 min. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu. (Două loturi din aceeași scară au fost combinate pentru a fi prelucrate.) Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:EtOAc = 6:1) pentru a da (1S,3S)-3-(benziloxi)ciclobutanol ca ulei incolor.

1-(3-(benziloxi)ciclobutil)-4-nitro-1H-pirazol: la un amestec de (1S,3S)-3-(benziloxi)ciclobutanol (250 g, 1,40 mol) și 4-nitro-1H-pirazol (158,3 g, 1,40 mol) în THF (5 L) s-a adăugat PPh₃ (477,37 g, 1,82 mol) și DIAD (368,02 g, 1,82 mol, 353,87 mL) în picătură la 0°C sub N₂. După adăugare, amestecul a fost agitat la 25°C timp de 16 ore. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduu a fost triturat cu PE:EtOAc=2: 1 (2 L) și filtrat. Turta de filtru a fost spălată cu PE: EtOAc= 2: 1 (2 × 1 L) și filtratele combinate au fost concentrate pentru a da un produs brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE: EtOAc = 6: 1) pentru a da 1-((1R,3R)-3-(benziloxi)ciclobutil)-4-nitro-1H-pirazol ca solid alb. LCMS: RT 0,851 min, m/z = 274,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,29-7,41 (m, 5H), 4,92-4,99 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,41-4,47 (m, 1H), 2,63-2,84 (m, 4H).

1-(3-(benziloxi)ciclobutil)-5-cloro-4-nitro-1H-pirazol: la o soluție de 1-((1R,3R)-3-(benziloxi)ciclobutil)-4-nitro-1H-pirazol (80 g, 292,73 mmol) în THF (1,6 L) s-a adăugat LiHMDS (1 M, 567,90 mL) în picătură la -75°C sub N₂ într-o perioadă de 1 oră. După adăugare, amestecul a fost agitat timp de 1 oră, apoi soluția de 1,1,1,2,2,2-hexacloroetan (83,16 g, 351,28 mmol) în THF (200 mL) a fost adăugată în picătură la -78°C. Amestecul a fost agitat la -78°C și agitat timp de 1 oră. Amestecul a fost turnat în NH₄Cl apoasă (1,5 L). Faza organică a fost separată și faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (2 × 500 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (1 L), uscată cu Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE: EtOAc = 10: 1) pentru a da 1-((1R,3R)-3-(benziloxi)ciclobutil)-5-cloro-4-nitro-1H-pirazol ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,29-7,41 (m, 5H), 5,16-5,24 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,42-4,47 (m, 1H), 2,81-2,89 (m, 2H), 2,61-2,70 (m, 2H).

1-(3-(benziloxi)ciclobutil)-5-metil-4-nitro-1H-pirazol: la un amestec de 1-((1R,3R)-3-(benziloxi)ciclobutil)-5-cloro-4-nitro-1H-pirazol (65 g, 211,22 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (212,12 g, 844,90 mmol, 235,69 mL) și Na₂CO₃ (44,78 g, 422,45 mmol) în 1,4-dioxan (1,5 L) și H₂O (150 mL) s-a adăugat Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (27,6 g, 33,80 mmol) la 25°C sub N₂. Amestecul a fost apoi încălzit la 100°C și agitat timp de 40 ore. Amestecul a fost răcit la 25°C și concentrat sub presiune redusă la sec. Reziduu a fost dizolvat în PE: EtOAc = 2: 1 (2 L), apoi s-au adăugat Na₂SO₄ anhidru (100 g), celite (100 g) și s-a agitat timp de 30 min. Amestecul a fost filtrat printr-un strat de celite. Turta de filtru a fost spălată cu PE: EtOAc = 2: 1 (2 × 1 L) și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE: EtOAc = 10: 1) pentru a da 1-((1R,3R)-3-(benziloxi)ciclobutil)-5-metil-4-nitro-1H-pirazol ca solid alb. LCMS: RT 0,844 min, m/z = 288,2 [M+H]⁺.

3-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclobutanol: la o soluție de 1-((1R,3R)-3-(benziloxi)ciclobutil)-5-metil-4-nitro-1H-pirazol (59,5 g, 207,09 mmol) în DCM (1,2 L) s-a adăugat BCl₃ (1 M, 621,27 mL) în picătură la 0°C sub N₂ într-o perioadă de 2 ore. Amestecul a fost apoi agitat la 0°C timp de 1 oră. Amestecul a fost turnat în apă cu gheață (600 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu DCM (2 × 600 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu NaHCO₃ apoasă (500 mL), saramură (500 mL), uscată cu Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. (Patru loturi de aceeași scară au fost

combinat pentru a fi prelucrate.) Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE: EtOAc = 1: 1) pentru a da (1R,3R)-3-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclobutanol ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (br d, J=4,63 Hz, 1H), 4,98-5,03 (m, 1H), 4,70-4,82 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 2H), 2,59-2,66 (m, 3H), 2,47-2,58 (m, 2H), 2,38 (br s, 1H).

1-(3-iodociclobutil)-5-metil-4-nitro-1H-pirazol: la un amestec de (1R,3R)-3-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclobutanol (70 g, 354,99 mmol), PPh₃ (139,66 g, 532,49 mmol) și imidazol (36,25 g, 532,49 mmol) în THF (1,2 L) s-a adăugat soluția de I₂ (135,15 g, 532,49 mmol) în THF (200 mL) în picătură la 0°C sub N₂. După aceea amestecul a fost agitat la 25°C timp de 16 ore. Amestecul a fost turnat în apă cu gheață (500 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (2 × 300 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (500 mL), uscată cu Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE: EtOAc = 10:1) pentru a da 1-((1R,3R)-3-iodociclobutil)-5-metil-4-nitro-1H-pirazol ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 4,61-4,83 (m, 1H), 4,12-4,34 (m, 1H), 3,09-3,36 (m, 4H), 2,61 (s, 3H).

3-(5-metil-4-nitro-pirazol-1-il)ciclobutanecarbonitril: la o soluție de 1-(3-iodociclobutil)-5-metil-4-nitro-pirazol (2 g, 6,51 mmol) în DMF (30 mL) s-a adăugat KCN (2,5 g, 39,06 mmol) la 0°C. Apoi amestecul a fost agitat la 70°C timp de 2 zile. Amestecul a fost diluat cu apă (60 mL), extras cu EtOAc (4 × 20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (2 × 50 mL), saramură (50 mL), uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:EtOAc = 1:0 până la 1:1) pentru a da 3-(5-metil-4-nitropirazol-1-il)ciclobutanecarbonitril ca solid galben. LCMS: RT 1,066 min, m/z = 207,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,16 (s, 1 H), 5,11 (quin, J=7,81 Hz, 1 H), 3,32 - 3,47 (m, 1 H), 3,08 - 3,21 (m, 2 H), 2,85 - 2,95 (m, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 1,59 (s, 1 H).

3-(4-amino-5-metil-pirazol-1-il)ciclobutanecarbonitril: la un amestec de 3-(5-metil-4-nitropirazol-1-il)ciclobutanecarbonitril (200 mg, 969,93 μmol), NH₄Cl (259 mg, 4,85 mmol) în amestec de EtOH (4,8 mL) și H₂O (1,2 mL) s-a adăugat Fe (270 mg, 4,85 mmol) la 15°C. Amestecul a fost agitat la 80°C timp de 2 ore. Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă (10 mL), extras cu EtOAc (10 × 5 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate pentru a da 3-(4-amino-5-metil-pirazol-1-il)ciclobutanecarbonitril. LCMS: RT 0,101 min, m/z = 177,2 [M+H]⁺.

2-cloro-N-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amină: la o soluție de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidină (70 g, 322,61 mmol) în THF (1,4 L) s-a adăugat o soluție de etanamină (32 g, 709,74 mmol, 46,37 mL) în THF (100 mL) în picătură la 0°C sub N₂ într-o perioadă de 1 oră. După adăugare, amestecul a fost agitat la 25°C timp de 1 oră. Amestecul a fost filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduul a fost triturat cu DCM (200 mL) și filtrat. Filtratul a fost recristalizat cu n-heptan (600 mL) și MTBE (400 mL). Faza precipitată a fost sirop. Lichidul a fost eliminat. Reziduul de sirop a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:EtOAc = 20:1) pentru a da 2-cloro-N-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amină ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,22-8,27 (m, 1H), 5,40 (br s, 1H), 3,56-3,65 (m, 2H), 1,29 (t, J=7,22 Hz, 3H). HPLC: RT: 2,68 min.

N4-etil-N2-[1-(3-isocianociclobutil)-5-metil-pirazol-4-il]-5-(trifluorometil) pirimidin-2,4-diamină: un amestec de 1-(3-isocianociclobutil)-5-metil-pirazol-4-amină (170 mg, 964,70 μmol), 2-cloro-N-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amină (217 mg, 964,70 μmol), p-TsOH.H₂O (55 mg, 289,41 μmol) în 1,4-dioxan (10 mL) a fost agitat la 90°C timp de 2 ore. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă (20 mL), extras cu EtOAc (3 × 10 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (30 mL), saramură (30 mL), uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Produsul brut a fost purificat prin prep-TLC (DCM:MeOH = 15 : 1) pentru a da N4-etil-N2-[1-(3-isocianociclobutil)-5-metil-pirazol-4-il]-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,10 (s, 1 H), 7,65 - 7,93 (m, 1 H), 6,15 - 6,60 (m, 1 H), 4,91 - 5,15 (m, 2 H), 3,44 - 3,55 (m, 2 H), 3,23 - 3,35 (m, 1 H), 3,07 - 3,21 (m, 2 H), 2,75 - 2,89 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,61 (br s, 1 H), 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H). HPLC: RT: 1,73 min. MS: m/z = 366,2 [M+H]⁺.

EXEMPLUL 2

Sinteză de [9]N4-etil-N2-[1-(²H₃))metil-3-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propan-2-il]-1H-pirazol-5-il]-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină (34)

Etil 2-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propanoat: la un amestec de 2H-triazol (20 g, 289,56 mmol) în DMF (200 mL) s-a adăugat t-BuOK (48,74 g, 434,34 mmol) la 0°C. După adăugare, s-a adăugat etil 2-bromo-2-metil-propanoat (78,63 g, 434,34 mmol) în picătură la 0°C, apoi amestecul a fost agitat la 25°C timp de 3 ore. Amestecul a fost turnat în apă cu gheață (70 mL) și agitat timp de 5 min. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3 × 300 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (2 × 200 mL), uscată cu NaSO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:EtOAc = 3:1) pentru a da etil 2-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoat și izomer etil 2-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-1-il)propanoat. LCMS: RT 0,565 min, m/z =

184,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,64 (s, 2 H), 4,12-4,18 (m, 2 H), 1,95 (s, 6 H), 1,18 (t, J=7,28 Hz, 3 H). Izomer nedorit, etil 2-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoat. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,70 (d, J=6,40 Hz, 2 H), 4,14-4,19 (m, 2 H), 1,94 (s, 6 H), 1,20 (t, J=7,28 Hz, 3 H).

4-Metil-3-oxo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)pentannitril: la un amestec de MeCN (96,88 mg, 2,36 mmol) în THF (10 mL) s-a adăugat n-BuLi (2,5 M, 0,94 mL) în picătură la -78°C sub N₂. După 0,5 ore, s-a adăugat în picătură etil 2-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-1-il)propanoat (200 mg, 2,36 mmol) în timp de 1 oră la -78°C, apoi reacția a fost agitată la -78°C timp de 2 ore. Amestecul a fost turnat în apă cu gheață (20 mL) și agitat timp de 5 min. Amestecul a fost ajustat la pH = 5~6 by HCl (1 M). Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil EtOAc (3 × 10 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (10 mL), uscată cu Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:EtOAc = 10:1 până la 1:1) pentru a da 4-metil-3-oxo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)pentannitril. LCMS: RT 0,945 min, m/z = 179,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,76 (s, 1 H), 3,11 (s, 2 H), 1,90 (s, 6 H).

1-(²H₃)Metil-3-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propan-2-il]-1H-pirazol-5-amină: la o soluție de 2 (250 mg, 1,4 mmol), trideuteriometilhidrazină (512,4 mg, 4,2 mmol 2HCl, 3 echiv) în EtOH (20 mL) s-a adăugat în picătură TEA (992 mg, 9,8 mmol, 1,36 mL, 7 echiv) la 0°C. După adăugare, amestecul a fost agitat la 95°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat pentru a da un reziduu, care a fost diluat cu H₂O (5 mL) și extras cu EtOAc (3 × 5 mL), uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a da 1-(²H₃)metil-3-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propan-2-il]-1H-pirazol-5-amină. LCMS: RT 0,236 min, m/z = 210,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,61 (s, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 3,39 (br s, 1 H), 2,05 (s, 3 H).

N4-Etil-N2-[1-(²H₃)metil-3-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propan-2-il]-1H-pirazol-5-il]-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină: la o soluție de 1-(²H₃)metil-3-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propan-2-il]-1H-pirazol-5-amină (100 mg, 477,85 μmol) și 2-cloro-N-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amină (107,8 mg, 477,85 μmol) în 1,4-dioxan (10 mL) s-a adăugat p-TsOH (24,69 mg, 143,36 μmol). Amestecul a fost agitat la 90°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu H₂O (5 mL) și ajustat la pH = 8-9 cu NaHCO₃ apoasă și extras cu EtOAc (3 × 8 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (PE:EtOAc = 1:1) și triturare cu n-heptan pentru a da N4-etil-N2-[1-(²H₃)metil-3-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propan-2-il]-1H-pirazol-5-il]-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,10 (s, 1 H), 7,62 (s, 2 H), 6,73 (br s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,15 (br s, 1H), 3,35 - 3,44 (m, 2 H), 2,11 (s, 6 H), 1,18 - 1,21 (t, J=7,28 Hz, 3 H). HPLC: RT 2,24 min, m/z: 399,2 [M+H]⁺.

EXEMPLUL 3

Sinteză de N2-[2-ciclopropil-5-[1-metil-1-(triazol-2-il)etil]pirazol-3-il]-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină (78)

4-metil-3-oxo-4-(triazol-2-il)pentannitril: la un amestec de 2H-triazol (20 g, 289,56 mmol) în DMF (200 mL) s-a adăugat *t*-BuOK (48,74 g, 434,34 mmol) într-o porție la 0°C sub N₂. După adăugare, s-a adăugat în picătură metil 2-bromo-2-metil-propanoat (78,63 g, 434,34 mmol, 56,16 mL). Amestecul a fost agitat la 25°C timp de 3 ore. Reziduul a fost turnat în apă cu gheață (700 mL) și agitat timp de 5 min. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3 × 300 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (2 × 100 mL), uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:EtOAc = 10:1 până la 3:1) pentru a da metil 2-metil-2-(triazol-2-il)propanoat ca ulei galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,649 (s, 2H), 3,701 (s, 3 H), 1,963 (s, 6 H).

4-metil-3-oxo-4-(triazol-2-il)pentannitril: la o soluție de CH₃CN (485,21 mg, 11,82 mmol) în THF (20 mL) s-a adăugat în picătură n-BuLi (2,5 M, 4,73 mL) la -78°C peste 10 min. După adăugare, amestecul a fost agitat la această temperatură timp de 50 min, și apoi s-a adăugat în picătură metil 2-metil-2-(triazol-2-il)propanoat (1 g, 5,91 mmol) la -78°C. Amestecul rezultat a fost agitat la -78°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață (50 mL), ajustat la pH=5-6 cu HCl (1N) și extras cu EtOAc (3 × 20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE: EtOAc = 10:1 până la 1:1) pentru a da 4-metil-3-oxo-4-(triazol-2-il)pentannitril ca solid galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,761 (s, 2H), 3,106 (s, 2 H), 1,904 (s, 6 H).

2-ciclopropil-5-[1-metil-1-(triazol-2-il)etil]pirazol-3-amină: la un amestec de 4-metil-3-oxo-4-(triazol-2-il)pentannitril (400 mg, 2,24 mmol) și diclorhidrat de ciclopropilhidrazină (974,6 mg, 6,72 mmol) în EtOH (10 mL) s-a adăugat HCl (12 M, 560 μL) la 25°C sub N₂. Amestecul a fost agitat la 90°C timp de 12 ore. Amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost turnat în NaHCO₃ apoasă (10 mL) și agitat timp de 5 min. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3 × 5 mL). Faza organică combinată a fost uscată cu Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (PE:

EtOAc = 1/1) pentru a da 2-ciclopropil-5-[1-metil-1-(triazol-2-il)etil]pirazol-3-amină ca ulei galben. ^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,756-7,722 (d, $J = 13,6$ Hz, 1 H), 7,616 (s, 1 H), 2,041 (s, 6 H), 1,139-1,100 (m, 2 H), 1,022-1,004 (m, 2 H).

N2-[2-ciclopropil-5-[1-metil-1-(triazol-2-il)etil]pirazol-3-il]-N4-etil-5-

(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină: un amestec de 2-ciclopropil-5-[1-metil-1-(triazol-2-il)etil]pirazol-3-amină (77 mg, 331,5 μmol), 2-cloro-N-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amină (74,79 mg, 331,5 μmol) și p-TsOH.H₂O (31,53 mg, 165,75 μmol) în 1,4-dioxan (10 mL) a fost agitat la 90°C timp de 3 ore sub N₂. Amestecul de reacție a fost stins cu NaHCO₃ saturată (10 mL) și extras cu EtOAc (2 $\times$ 10 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), uscate pe NaSO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (SiO₂, PE:EtOAc = 1:1) și purificare suplimentară prin prep-HPLC (FA) pentru a da N2-[2-ciclopropil-5-[1-metil-1-(triazol-2-il)etil]pirazol-3-il]-N4-etil-5-(trifluorometil) pirimidin-2,4-diamină. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,13 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,30 (br s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,18 (br s, 1H), 3,38-3,47 (m, 2H), 3,24 (tt, $J = 3,59$, 6,95 Hz, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,24 (t, $J = 7,22$ Hz, 3H), 1,09-1,21 (m, 4H). HPLC: RT 2,61 min. MS: m/z : 422,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EXEMPLUL DE REFERINȚĂ 4

Sinteză de (3S)- și (3R)-3-[1-ciclopropil-5-[[4-(etilamino)-5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]amino]pirazol-3-il]-3-metil-tetrahidrofuran-2-onă (143 și 144)

N-(1-metilciclopropil)carbammat de *tert*-butil: la un amestec de sodiu (5,34 g, 232,32 mmol) în dietil carbonat (50 mL) s-a adăugat o soluție de tetrahidrofuran-2-onă (20 g, 232,32 mmol) în dietil carbonat (25 mL) la 100°C într-o perioadă de 3 ore. Amestecul a fost răcit la 20°C și stins cu NH₄Cl saturat cu gheață, apoi ajustat la pH=5 adăugând 1N HCl. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3 $\times$ 30 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (2 $\times$ 20 mL), uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE: EtOAc = 10:1 până la 0:1) pentru a da etil 2-oxotetrahidrofuran-3-carboxilat ca ulei galben deschis. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 4,49 (td, $J = 8,47$, 5,52 Hz, 1 H), 4,34 (dt, $J = 8,69$, 7,45 Hz, 1 H), 4,24 - 4,30 (m, 2 H), 3,55 (dd, $J = 9,35$, 7,59 Hz, 1 H), 2,69 (dq, $J = 13,07$, 7,57 Hz, 1 H), 2,51 (dddd, $J = 13,08$, 9,32, 7,59, 5,52 Hz, 1H), 1,32 (t, $J = 7,09$ Hz, 3 H).

Etil 3-metil-2-oxo-tetrahidrofuran-3-carboxilat: la o soluție de etil 2-oxotetrahidrofuran-3-carboxilat (6,9 g, 43,63 mmol) în THF (150 mL) s-a adăugat NaH (1,92 g, 47,99 mmol, 60% puritate) la 0°C în 30 min. După adăugare, amestecul a fost agitat la 20°C timp de 30 min, și apoi s-a adăugat MeI (9,29 g, 65,45 mmol, 4,07 mL) în picătură la 0°C în 30 min. Amestecul rezultat a fost agitat la 20°C timp de 10,5 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în soluție de NH₄Cl saturată apoasă la 0°C și extras cu EtOAc (3 $\times$ 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (30 mL), uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE: EtOAc = 20:1 până la 1:1) pentru a da etil 3-metil-2-oxo-tetrahidrofuran-3-carboxilat ca ulei galben. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 4,32 - 4,44 (m, 2 H) 4,24 (q, $J = 7,20$ Hz, 2 H), 2,76 (ddd, $J = 13,01$, 7,06, 4,19 Hz, 1 H), 2,20 (dt, $J = 13,23$, 8,38 Hz, 1 H), 1,54 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 7,17$ Hz, 3 H).

3-(3-metil-2-oxo-tetrahidrofuran-3-il)-3-oxo-propannitril: la o soluție de CH₃CN (1,2 g, 30,03 mmol, 1,58 mL) în THF (50 mL) s-a adăugat în picătură *n*-BuLi (12,01 mL, 2,5 M) la -78 °C în 30 min sub N₂. După adăugare, amestecul a fost agitat la această temperatură timp de 30 min. Amestecul de suspensie a fost adăugat în picătură la o soluție de etil 3-metil-2-oxo-tetrahidrofuran-3-carboxilat (4,7 g, 27,30 mmol) în THF (50 mL) la -78 °C timp de 30 min. Amestecul rezultat a fost încălzit la -40°C și agitat la -40°C timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost stins prin adăugarea de NH₄Cl saturată la 0°C, și apoi ajustat la pH=4-5 cu 1N HCl și extras cu EtOAc (3 $\times$ 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe NaSO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a da 3-(3-metil-2-oxo-tetrahidrofuran-3-il)-3-oxo-propannitril ca solid galben, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 4,29 - 4,46 (m, 2 H), 3,79 - 4,12 (m, 2 H), 3,03 (ddd, $J=13,40$, 7,55, 6,17 Hz, 1H), 2,10 (dt, $J=13,73$, 7,14 Hz, 1H), 1,60 (s, 3 H).

3-(5-amino-1-ciclopropil-pirazol-3-il)-3-metil-tetrahidrofuran-2-onă: un amestec de 3-(3-metil-2-oxo-tetrahidrofuran-3-il)-3-oxo-propannitril (200 mg, 1,2 mmol) și sare diclorhidrat de ciclopropilhidrazină (174 mg, 1,2 mmol) în *i*-PrOH (5 mL) a fost agitat la 50°C timp de 16 ore sub N₂. Soluția de reacție a fost ajustată la pH=7 cu NaHCO₃ saturată, extrasă cu EtOAc (3 $\times$ 5 mL). Straturile organice au fost combinate, spălate cu saramură (5 mL), uscate pe NaSO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin prep-TLC (DCM:MeOH = 10:1) pentru a da 3-(5-amino-1-ciclopropil-pirazol-3-il)-3-metil-tetrahidrofuran-2-onă ca ulei galben. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 5,47 (s, 1 H), 4,24 - 4,41 (m, 2 H), 3,76 - 3,94 (br, 2 H), 3,04 - 3,14 (m, 1 H), 2,89 - 3,02 (m, 1 H), 2,12 - 2,28 (m, 1 H), 1,53 (s, 3 H), 0,95 - 1,04 (m, 4 H).

(3S) și (3R) N2-[5-ciclopropil-1-[3-(triazol-2-il)ciclobutil]pirazol-4-il]-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină: la o soluție de 3-(5-amino-1-ciclopropil-pirazol-3-il)-3-metil-tetrahidrofuran-2-onă (90 mg, 406,76 μmol) în 1,4-dioxan (5 mL) s-a adăugat 2-cloro-N-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amină (91,77 mg, 406,76 μmol) și p-TsOH (14,01 mg, 81,35 μmol). Amestecul a fost agitat la 90°C timp de 10 ore. Soluția de reacție a fost ajustată la pH=7 cu NaHCO₃ saturată, extrasă cu EtOAc (3 × 5 mL). Straturile organice au fost combinate, spălate cu saramură (5 mL), uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin prep-TLC (PE: EtOAc = 1:1) pentru a da un amestec de enantiomeri, care a fost separat prin SFC.

Primul izomer eluat: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,09 (s, 1 H), 7,16 (br s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 5,17 (br s, 1 H), 4,20 - 4,32 (m, 2 H), 3,48 - 3,57 (m, 2 H), 3,12 - 3,20 (m, 1 H), 2,93 (ddd, *J* = 12,58, 6,49, 4,02 Hz, 1 H), 2,19 (dt, *J* = 12,58, 8,52 Hz, 1H), 1,53 (s, 3 H), 1,24 (t, *J* = 7,22 Hz, 3 H), 1,02 - 1,13 (m, 4 H). HPLC: RT: 2,33 min. MS: *m/z*: 411,2 [M+H]⁺.

Al doilea izomer eluat: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,17 (d, *J* = 0,75 Hz, 1 H), 7,28 (br s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,26 (br s, 1 H), 4,28 - 4,42 (m, 2 H), 3,55 - 3,66 (m, 2 H), 3,17 - 3,28 (m, 1H), 3,01 (ddd, *J* = 12,61, 6,46, 4,02 Hz, 1 H), 2,26 (dt, *J* = 12,55, 8,47 Hz, 1H), 1,53 - 1,64 (m, 3 H), 1,32 (t, *J* = 7,22 Hz, 3 H), 1,10 - 1,21 (m, 5 H). HPLC: RT: 2,33 min. MS: *m/z*: 411,2 [M+H]⁺.

EXEMPLUL DE REFERINȚĂ 5

Sinteză de 1-(1-ciclopropil-5-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)pirolidin-2-onă (153)

1-ciclopropil-1H-pirazol-3,5-diamină: un amestec de propandinitril (6,15 g, 93,09 mmol) și ciclopropilhidrazină (9 g, 62,06 mmol, 2HCl sare) în *i*-PrOH (10 mL) a fost încălzit la 105°C timp de 5 ore. Soluția de reacție a fost răcită la 0°C, ajustată la pH = 7 cu NaHCO₃ saturată, concentrată sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (DCM:MeOH = 30:1 până la 10:1) pentru a da 1-ciclopropilpirazole-3,5-diamină ca sirop maro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,88 (s, 1 H), 3,80 (br s, 2 H), 2,98 (tt, *J* = 6,89, 3,47 Hz, 1 H), 2,84 (br s, 2 H), 1,05 (dq, *J* = 7,86, 3,70 Hz, 2 H), 0,93 - 1,00 (m, 2 H).

N-(5-amino-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-clorobutanamidă: la o soluție de 1-ciclopropilpirazole-3,5-diamină (2,25 g, 16,28 mmol) și TEA (3,29 g, 32,56 mmol) în DCM (200 mL) s-a adăugat în picătură clorură de 4-clorobutanol (2,07 g, 14,65 mmol) la 0°C timp de 30 min. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 min și agitat la 15°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (50 mL) și extras cu DCM:*i*-PrOH (V:V = 3:1, 3 × 30 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:EtOAc = 10:1 până la 0:1) pentru a da N-(5-amino-1-ciclopropil-pirazol-3-il)-4-cloro-butanamidă ca ulei galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,97 (br s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 3,90 (br s, 2 H), 3,63 (t, *J* = 6,21 Hz, 2 H), 3,08 (tt, *J* = 6,82, 3,59 Hz, 1 H), 2,49 (t, *J* = 7,09 Hz, 2 H), 2,16 (quin, *J* = 6,62 Hz, 2 H), 0,93 - 1,13 (m, 4 H).

1-(5-amino-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)pirolidin-2-onă: la o soluție de N-(5-amino-1-ciclopropil-pirazol-3-il)-4-cloro-butanamidă (1,3 g, 5,36 mmol) în THF (390 mL) s-a adăugat NaH (536 mg, 13,40 mmol, puritate 60%) la 0°C peste 10 min. După adăugare, amestecul a fost agitat la 0°C timp de 20 min, și apoi agitat la 15°C timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost stins prin adăugarea de NH₄Cl apoasă (100 mL) la 0°C, și apoi extras cu DCM:*i*-PrOH (V:V = 3:1, 3 × 100 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:EtOAc = 10:1 până la 0:1) pentru a da 1-(5-amino-1-ciclopropil-pirazol-3-il)pirolidin-2-onă ca un solid alburu. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,10 (s, 1 H), 3,89 (t, *J* = 7,06 Hz, 4 H), 3,10 (tt, *J* = 6,86, 3,61 Hz, 1 H), 2,52 (t, *J* = 8,05 Hz, 2 H), 2,11 (quin, *J* = 7,61 Hz, 2 H), 1,06 - 1,12 (m, 2 H), 1,00 - 1,06 (m, 2 H).

1-(1-ciclopropil-5-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)pirolidin-2-onă: la o soluție de 1-(5-amino-1-ciclopropil-pirazol-3-il)pirolidin-2-onă (180 mg, 872,77 μmol) și 2-cloro-N-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amină (197 mg, 872,77 μmol) în 1,4-dioxan (10 mL) s-a adăugat p-TsOH.H₂O (45 mg, 261,83 μmol). Amestecul a fost agitat la 90°C timp de 12 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (30 mL) și ajustat la pH = 8-9 cu NaHCO₃ aposă (10 mL) la 0°C și extras cu EtOAc (3 × 30 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-HPLC (FA) pentru a da 1-(1-ciclopropil-5-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)pirolidin-2-onă. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,16 (s, 1 H), 7,35 (br s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 5,27 (br s, 1 H), 3,93 (t, *J* = 7,06 Hz, 2 H), 3,62 - 3,73 (m, 2 H), 3,19 - 3,27 (m, 1 H), 2,56 (t, *J* = 8,16 Hz, 2 H), 2,09 - 2,20 (m, 2 H), 1,34 (t, *J* = 7,28 Hz, 3 H), 1,15 - 1,20 (m, 2 H), 1,09 - 1,15 (m, 2 H). HPLC: RT 2,11 min. MS: *m/z*: 396,2 [M+H]⁺.

EXEMPLUL DE REFERINȚĂ 6

Sinteză de N2-[3-ciclopropil-1-(1,1-dioxothietan-3-il)pirazol-4-il]-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină (110)

1,1-dioxid de 3-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)tietan: la un amestec de 3-ciclopropil-4-nitro-1H-pirazol (500 mg, 3,26 mmol) în DMF (15 mL) s-a adăugat NaH (156 mg, 3,91 mmol, 60% puritate) la 0°C sub N₂. Amestecul a fost agitat la 20°C timp de 30 min, apoi tratat cu 3-bromotietan 1,1-dioxan (1,01 g, 3,26 mmol) și agitat la 20°C timp de 15,5 ore. Amestecul a fost turnat în apă cu gheață (30 mL) și extras cu EtOAc (3 × 15 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (3 × 15 mL), uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:EtOAc = 1:0 până la 3:1), pentru a da 3-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)tietan 1,1-dioxid ca ulei galben.

3-ciclopropil-1-(1,1-dioxothietan-3-il)pirazol-4-amină: la o soluție de 3-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)tietan 1,1-dioxid (160 mg, 621,91 μmol) în EtOH (8 mL) și H₂O (2 mL) s-a adăugat Fe (174 mg, 3,11 mmol) și NH₄Cl (166 mg, 3,11 mmol, 108,71 μL) la 20°C. Amestecul de reacție a fost încălzit la 70°C timp de 2 ore, apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost spălat cu un solvent amestecat de DCM și MeOH (10 mL, 10:1), filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 3-ciclopropil-1-(1,1-dioxothietan-3-il)pirazol-4-amină ca ulei maro.

N2-[3-ciclopropil-1-(1,1-dioxothietan-3-il)pirazol-4-il]-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină: la o soluție de 3-ciclopropil-1-(1,1-dioxothietan-3-il)pirazol-4-amină (100 mg, 439,99 μmol) și 2-cloro-N-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amină (99 mg, 439,99 μmol) în 1,4-dioxan (5 mL) s-a adăugat p-TsOH (15 mg, 88 μmol). Soluția de reacție a fost agitată la 80°C timp de 1 oră. Amestecul a fost ajustat la pH=7 cu NaHCO₃ saturată, extras cu EtOAc (3 × 5 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (5 mL), uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin prep-HPLC (neutră) pentru a da N2-[3-ciclopropil-1-(1,1-dioxothietan-3-il)pirazol-4-il]-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,16 (s, 1 H), 8,12 (br s, 1 H), 6,62 - 7,03 (m, 1 H), 5,15 (br s, 1 H), 5,07 (br s, 1 H), 4,66 (br s, 2 H), 4,58 (br s, 2 H), 3,58 (brd, J = 5,90 Hz, 2 H), 1,67 - 1,78 (m, 1 H), 1,32 (br t, J = 6,78 Hz, 3 H), 0,91 - 0,98 (m, 2 H), 0,81 - 0,90 (m, 2 H). HPLC: RT: 1,92 min. MS: m/z = 417,2 [M+H]⁺.

EXEMPLUL DE REFERINȚĂ 7

Sinteză de (1R,5S)-1-[1-ciclopropil-5-[(4-etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]pirazol-3-il]-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-onă (162)

(1R,5S)-2-oxo-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-1-carboxilat de metil: s-a adăugat Na (8,27 g, 359,52 mmol) în MeOH (500 mL) și amestecul a fost agitat la 20°C timp de 3 ore până când Na s-a dizolvat. S-a adăugat dimetil propandioat (50 g, 378,44 mmol) la 0°C, după 30 min, s-a adăugat (2S)-2-(clorometil)oxiran (31,51 g, 340,6 mmol) la 20°C sub N₂. Amestecul a fost agitat la 90°C timp de 12 ore. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă la 45°C. Reziduul a fost turnat în apă cu gheață (100 mL) și agitat timp de 5 min. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3 × 300 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură, uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE: EtOAc = 100:1 până la 5:1) pentru a da (1R,5S)-2-oxo-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-1-carboxilat de metil ca un ulei. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,35 (dd, J = 9,37, 4,74 Hz, 1 H), 4,18 (d, J = 9,48 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,33 - 3,40 (m, 1 H), 2,74 (dt, J = 7,94, 5,18 Hz, 1 H), 2,07 (dd, J = 7,94, 4,85 Hz, 1 H), 1,39 (t, J = 5,07 Hz, 1 H).

3-oxo-3-[(1R,5S)-2-oxo-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-1-il]propannitril: la un amestec de MeCN (1,45 g, 35,22 mmol) în THF (20 mL) s-a adăugat n-BuLi (2,5 M, 14,09 mL) la -78°C sub N₂. După 1 oră amestecul a fost adăugat în soluția de metil (1R,5S)-2-oxo-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-1-carboxilat (5 g, 32,02 mmol) în THF (30 mL) la -78°C, apoi amestecul a fost agitat la -78°C timp de 2 ore. Amestecul a fost turnat în NH₄Cl apoasă (30 mL) și agitat timp de 5 min și ajustat pH-ul=3 cu HCl diluat (1N). Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3 × 30 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (30 mL), uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE: MTBE = 50: 1 până la 0: 1) pentru a da 3-oxo-3-[(1R,5S)-2-oxo-3-oxabicyclo [3,1,0] hexan-1-il] propannitril ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,25 - 4,47 (m, 3 H), 4,03 - 4,15 (m, 1 H), 3,02 (dt, J = 7,99, 5,26 Hz, 1 H), 2,19 (dd, J = 8,16, 4,41 Hz, 1 H), 1,58 - 1,65 (m, 1H).

(1R,5S)-1-(5-amino-1-ciclopropil-pirazol-3-il)-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-onă: la un amestec de 3-oxo-3-[(1R,5S)-2-oxo-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-1-il]propannitril (800 mg, 4,84 mmol) în i-PrOH (20 mL) s-a adăugat sare diclorhidrat de ciclopropilhidrazină (632,28 mg, 4,36 mmol) într-o porție la 25°C sub N₂. Amestecul a fost agitat la 50°C timp de 12 ore. Amestecul a fost turnat în NaHCO₃ apoasă (50 mL) și agitat timp de 10 min. Faza apoasă a fost extrasă cu DCM/MeOH (3: 1, 3 × 20mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (20 mL), uscată cu NaSO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (SiO₂, DCM:MeOH = 20: 1) pentru a da (1R,5S)-1-(5-amino-1-ciclopropil-pirazol-3-il)-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-onă ca ulei maro. LCMS: RT

0,370 min, $m/z = 220,2$ $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 5,76 (s, 1 H), 4,38 (dd, $J = 9,15$, 4,74 Hz, 1 H), 4,20 (d, $J = 9,26$ Hz, 1 H), 3,83 (br s, 2 H), 3,06 (tt, $J = 6,89$, 3,58 Hz, 1 H), 2,61 (dt, $J = 7,72$, 4,63 Hz, 1 H), 1,81 (dd, $J = 7,72$, 4,41 Hz, 1 H), 1,24 (t, $J = 4,74$ Hz, 1 H), 0,94 - 1,11 (m, 4 H).

(1R,5S)-1-[1-ciclopropil-5-[[4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]pirazol-3-il]-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-onă: la un amestec de (1R,5S)-1-(5-amino-1-ciclopropil-pirazol-3-il)-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-onă (150 mg, 684,18 μ mol) și 2-cloro-N-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amină (154,35 mg, 684,18 μ mol) în 1,4-dioxan (5 mL) s-a adăugat p-TsOH.H₂O (26,03 mg, 136,84 μ mol) într-o porție la 20°C sub N₂. Amestecul a fost agitat la 90°C timp de 12 ore. Amestecul a fost turnat în NaHCO₃ apoasă (30 mL) și agitat timp de 10 min. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3 $\times$ 20 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (30 mL), uscată cu Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-HPLC (condiții neutre) pentru a da (1R,5S)-1-[1-ciclopropil-5-[[4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]pirazol-3-il]-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-onă. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,10 (s, 1 H), 7,13 (br s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 5,16 (br s, 1 H), 4,35 (dd, $J = 9,22$, 4,71 Hz, 1 H), 4,18 (d, $J = 9,29$ Hz, 1 H), 3,49 - 3,64 (m, 2 H), 3,07 - 3,19 (m, 1 H), 2,57 - 2,68 (m, 1 H), 1,81 (dd, $J = 7,72$, 4,45 Hz, 1 H), 1,22 - 1,30 (m, 4 H), 0,98 - 1,12 (m, 3 H), 1,09 (br s, 1 H). HPLC: timp de reacție: 2,17 min. MS: m/z : 409 $[M+H]^+$.

EXEMPLUL DE REFERINȚĂ 8

Sinteză de (1R,3R)-3-(5-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanecarbonitril (181)

3-[2-(3-benziloxiciclobutilidene)hidrazino]propannitril: un amestec de 3-benziloxiciclobutanonă (10 g, 56,75 mmol) și 3-hidrazinopropannitril (4,83 g, 56,75 mmol) în EtOH (150 mL) a fost agitat la 20°C timp de 16 ore. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 3-[2-(3-benziloxiciclobutilidene)hidrazino]propannitril (13,81 g, brut) ca ulei galben. LCMS: RT 0,686 min, $m/z = 244,2$ $[M+H]^+$.

2-(3-benziloxiciclobutil)pirazol-3-amină: la un amestec de 3-[2-(3-benziloxiciclobutilidenă)hidrazino]propannitril (13,81 g, 56,76 mmol) în *t*-BuOH (130 mL) s-a adăugat *t*-BuONa (5,45 g, 56,76 mmol) sub N₂. Amestecul a fost agitat la 110°C timp de 3 ore. Amestecul a fost turnat în apă cu gheață (100 mL) și extras cu EtOAc (2 $\times$ 100 mL). Faza organică a fost ajustată la pH=3 cu 2N HCl și spălată cu apă (3 $\times$ 100 mL). Faza apoasă a fost ajustată la pH = 8 cu 6 N NaOH, extrasă cu EtOAc (3 $\times$ 100 mL), spălată cu saramură (100 mL), uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată pentru a da 2-(3-benziloxiciclobutil)pirazol-3-amină ca ulei galben. LCMS: RT 0,625 min, $m/z = 244,2$ $[M+H]^+$.

3-(5-aminopirazol-1-il)ciclobutanol: la o soluție de 2-(3-benziloxiciclobutil)pirazol-3-amină (5 g, 20,55 mmol) în DCM (200 mL) s-a adăugat BCl₃ (1 M, 8,02 mL) la 0°C sub N₂. Amestecul a fost agitat la 20°C timp de 2 ore. Amestecul a fost turnat în NaHCO₃ saturată (200 mL) și faza apoasă a fost concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost spălat cu DCM:MeOH (v:v = 10:1, 100 mL), filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 3-(5-aminopirazol-1-il)ciclobutanol ca ulei galben. LCMS: RT 0,096 min, $m/z = 154,1$ $[M+H]^+$.

(1S,3S)-3-(5-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanol și (1R,3R)-3-(5-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanol: la un amestec de 3-(5-aminopirazol-1-il)ciclobutanol (2,2 g, 14,36 mmol) în NMP (22 mL) s-a adăugat 2-cloro-N-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amină (2,59 g, 11,49 mmol) și p-TsOH.H₂O (819,59 mg, 4,31 mmol) într-o porție la 20°C sub N₂. Amestecul a fost apoi încălzit la 100°C și agitat timp de 16 ore. Amestecul a fost răcit la 20°C, turnat în apă (150 mL) și ajustat la pH = 7-8 cu NaHCO₃ apoasă. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3 $\times$ 50 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (50 mL), uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (DCM:MeOH = 30:1) pentru a da un amestec de (1S,3S)-3-(5-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanol și (1R,3R)-3-(5-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanol ca gumă galbenă.

Metansulfonat de (1S,3S)-3-(5-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil, metansulfonat de (1R,3R)-3-(5-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil: la un amestec de (1S,3S)-3-(5-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanol și (1R,3R)-3-(5-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanol (2 g, 5,84 mmol) în DCM (40 mL) s-a adăugat TEA (709,14 mg, 7,01 mmol) și MsCl (802,77 mg, 7,01 mmol) la 0°C sub N₂. Amestecul a fost apoi agitat la 0°C timp de o altă oră. La amestec s-a adăugat apă (10 mL) și s-a agitat timp de 3 min. Faza organică a fost separată, spălată cu saramură (10 mL), uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (DCM:MeOH = 30:1) pentru a da un amestec de metansulfonat de (1S,3S)-3-(5-((4-(etilamino)-5-

(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil și metansulfonat de (1R,3R)-3-(5-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il) ciclobutil ca ulei galben.

(1R,3R)-3-(5-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanecarbonitril:

la un amestec de metansulfonat de (1S,3S)-3-(5-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil și metansulfonat de (1R,3R)-3-(5-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil (200 mg, 475,73 μmol) în DMSO (4 mL) s-a adăugat 18-coroană-6 (12 mg, 47,57 μmol) și NaCN (140 mg, 2,85 mmol) la 20°C sub N₂. Amestecul a fost apoi încălzit la 120°C și agitat timp de 8 ore. Amestecul a fost răcit la 20°C și turnat în apă (50 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3 × 20 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (20 mL), uscată pe NaSO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduuul a fost purificat prin prep-HPLC (FA) pentru a da produsul, care a fost purificat suplimentar prin prep-TLC (PE:EtOAc = 1:1) pentru a da (1R,3R)-3-(5-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanecarbonitril și un produs secundar 2-(6,7-dihidro-5,7-metanopirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amină.

(1R,3R)-3-(5-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanecarbonitril. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 7,08 (br s, 1H), 6,19 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 5,16 (br s, 1H), 5,06 (quin, *J* = 7,87 Hz, 1H), 3,36-3,48 (m, 2H), 3,24-3,36 (m, 1H), 3,06-3,18 (m, 2H), 2,73-2,84 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,22 Hz, 3H). LCMS: RT: 0,652 min. MS: *m/z*: 352,1 [M+H]⁺.

EXEMPLUL DE REFERINȚĂ 9

Sinteză de N2-(1-((1R,3R)-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)ciclobutil)-1H-pirazol-5-il)-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină (182) și N2-(1-((1R,3R)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclobutil)-1H-pirazol-5-il)-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină (183)

N2-(1-((1R,3R)-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)ciclobutil)-1H-pirazol-5-il)-N4-etil-5-

(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină și N2-(1-((1R,3R)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclobutil)-1H-pirazol-5-il)-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină: la un amestec de metansulfonat de (1S,3S)-3-(5-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil și metansulfonat de (1R,3R)-3-(5-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil (300 mg, 713,59 μmol) în DMF (5 mL) s-a adăugat K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) și 2H-triazol (74 mg, 1,07 mmol) într-o porție la 20°C sub N₂. Amestecul a fost apoi încălzit la 120°C și agitat timp de 8 ore. Amestecul a fost răcit la 20°C și turnat în apă (50 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3 × 20 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (20 mL), uscată pe NaSO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduuul a fost separat prin prep-HPLC (condiții FA) pentru a da N2-(1-((1R,3R)-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)ciclobutil)-1H-pirazol-5-il)-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină și N2-(1-((1R,3R)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclobutil)-1H-pirazol-5-il)-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină.

N2-(1-((1R,3R)-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)ciclobutil)-1H-pirazol-5-il)-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină (182). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 8,11 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,61 (d, *J* = 1,88 Hz, 1H), 6,83 (br s, 1H), 6,29 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 5,50 (tt, *J* = 4,49, 8,69 Hz, 1H), 5,17-5,27 (m, 1H), 5,13 (br s, 1H), 3,39-3,51 (m, 2H), 3,25-3,36 (m, 2H), 3,01-3,14 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,22 Hz, 3H). LCMS: RT: 0,706 min. MS: *m/z*: 394,3 [M+H]⁺.

N2-(1-((1R,3R)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclobutil)-1H-pirazol-5-il)-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină (183). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 8,10 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,63 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,70 (br s, 1H), 6,28 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 5,36-5,45 (m, 1H), 5,18-5,27 (m, 1H), 5,14 (br s, 1H), 3,37-3,53 (m, 2H), 3,31 (ddd, *J* = 5,77, 8,31, 13,65 Hz, 2H), 3,11-3,23 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,22 Hz, 3H). LCMS: RT: 0,660 min. MS: *m/z*: 394,2 [M+H]⁺.

EXEMPLUL DE REFERINȚĂ 10

Sinteză de N2-(5-ciclopropil-1-pirazin-2-il-pirazol-4-il)-N4-etil-5-(trifluorometil) pirimidin-2,4-diamină (105)

2-(4-nitropirazol-1-il)pirazină: la o soluție de 4-nitro-1H-pirazol (1 g, 8,84 mmol) în DMF (20 mL) s-a adăugat NaH (424 mg, 10,61 mmol, puritate 60%) la 0°C sub N₂. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 oră. Apoi s-a adăugat 2-cloropirazin (1,01 g, 8,84 mmol, 790,99 μL) la 0°C și amestecul a fost încălzit la 80°C și agitat timp de 12 ore. Amestecul a fost răcit la 20°C, stins cu soluție de NH₄Cl saturată apoasă rece (60 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3 × 20 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (3 × 15 mL), uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduuul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:EtOAc = 10:1 până la 0:1) pentru a da 2-(4-nitropirazol-1-il)pirazină ca solid galben deschis. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,54 (s, 1 H), 9,31 (d, *J* = 1,13 Hz, 1 H), 8,81 (d, *J* = 2,51 Hz, 1H), 8,70 - 8,74 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,69 (dd, *J* = 2,45, 1,32 Hz, 1 H).

2-(5-cloro-4-nitro-pirazol-1-il)pirazină: la o soluție de 2-(4-nitropirazol-1-il)pirazină (0,78 g, 4,08 mmol) în THF (15 mL) s-a adăugat LiHMDS (1 M, 4,49 mmol, 4,49 mL) la -78°C sub N₂.

Amestecul a fost agitat la -78°C timp de 30 min, apoi s-a adăugat o soluție de 1,1,1,2,2,2-hexacloroetan (1,06 g, 4,49 mmol, 508,45 μ L) în THF (10 mL) la -78°C sub N₂ și amestecul a fost agitat timp de 3,5 ore. Amestecul a fost stins cu NH₄Cl saturată apoasă rece (30 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3 $\times$ 10 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (10 mL), uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:EtOAc = 10:1 până la 1:1) pentru a da 2-(5-cloro-4-nitro-pirazol-1-il)pirazină ca solid alb. LCMS: RT 1,066 min. MS m/z = 226,0 [M+H]⁺.

2-(5-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)pirazină: la un amestec de 2-(5-cloro-4-nitro-pirazol-1-il)pirazină (200 mg, 886,56 μ mol) și acid ciclopropilboronic (380 mg, 4,43 mmol) în 1,4-dioxan (10 mL) s-a adăugat KF (154 mg, 2,66 mmol) și Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (145 mg, 177,31 μ mol) la 20°C sub N₂. Amestecul a fost încălzit la 110°C și agitat timp de 12 ore. Amestecul a fost răcit la 20°C și filtrat. La reziduu s-a adăugat apă (15 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3 $\times$ 8 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (8 mL), uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:EtOAc = 10:1 până la 0:1) pentru a da 2-(5-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)pirazină. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,08 (s, 1 H), 8,71 (d, J = 2,38 Hz, 1 H), 8,56 - 8,61 (m, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 2,36 (tt, J = 8,52, 5,79 Hz, 1 H), 1,07 - 1,17 (m, 2 H), -0,17 (tt, J = 8,96, 5,91 Hz, 2 H).

5-ciclopropil-1-pirazin-2-il-pirazol-4-amină: la o soluție de 2-(5-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)pirazină (240 mg, 1,04 mmol) în EtOH (16 mL) și H₂O (4 mL) s-a adăugat NH₄Cl (277 mg, 5,19 mmol) și Fe (290 mg, 5,19 mmol) la 20°C. Amestecul a fost încălzit la 80°C și agitat timp de 2 ore. Amestecul a fost răcit la 20°C, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost spălat cu DCM:MeOH (10 mL, v:v = 10:1), filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a da 5-ciclopropil-1-pirazin-2-il-pirazol-4-amină ca ulei maro. LCMS: RT 0,711 min. MS m/z = 202,1 [M+H]⁺.

N2-(5-ciclopropil-1-pirazin-2-il-pirazol-4-il)-N4-etil-5-(trifluorometil) pirimidin-2,4-diamină: la un amestec de 5-ciclopropil-1-pirazin-2-il-pirazol-4-amină (100 mg, 496,95 μ mol) și 2-cloro-N-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amină (112 mg, 496,95 μ mol) în 1,4-dioxan (5 mL) s-a adăugat p-TsOH.H₂O (34 mg, 198,78 μ mol) la 20°C. Amestecul a fost încălzit la 90°C și agitat timp de 2 ore. Amestecul a fost răcit la 20°C, s-a adăugat apă (10 mL) și s-a ajustat la pH = 7-8 cu NaHCO₃ saturată. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3 $\times$ 8 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (2 $\times$ 5 mL), uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:EtOAc = 10:1 până la 0:1) pentru a da N2-(5-ciclopropil-1-pirazin-2-il-pirazol-4-il)-N4-etil-5-(trifluorometil) pirimidin-2,4-diamină. ¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ ppm 9,08 (s, 1 H), 8,55 (s, 2 H), 8,04 (br s, 2 H), 3,53 (q, J = 6,82 Hz, 2 H), 2,16 - 2,34 (m, 1 H), 1,20 (br t, J = 7,03 Hz, 3 H), 0,91 (br d, J = 6,90 Hz, 2 H), 0,55 (br d, J = 4,77 Hz, 2 H). HPLC: RT: 2,06 min. MS: m/z : 391,2 [M+H]⁺.

EXEMPLUL DE REFERINȚĂ 11

Sinteză de (3S)-3-[3-ciclopropil-4-[[4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] amino]pirazol-1-il]-3-metil-tetrahidrofuran-2-onă și (3R)-3-[3-ciclopropil-4-[[4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]pirazol-1-il]-3-metil-tetrahidrofuran-2-onă (113 și 122)

3-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)tetrahidrofuran-2-onă: la o soluție de 3-ciclopropil-4-nitro-1H-pirazol (1 g, 6,53 mmol) în DMF (10 mL) s-a adăugat NaH (313 mg, 7,84 mmol, 60% puritate) la 0°C sub N₂. Amestecul a fost agitat la 20°C timp de 30 min, apoi tratat cu 3-bromotetrahidrofuran-2-onă (1,19 g, 7,18 mmol, 670 μ L) și agitat timp de 15,5 ore. Amestecul a fost turnat în apă cu gheață (20 mL) și extras cu EtOAc (3 $\times$ 10 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (3 $\times$ 10 mL), uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:EtOAc = 1:0 până la 1:1) pentru a da 3-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)tetrahidrofuran-2-onă ca ulei galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (s, 1H), 4,96 (t, J = 9,16 Hz, 1 H), 4,65 (td, J = 8,88, 3,45 Hz, 1 H), 4,39 - 4,51 (m, 1 H), 2,95 (dq, J = 13,25, 8,92 Hz, 1 H), 2,77 - 2,87 (m, 1 H), 2,56 - 2,65 (m, 1 H), 1,01 - 1,09 (m, 2 H), 0,93 - 1,01 (m, 2 H). LCMS: RT 0,746 min, m/z = 252,1 [M+H]⁺.

3-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)-3-metil-tetrahidrofuran-2-onă: la o soluție de 3-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)tetrahidrofuran-2-onă (780 mg, 3,29 mmol) în THF (15 mL) s-a adăugat LDA (4,93 mmol, 2 M, 2,47 mL) la -78°C sub N₂. Amestecul a fost agitat la -78°C timp de 30 min, apoi tratat cu MeI (700 mg, 4,93 mmol, 307 μ L) la -78°C și încălzit la 0°C și agitat timp de 1,5 ore. Amestecul a fost turnat în NH₄Cl saturată (15 mL) și extras cu EtOAc (3 $\times$ 5 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (5 mL), uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:EtOAc = 1:0 până la 1:1) pentru a da 3-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)-3-metil-tetrahidrofuran-2-onă ca ulei incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,40 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 4,55 (td, J = 8,53, 5,77 Hz, 1 H), 4,38 - 4,48 (m, 1 H), 3,12 - 3,22 (m, 1 H), 2,56 - 2,65 (m, 1H), 2,49 (ddd, J = 13,49, 7,59, 5,90 Hz, 1 H), 1,84 (s, 3 H), 1,00 - 1,09 (m, 2 H), 0,90 - 1,00 (m, 3 H). LCMS: RT 0,746 min, m/z = 252,1 [M+H]⁺.

3-(4-amino-3-ciclopropil-pirazol-1-il)-3-metil-tetrahidrofuran-2-onă: la o soluție de 3-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)-3-metil-tetrahidrofuran-2-onă (555 mg, 2,21 mmol) în MeOH (15 mL) s-a adăugat Pd-C (10%, 220 mg) sub N₂. Suspensia a fost degazată sub presiune redusă și purjată cu H₂ de trei ori. Amestecul a fost agitat sub H₂ (15 psi) la 20°C timp de 2 ore. Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 3-(4-amino-3-ciclopropil-pirazol-1-il)-3-metil-tetrahidrofuran-2-onă ca ulei galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,18 (s, 1 H), 4,43 - 4,51 (m, 1 H), 4,30 - 4,39 (m, 1 H), 3,25 (ddd, *J* = 13,05, 7,53, 5,02 Hz, 1 H), 2,91 (br s, 2 H), 2,36 (dt, *J* = 13,43, 7,47 Hz, 1 H), 1,72 (s, 3 H), 1,62 - 1,70 (m, 1 H), 0,82 - 0,90 (m, 2 H), 0,79 (ddd, *J* = 7,81, 4,99, 2,38 Hz, 2 H).

(3S)-3-[3-ciclopropil-4-[[4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] amino]pirazol-1-il]-3-metil-tetrahidrofuran-2-onă și (3R)-3-[3-ciclopropil-4-[[4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]pirazol-1-il]-3-metil-tetrahidrofuran-2-onă: la un amestec de 2-cloro-N-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amină (143 mg, 677,95 μmol) și 3-(4-amino-3-ciclopropil-pirazol-1-il)-3-metil-tetrahidrofuran-2-onă (150 mg, 677,95 μmol) în 1,4-dioxan (10 mL) s-a adăugat p-TsOH.H₂O (40 mg, 203,39 μmol) la 20°C sub N₂ și s-a agitat la 90°C timp de 4 ore. Amestecul a fost turnat în apă cu gheață (10 mL) și extras cu EtOAc (3 × 8 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (8 mL), uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (SiO₂, PE:EtOAc = 1:1) pentru a da 3-[3-ciclopropil-4-[[4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]pirazol-1-il]-3-metil-tetrahidrofuran-2-onă. Enantiomerii au fost separați prin SFC pentru a furniza (3S)-3-[3-ciclopropil-4-[[4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]pirazol-1-il]-3-metil-tetrahidrofuran-2-onă și (3R)-3-[3-ciclopropil-4-[[4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]pirazol-1-il]-3-metil-tetrahidrofuran-2-onă.

Primul izomer eluat - ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,28 (br s, 1 H), 8,13 (br s, 1 H), 7,08 (br s, 1 H), 5,25 (br s, 1 H), 4,47 (br d, *J* = 7,53 Hz, 1 H), 4,38 (td, *J* = 8,38, 4,83 Hz, 1 H), 3,31 (br s, 1 H), 3,11 (br s, 3 H), 2,43 (dt, *J* = 13,52, 7,48 Hz, 1 H), 1,78 (s, 3 H), 1,67 - 1,75 (m, 1 H), 0,77 - 0,95 (m, 4 H). HPLC: RT: 2,00 min. MS: *m/z* = 397,2 [M+H]⁺.

Al doilea izomer eluat - ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,28 (br s, 1 H), 8,13 (br s, 1 H), 7,08 (br s, 1 H), 5,25 (br s, 1 H), 4,47 (br d, *J* = 7,40 Hz, 1 H), 4,33 - 4,42 (m, 1 H), 3,32 (br s, 1 H), 3,11 (br s, 3 H), 2,37 - 2,49 (m, 1 H), 1,78 (s, 3 H), 1,67 - 1,76 (m, 1 H), 0,79 - 0,94 (m, 4 H). HPLC: RT: 2,00 min. MS: *m/z* = 397,2 [M+H]⁺.

EXEMPLUL DE REFERINȚĂ 12

Sinteză de 2-[4-[[4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metil-pirazol-1-il]-2-metil-ciclopentanonă (194)

2-(4-bromo-3-metil-pirazol-1-il)ciclopentanonă și 2-(4-bromo-5-metil-pirazol-1-il)ciclopentanonă: la o soluție de 4-bromo-3-metil-1H-pirazol (10 g, 62,11 mmol) în DMF (60 mL) s-a adăugat NaH (3,23 g, 80,75 mmol, puritate 60%) la 0°C și s-a agitat la 15°C timp de 1 oră. Apoi s-a adăugat la amestec 2-clorociclopentanonă (8,84 g, 74,53 mmol, 7,43 mL) și s-a agitat la 15°C timp de 15 ore. Amestecul de reacție a fost stins prin adăugarea de NH₄Cl apoasă (300 mL) la 0°C, și apoi extras cu EtOAc (3 × 100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (200 mL), uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:MTBE = 2:1 până la 1:1) pentru a da amestecul de 2-(4-bromo-3-metil-pirazol-1-il)ciclopentanonă și 2-(4-bromo-5-metil-pirazol-1-il)ciclopentanonă ca gumă galbenă. LCMS: RT 2,119 min, *m/z* = 243,1 [M+H]⁺.

2-(4-bromo-3-metil-pirazol-1-il)-2-metil-ciclopentanonă și 2-(4-bromo-5-metil-pirazol-1-il)-2-metil-ciclopentanonă: la un amestec de 2-(4-bromo-3-metil-pirazol-1-il)ciclopentanonă și 2-(4-bromo-5-metil-pirazol-1-il)ciclopentanonă (6,5 g, 26,74 mmol) în THF (30 mL) s-a adăugat LiHMDS (1 M, 34,76 mL) și s-a agitat la -78°C timp de 1 oră. S-a adăugat apoi MeI (4,93 g, 34,76 mmol, 2,16 mL) la -78°C și s-a agitat la 15°C timp de 15 ore. Amestecul de reacție a fost stins prin adăugarea de NH₄Cl apoasă saturată (200 mL) la 0°C, și apoi extras cu EtOAc (3 × 70 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (100 mL), uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:EtOAc = 4:1 până la 2:1) pentru a da amestecul de 2-(4-bromo-3-metil-pirazol-1-il)-2-metil-ciclopentanonă și 2-(4-bromo-5-metil-pirazol-1-il)-2-metil-ciclopentanonă ca gumă galbenă. LCMS: RT 0,747 min, *m/z* = 257,1 [M+H]⁺.

N-[3-metil-1-(1-metil-2-oxo-ciclopentil)pirazol-4-il]carbamat de *terț*-butil și N-[5-metil-1-(1-metil-2-oxo-ciclopentil)pirazol-4-il]carbamat de *terț*-butil: un amestec de 2-(4-bromo-3-metil-pirazol-1-il)-2-metil-ciclopentanonă și 2-(4-bromo-5-metil-pirazol-1-il)-2-metil-ciclopentanonă (160 mg, 622,26 μmol), NH₂Boc (437 mg, 3,73 mmol), t-BuONa (120 mg, 1,24 mmol) și [2-(2-aminoetil)fenil]-cloropalladiu; *terț*-butil-[2-(2,4,6-triizopropilfenil)fenil]fosfan (107 mg, 155,57 μmol) în THF (2 mL) a fost degazat și purjată cu N₂ de 3 ori, și apoi amestecul a fost agitat la 90°C timp de 2 ore sub N₂. Amestecul de reacție a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-HPLC (neutră) pentru a da N-[3-metil-1-(1-metil-2-oxo-ciclopentil)pirazol-4-il]carbamat de *terț*-butil și

N-[5-metil-1-(1-metil-2-oxo-ciclopentil)pirazol-4-il]carbamat de terț-butil ca gumă galbenă. LCMS: RT 1,203 min, m/z = 294,3 [M+H]⁺.

2-(4-amino-3-metil-pirazol-1-il)-2-metil-ciclopentanonă: o soluție de N-[3-metil-1-(1-metil-2-oxo-ciclopentil)pirazol-4-il]carbamat de terț-butil (80 mg, 272,7 μmol) în HCl/EtOAc (3 mL) a fost agitată la 0°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 2-(4-amino-3-metil-pirazol-1-il)-2-metil-ciclopentanonă ca solid galben. LCMS: RT 1,032 min, m/z = 194,2 [M+H]⁺.

2-[4-[[4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metil-pirazol-1-il]-2-metil-ciclopentanonă: 2-(4-amino-3-metil-pirazol-1-il)-2-metil-ciclopentanonă (55 mg, 284,61 μmol), 2-cloro-N-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amină (64 mg, 284,61 μmol) și TEA (86 mg, 853,84 μmol, 118,84 μL) au fost preluate într-un tub al cuptorului cu microunde în n-BuOH (1 mL). Tubul etanșat a fost încălzit la 110°C timp de 1 oră la microunde. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-HPLC (neutră) și prep-TLC (PE:EtOAc = 1:1) pentru a da 2-[4-[[4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metil-pirazol-1-il]-2-metilciclopentanonă. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d): δ ppm 8,12 (br s, 2 H), 6,66 (br s, 1 H), 5,15 (br s, 1 H), 3,58 (br s, 2 H), 2,90 - 3,07 (m, 1 H), 2,38 - 2,58 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,04 - 2,19 (m, 2 H), 1,88 - 2,00 (m, 1 H), 1,58 (s, 3 H), 1,31 (br t, J = 7,09 Hz, 3 H). HPLC: Timp de retenție: 2,557 min. MS: (M+H⁺) m/z: 383,2.

EXEMPLUL DE REFERINȚĂ 13

Sinteză de (S)-3-(4-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-(fluorometil)dihidrofuran-2(3H)-onă și (R)-3-(4-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-(fluorometil)dihidrofuran-2(3H)-onă (216 și 217)

3-(hidroximetil)-3-(3-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)dihidrofuran-2(3H)-onă: la un amestec de 3-(3-metil-4-nitro-pirazol-1-il)tetrahidrofuran-2-onă (2 g, 9,47 mmol) în THF (25 mL) s-a adăugat LiHMDS (1 M, 12,31 mL) la -78°C sub N₂, și apoi amestecul a fost agitat la -78°C timp de 0,5 ore. O soluție de paraformaldehidă (1,02 g, 11,37 mmol) în THF (1 mL) a fost apoi adăugată la amestecul de reacție și apoi amestecul a fost agitat la 10°C timp de 2,5 ore. Reacția a fost stinsă prin adăugarea de NH₄Cl saturată apoasă (150 mL) la 0°C, și apoi extrasă cu EtOAc (3 × 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE: EtOAc = 2:1 până la 1:1) pentru a da 3-(hidroximetil)-3-(3-metil-4-nitro-pirazol-1-il)tetrahidrofuran-2-onă ca solid alb. LCMS: RT 0,497 min, m/z = 242,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d): δ 8,54 (s, 1H), 4,59 - 4,48 (m, 2H), 4,20 - 4,07 (m, 2H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 2,95 - 2,86 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).

3-(fluorometil)-3-(3-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)dihidrofuran-2(3H)-onă: la o soluție de 3-(hidroximetil)-3-(3-metil-4-nitro-pirazol-1-il)tetrahidrofuran-2-onă (1,1 g, 4,56 mmol) în DCM (30 mL) s-a adăugat DAST (5,88 g, 36,48 mmol, 4,82 mL) la 0°C, apoi amestecul a fost agitat la 20°C timp de 15 ore. Amestecul a fost stins prin adăugarea de NaHCO₃ saturată apoasă (200 mL) la 0°C, și extras cu EtOAc (3 × 70 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (70 mL), uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:EtOAc = 3:1 până la 1:1) pentru a da 3-(fluorometil)-3-(3-metil-4-nitropirazol-1-il)tetrahidrofuran-2-onă ca solid alb. LCMS: RT 0,576 min, m/z = 244,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d): δ 8,56 (s, 1H), 4,96 - 4,74 (m, 2H), 4,59 - 4,49 (m, 2H), 3,30 - 3,20 (m, 1H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,55 (s, 3H).

3-(4-amino-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-(fluorometil)dihidrofuran-2(3H)-onă: un amestec de 3-(fluorometil)-3-(3-metil-4-nitro-pirazol-1-il)tetrahidrofuran-2-onă (0,7 g, 2,88 mmol), Fe (804 mg, 14,39 mmol) și NH₄Cl (770 mg, 14,39 mmol) în EtOH (8 mL) și H₂O (2 mL) a fost agitat la 70°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă, reziduul a fost diluat cu DCM:MeOH (50 mL, raport=10:1), filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a da 3-(4-amino-3-metil-pirazol-1-il)-3-(fluorometil)tetrahidrofuran-2-onă ca solid maro. LCMS: RT 0,087 min, m/z = 214,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d): δ 7,30 (s, 1H), 4,89 - 4,66 (m, 2H), 4,52 - 4,40 (m, 2H), 3,31 (br dd, J = 6,2, 13,2 Hz, 1H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,21 - 2,15 (m, 3H).

(R)-3-(4-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-(fluorometil)dihidrofuran-2(3H)-onă și (S)-3-(4-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-(fluorometil)dihidrofuran-2(3H)-onă: un amestec de 3-(4-amino-3-metil-pirazol-1-il)-3-(fluorometil)tetrahidrofuran-2-onă (0,2 g, 938,05 μmol), 2-cloro-N-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amină (190 mg, 844,24 μmol) și p-TsOH.H₂O (71 mg, 375,22 μmol) în 1,4-dioxan (3 mL) a fost agitat la 90°C timp de 6 ore sub N₂. Amestecul de reacție a fost stins prin adăugarea de NaHCO₃ saturată apoasă (60 mL) la 0°C, și apoi extras cu EtOAc (3 × 20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE: EtOAc = 3:1 până la 1:1) pentru a da compusul dorit ca ulei maro, care a fost separat prin SFC.

SFC, primul izomer eluat: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d): δ 8,30 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,01 - 6,61 (m, 1H), 5,32 - 5,06 (m, 1H), 4,91 - 4,68 (m, 2H), 4,54 - 4,37 (m, 2H), 3,64 - 3,53 (m, 2H), 3,32 (br s, 1H), 2,92 - 2,79 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,33 (br t, J = 7,0 Hz, 3H). HPLC: Timp de retenție: 2,02 min. MS: ($M+H^+$) m/z = 403,3.

SFC, al doilea izomer eluat: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d): δ 8,30 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,01 - 6,61 (m, 1H), 5,32 - 5,06 (m, 1H), 4,91 - 4,68 (m, 2H), 4,54 - 4,37 (m, 2H), 3,64 - 3,53 (m, 2H), 3,32 (br s, 1H), 2,92 - 2,79 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,33 (br t, J = 7,0 Hz, 3H). HPLC: Timp de retenție: 1,99 min. MS: ($M+H^+$) m/z = 403,3.

EXEMPLUL DE REFERINȚĂ 14

Sinteză de N2-[5-cloro-1-[(3S)-1-etil-4,4-difluoro-3-piperidil]pirazol-4-il]-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină și N2-[5-cloro-1-[(3R)-1-etil-4,4-difluoro-3-piperidil]pirazol-4-il]-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină (204 și 205)

3-(4-nitropirazol-1-il)-4-oxo-piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil: la o soluție de 3-bromo-4-oxo-piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil (20 g, 71,91 mmol) și 4-nitro-1H-pirazol (8,94 g, 79,10 mmol) în DMF (100 mL) s-a adăugat K_2CO_3 (19,88 g, 143,81 mmol) la 20°C sub N_2 . Amestecul a fost agitat la 20°C timp de 16 ore. Amestecul a fost turnat în apă cu gheață (300 mL) și extras cu EtOAc (3×100 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (3×100 mL), uscată pe Na_2SO_4 anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:EtOAc = 1:0 până la 3:1) pentru a da 3-(4-nitropirazol-1-il)-4-oxo-piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil ca ulei galben. LCMS: RT 1,306 min, m/z = 255,2 [$M-56$] $^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,22 - 8,27 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 4,97 (dd, J = 10,85, 6,34 Hz, 1 H), 4,75 (br s, 1H), 4,43 (br s, 1H), 3,64 (br t, J = 11,86 Hz, 1 H), 3,30 (br d, J = 5,77 Hz, 1H), 1,41 - 1,58 (m, 9 H), 1,41 - 1,58 (m, 2 H).

4,4-difluoro-3-(4-nitropirazol-1-il)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil: la o soluție de 3-(4-nitropirazol-1-il)-4-oxo-piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1 g, 3,22 mmol) în DCM (10 mL) s-a adăugat DAST (2,6 g, 16,11 mmol, 2,13 mL) la -78°C sub N_2 . Amestecul a fost agitat la 20°C timp de 16 ore. Amestecul a fost turnat în NaHCO_3 saturat cu apă cu gheață (15 mL) și extras cu EtOAc (3×5 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (5 mL), uscată pe Na_2SO_4 anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:EtOAc = 1:0 până la 3:1) pentru a da 4,4-difluoro-3-(4-nitropirazol-1-il)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil ca solid alb. LCMS: RT 1,335 min, m/z = 277,1 [$M-56$] $^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,30 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 4,52 (ddq, J = 14,23, 9,60, 4,65, 4,65, 4,65 Hz, 1 H), 4,39 (br s, 1 H), 4,10 (br s, 1 H), 3,66 (br t, J = 11,36 Hz, 1 H), 3,30 (br t, J = 11,42 Hz, 1 H), 2,26 - 2,42 (m, 1 H), 1,95 - 2,18 (m, 1 H), 1,37 - 1,57 (m, 9 H).

3-(5-cloro-4-nitro-pirazol-1-il)-4,4-difluoro-piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil: la o soluție de 4,4-difluoro-3-(4-nitropirazol-1-il)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil (740 mg, 2,23 mmol) în THF (10 mL) s-a adăugat în picătură LiHMDS (1 M, 3,34 mmol, 3,34 mL) la -78°C sub N_2 . Reacția a fost agitată la -78°C timp de 1 oră. Apoi s-a adăugat în picătură 1,1,1,2,2,2-hexafluoroetan (1,05 g, 4,45 mmol, 504,49 μL) în THF (5 mL) și amestecul a fost agitat la -78°C timp de 1 oră. Amestecul a fost turnat în NH_4Cl saturat (15 mL) și extras cu EtOAc (3×5 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (5 mL), uscată pe Na_2SO_4 anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:EtOAc = 1:0 până la 3:1) pentru a da 3-(5-cloro-4-nitropirazol-1-il)-4,4-difluoro-piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil ca ulei galben. LCMS: RT 1,352 min, m/z = 311,2 [$M-56$] $^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,22 (s, 1 H), 4,59 - 4,72 (m, 1 H), 4,00 - 4,16 (m, 2 H), 3,81 - 3,90 (m, 1 H), 3,55 (br d, J = 9,03 Hz, 1 H), 2,38 - 2,54 (m, 1 H), 1,96 - 2,15 (m, 1 H), 1,39 - 1,56 (m, 9 H).

3-(5-cloro-4-nitro-pirazol-1-il)-4,4-difluoro-piperidină: Amestecul de 3-(5-cloro-4-nitropirazol-1-il)-4,4-difluoro-piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,8 g, 4,91 mmol) în HCl/EtOAc (40 mL) a fost agitat la 20°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și amestecul a fost ajustat la pH = 7-8 cu NaHCO_3 apoasă saturată. Apoi faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3×15 mL), uscată pe Na_2SO_4 anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă pentru a da 3-(5-cloro-4-nitropirazol-1-il)-4,4-difluoro-piperidină ca solid galben deschis. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d): δ 8,17 - 8,32 (m, 1 H), 4,57 - 4,81 (m, 1 H), 3,59 (br dd, J = 13,68, 4,89 Hz, 1 H), 3,36 (br dd, J = 13,93, 4,02 Hz, 1 H), 3,14 - 3,27 (m, 1 H), 2,98 - 3,11 (m, 1 H), 2,37 (br s, 1 H), 2,14 - 2,34 (m, 1 H).

3-(5-cloro-4-nitro-pirazol-1-il)-1-etil-4,4-difluoro-piperidină: la un amestec de 3-(5-cloro-4-nitropirazol-1-il)-4,4-difluoro-piperidină (0,5 g) și acetaldehidă (2,07 g, 18,75 mmol, 2,63 mL) în MeOH (10 mL) s-a adăugat NaBH_3CN (589 mg, 9,38 mmol) și s-a agitat timp de 15 min. Apoi s-a adăugat CH_3COOH (1,13 g, 18,75 mmol, 1,07 mL) la soluție la 20°C și amestecul a fost agitat la 20°C timp de 1 oră. Amestecul a fost ajustat la pH = 7-8 cu NaHCO_3 apoasă saturată și faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3×15 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (10 mL), uscată pe Na_2SO_4 anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE : EtOAc = 100 : 1 până la 0 : 1) pentru a da 3-(5-cloro-4-nitro-pirazol-1-il)-

1-etil-4,4-difluoro-piperidină ca ulei galben. LCMS: RT 0,939 min, $m/z = 295,1$ $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ : 8,19 - 8,33 (m, 1 H), 4,78 - 4,95 (m, 1 H), 3,10 - 3,22 (m, 2 H), 2,97 - 3,06 (m, 1 H), 2,57 - 2,67 (m, 2 H), 2,39 - 2,51 (m, 1 H), 2,22 - 2,36 (m, 1 H), 2,12 - 2,21 (m, 1 H), 1,13 (t, $J = 7,22$ Hz, 3 H).

5-cloro-1-(1-etil-4,4-difluoro-3-piperidil)pirazol-4-amină: la un amestec de 3-(5-cloro-4-nitro-pirazol-1-il)-1-etil-4,4-difluoro-piperidină (0,15 g, 509,02 μ mol) în EtOH (4 mL) și H₂O (1 mL) s-au adăugat Fe (142 mg, 2,55 mmol) și NH₄Cl (136 mg, 2,55 mmol, 88,98 μ L) la 20°C. Apoi amestecul a fost agitat la 80°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Brutul a fost spălat cu DCM : MeOH (V : V = 10 : 1) (30 mL), filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 5-cloro-1-(1-etil-4,4-difluoro-3-piperidil)pirazol-4-amină ca solid roșu. LCMS: RT 1,150 min, $m/z = 265,1$ $[M+H]^+$.

N2-[5-cloro-1-[(3S)-1-etil-4,4-difluoro-3-piperidil]pirazol-4-il]-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină și N2-[5-cloro-1-[(3R)-1-etil-4,4-difluoro-3-piperidil]pirazol-4-il]-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină: la un amestec de 5-cloro-1-(1-etil-4,4-difluoro-3-piperidil)pirazol-4-amină (0,13 g, 491,12 μ mol) și 2-cloro-N-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amină (110 mg, 491,12 μ mol) în 1,4-dioxan (3 mL) s-a adăugat p-TsOH.H₂O (25 mg, 147,33 μ mol) la 20°C și amestecul a fost agitat la 90°C timp de 5 ore. Amestecul a fost ajustat la pH = 7-8 cu NaHCO₃ apoasa saturată și faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3 $\times$ 5 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (8 mL), uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (SiO₂, EtOAc) pentru a da compusul dorit ca sirop alb, care a fost în continuare separat prin SFC pentru a da N2-[5-cloro-1-[(3S)-1-etil-4,4-difluoro-3-piperidil]pirazol-4-il]-N4-etil-5-(trifluorometil) pirimidin-2,4-diamină ca sirop alb și N2-[5-cloro-1-[(3R)-1-etil-4,4-difluoro-3-piperidil]pirazol-4-il]-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamină.

SFC, primul izomer eluat: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORM-*d*): δ 8,23 (br s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 6,72 (br s, 1 H), 5,14 (br s, 1 H), 4,64 - 4,79 (m, 1 H), 3,48 - 3,64 (m, 2 H), 3,14 (br d, $J = 8,41$ Hz, 2 H), 2,99 (br d, $J = 10,67$ Hz, 1 H), 2,60 (q, $J = 7,15$ Hz, 2 H), 2,35 - 2,50 (m, 1 H), 2,04 - 2,34 (m, 2 H), 1,27 (t, $J = 7,22$ Hz, 3 H), 1,13 (t, $J = 7,15$ Hz, 3 H). HPLC: RT: 1,116 min MS: $m/z = 454,4$ $[M+H]^+$. SFC: Timp de retenție: 1,621 min.

SFC, al doilea izomer eluat: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORM-*d*): δ 8,23 (br s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 6,71 (br s, 1 H), 5,13 (brs, 1 H), 4,60 - 4,81 (m, 1 H), 3,49 - 3,61 (m, 2 H), 3,15 (br d, $J = 8,28$ Hz, 2 H), 2,99 (br d, $J = 11,80$ Hz, 1 H), 2,60 (q, $J = 7,15$ Hz, 2 H), 2,43 (br t, $J = 12,05$ Hz, 1 H), 2,06 - 2,33 (m, 2 H), 1,27 (t, $J = 7,22$ Hz, 3 H), 1,13 (t, $J = 7,15$ Hz, 3 H). HPLC: Timp de retenție: 1,108 min. MS: $m/z = 454,4$ $[M+H]^+$. SFC: Timp de retenție: 1,785 min.

EXEMPLUL DE REFERINȚĂ 15

Sinteză de (1S,2R)-2-[4-[(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-il)amino]-3-ciclopropil-pirazol-1-il]ciclopropancarboxitril și (1R,2S)-2-[4-[(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-il)amino]-3-ciclopropil-pirazol-1-il]ciclopropancarboxitril (213 și 214)

3-ciclopropil-4-nitro-1-vinil-pirazol: la un amestec de 3-ciclopropil-4-nitro-1H-pirazol (7 g, 45,71 mmol) și clorură de benzil trietilamoniu (1,04 g, 4,57 mmol) în 1,2-dicloroetan (50 mL) s-a adăugat NaOH (9,14 g, 228,55 mmol) și apă (9 mL) la 20°C sub N₂. Amestecul a fost agitat la 80°C timp de 8 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat și filtratul a fost concentrat. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE: EtOAc= 100:1 până la 1:1) pentru a da 3-ciclopropil-4-nitro-1-vinil-pirazol ca solid galben. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,23 (s, 1 H), 6,87 (dd, $J = 15,55, 8,71$ Hz, 1 H), 5,70, (d, $J = 15,66$ Hz, 1 H), 5,06 (d, $J = 8,60$ Hz, 1 H), 2,53 - 2,68 (m, 1 H), 0,97 - 1,11 (m, 4 H).

(1S,2R)-2-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)ciclopropancarboxilat de etil și (1S,2S)-2-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)ciclopropancarboxilat de etil: la un amestec de 3-ciclopropil-4-nitro-1-vinil-pirazol (4,7 g, 26,23 mmol) și acid 3-[3-(2-carboxi-2-metil-propil)fenil]-2,2-dimetil-propanoic; s-a adăugat rodiorodiu (200 mg, 262,31 μ mol) în DCM (100 mL) prin picurare de 2-diazoacetat de etil (17,96 g, 157,39 mmol) în DCM (30 mL) la 20°C sub N₂ timp de 3 ore. Amestecul a fost agitat la 20°C timp de 12 ore. Amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE: EtOAc= 100: 1 până la 1: 1) pentru a da (1S*,2R*)-2-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)ciclopropancarboxilat de etil și (1S*,2S*)-2-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)ciclopropancarboxilat de etil ca ulei maro.

(1S*,2R*)-2-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)ciclopropancarboxilat: 1H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,15 (s, 1 H), 4,12 - 4,37 (m, 1 H), 3,97 - 4,07 (m, 2 H), 3,90 (td, $J = 7,50, 5,71$ Hz, 1 H), 2,43 - 2,71 (m, 1 H), 2,13 - 2,37 (m, 1 H), 1,88 - 2,07 (m, 1 H), 1,59 (td, $J = 8,06, 6,46$ Hz, 1 H), 1,23 - 1,36 (m, 1 H), 1,17 (t, $J = 7,15$ Hz, 3 H), 0,84 - 1,06 (m, 4 H).

(1S*,2S*)-2-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)ciclopropancarboxilat: 1H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (s, 1 H), 4,08 - 4,32 (m, 3 H), 3,98 (ddd, $J = 7,97, 4,89, 3,07$ Hz, 1 H), 2,50 - 2,65 (m, 1

H), 2,30 (ddd, $J = 9,54, 6,27, 3,01$ Hz, 1 H), 1,79 (dt, $J = 9,91, 5,21$ Hz, 1 H), 1,65 (dt, $J = 8,03, 5,96$ Hz, 1 H), 1,24 - 1,36 (m, 4 H), 0,92 - 1,10 (m, 4 H).

Acid **(1S,2R)-2-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il) ciclopropancarboxilic**: la un amestec de (1S,2R)-2-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)ciclopropancarboxilat de etil (2,2 g, 8,29 mmol) în 1,4-dioxan (20 mL) s-a adăugat HCl (2 M, 20 mL) la 20°C sub N₂. Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 12 ore. Amestecul a fost concentrat pentru a da acid (1S,2R)-2-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)ciclopropancarboxilic ca solid maro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,84 (s, 1 H), 4,01 - 4,10 (m, 1 H), 2,39 - 2,46 (m, 1 H), 2,02 - 2,10 (m, 1 H), 1,98 (q, $J = 6,03$ Hz, 1 H), 1,46 - 1,55 (m, 1 H), 0,93 - 1,07 (m, 2 H), 0,76 - 0,89 (m, 2 H).

(1S,2R)-2-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)ciclopropancarboxamidă: la un amestec de acid (1S,2R)-2-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)ciclopropancarboxilic (2 g, 8,43 mmol), NH₄Cl (2,71 g, 50,59 mmol) și DIPEA (6,54 g, 50,59 mmol) în DMF (20 mL) s-a adăugat HATU (6,41 g, 16,86 mmol) la 20°C sub N₂. Amestecul a fost agitat la 20°C timp de 4 ore. Amestecul a fost turnat în apă cu gheață (100 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3 × 50 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (3 × 50 mL), uscată cu Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă pentru a da (1S,2R)-2-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)ciclopropan carboxamidă ca un solid maro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,67 (s, 1 H), 7,65 (br s, 1 H), 6,87 (br s, 1 H), 3,81 - 3,98 (m, 1 H), 2,38 - 2,47 (m, 1 H), 2,04 (q, $J = 7,57$ Hz, 1 H), 1,93 (q, $J = 5,73$ Hz, 1 H), 1,37 (td, $J = 8,05, 5,95$ Hz, 1 H), 1,21 - 1,29 (m, 1 H), 0,94 - 1,01 (m, 2 H), 0,78 - 0,84 (m, 1 H).

(1S, 2R)-2-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il) ciclopropancarbonitril: la un amestec de (1S,2R)-2-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)ciclopropancarboxamidă (1,7 g, 7,2 mmol) în EtOAc (80 mL) s-a adăugat T3P (18,32 g, 28,79 mmol, 17,12 mL, puritate 50%) la 20°C sub N₂. Amestecul a fost agitat la 75°C timp de 12 ore. Amestecul a fost turnat în NaHCO₃ apoasă (200 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3 × 50 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (150 mL), uscată cu Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE: EtOAc = 100: 1 până la 1:1) pentru a da (1S,2R)-2-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)ciclopropancarbonitril ca solid alb. LCMS: RT 1,20 min, $m/z = 219,2$ [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,26 (s, 1 H), 3,90 - 4,09 (m, 1 H), 2,62 (tt, $J=8,05, 5,29$ Hz, 1 H), 2,10 - 2,20 (m, 1 H), 2,01 (dt, $J = 9,43, 6,64$ Hz, 1 H), 1,75 (dt, $J = 9,26, 7,39$ Hz, 1 H), 1,00 - 1,11 (m, 4 H).

(1S, 2R)-2-(4-amino-3-ciclopropil-pirazol-1-il)ciclopropancarbonitril: la un amestec de (1S,2R)-2-(3-ciclopropil-4-nitro-pirazol-1-il)ciclopropancarbonitril (0,8 g, 3,67 mmol) și Fe (1,02 g, 18,33 mmol) în EtOH (20 mL) și apă (5 mL) s-a adăugat NH₄Cl (981 mg, 18,33 mmol) la 20°C sub N₂. Amestecul a fost agitat la 75°C timp de 1 oră. Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da (1S,2R)-2-(4-amino-3-ciclopropil-pirazol-1-il)ciclopropancarbonitril (0,75 g, brut) ca ulei maro. LCMS: RT 0,81 min, $m/z = 189,3$ [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,97 - 7,15 (m, 1 H), 3,74 - 3,91 (m, 1 H), 2,03 (q, $J = 6,25$ Hz, 1 H), 1,80 (dt, $J = 9,43, 6,42$ Hz, 1 H), 1,64 - 1,74 (m, 1 H), 1,54 - 1,63 (m, 1 H), 0,78 - 0,93 (m, 4 H).

(1S,2R)-2-[4-[(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-il)amino]-3-ciclopropil-pirazol-1-il]ciclopropancarbonitril și (1R,2S)-2-[4-[(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-il)amino]-3-ciclopropil-pirazol-1-il]ciclopropancarbonitril: la un amestec de (1S,2R)-2-(4-amino-3-ciclopropil-pirazol-1-il)ciclopropancarbonitril (0,1 g, 531,27 μ mol) și 5-bromo-2-cloro-4-metoxi-pirimidină (119 mg, 531,27 μ mol) în 1,4-dioxan (2 mL) s-a adăugat p-TsOH.H₂O (30 mg, 159,38 μ mol) la 20°C sub N₂. Amestecul a fost agitat la 85°C timp de 4 ore. Amestecul a fost turnat în NaHCO₃ apoasă (5 mL) și extras cu EtOAc (3 × 5 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (10 mL), uscată cu Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE:EtOAc = 100:1 până la 1:1) și separat prin SFC pentru a da (1S,2R)-2-[4-[(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-il)amino]-3-ciclopropil-pirazol-1-il]ciclopropancarbonitril și (1R,2S)-2-[4-[(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-il)amino]-3-ciclopropil-pirazol-1-il]ciclopropancarbonitril.

SFC, primul izomer eluat: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,23 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 6,76 (br s, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 3,85 - 3,97 (m, 1 H), 2,11 (q, $J = 6,27$ Hz, 1 H), 1,88 (dt, $J = 9,29, 6,46$ Hz, 1 H), 1,60 - 1,78 (m, 2 H), 0,84 - 0,97 (m, 4 H). LCMS: reacție timp: 1,475 min. MS: [M+H]⁺ m/z : 375,2.

SFC, primul izomer eluat: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 6,77 (br s, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 3,86 - 3,96 (m, 1 H), 2,11 (q, $J = 6,27$ Hz, 1 H), 1,88 (dt, $J = 9,29, 6,53$ Hz, 1 H), 1,61 - 1,77 (m, 2 H), 0,85 - 0,97 (m, 4 H). LCMS: reacție timp: 1,465 min. MS: [M+H]⁺ m/z : 375,2.

Alți compuși din Tabelul 1A, 1B, 2A și 2B au fost, sau pot fi, preparați în conformitate cu exemplele de mai sus și/sau procedurile generale descrise aici utilizând materiile prime adecvate.

Exemplul 16**Testarea biochimică a compușilor****Materiale:**

- 5 • enzimă LRRK2 G2019S
- Substrat (LRRKtide)
- ATP
- tampon de diluție TR-FRET
- anticorp pLRRKtide
- 10 • placă de testare cu 384 de godeuri
- DMSO

Condiții de reacție enzimale

- 50 mM Tris pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,01% Brij-35, 2 mM DTT
- 5 nM LRRK2
- 15 • 134 μM ATP
- timp de reacție de 60 minute
- temperatură de reacție 23°C
- volum total de reacție de 10 μL

Detecția condițiilor de reacție

- 20 • tampon de diluție 1 × TR-FRET
- 10 mM EDTA
- anticorp 2 nM
- temperatură de reacție 23°C
- volum total de reacție de 10 μL

- 25 Compușii au fost preparați prin diluarea inițială a 1 mM cu DMSO. 35 μL de soluție de compus de referință, 35 μL de soluție de compus de testat, și 35 μL HPE au fost adăugate succesiv pe placa sursă (placă de testare cu 384 de godeuri, Labcyte). Plăcile au fost centrifugate la 2500 rpm timp de 1 minut și etanșate în folie. POD a fost utilizat pentru a efectua o diluție serială de 3,162 ori și 100 nL de soluție a compusului de referință, soluție a compusului de testare, HPE și ZPE au fost transferate pe plăcile de testare. Placa de testare a fost centrifugată la 2500 rpm timp de 1 minut, și etanșată cu folie.

- 30 Pentru a efectua reacția enzimei, 5 μL de substrat LRRKtide și amestec de kinază în tamponul de testare au fost adăugați în toate godeurile plăcii de test. Placa a fost centrifugată pentru a concentra amestecul la fundul godeurilor. Placa de test a fost incubată la 23°C timp de 20 minute. După incubare, 5 μL de 2 × ATP în tampon de testare au fost adăugați la fiecare godeu, și plăcile au fost centrifugate pentru a concentra amestecul la fundul godeurilor. Placa a fost incubată la 23°C timp de 60 de minute.

- 35 Pentru a efectua detecția reacției, EDTA complet amestecată în tampon de diluție TR-FRET a fost adăugată la reactivul anticorpului. 10 μL de reactiv de detecție au fost adăugați în godeurile fiecărei godeu al plăcii de test și placa a fost centrifugată pentru a concentra amestecul la fundul godeurilor. Placa a fost apoi incubată la 23°C timp de 60 minute. Plăcile au fost citite pe un instrument Perkin Elmer
- 40 Envision 2104 în mod TR-FRET utilizând un filtru de excitație de 340 nm, un filtru de emisie de fluorescență de 520 nm, și filtru de emisie de terbiu de 490 sau 495 nm.

- Cățiva compuși divulgați aici au fost testați în conformitate cu metodele de mai sus și au fost găsiți ca prezentând o IC₅₀ a LRRK2 G2019S cum s-a indicat în Tabelul 3. În tabelul de mai jos, activitatea este prevăzută după cum urmează: În tabelul de mai jos, activitatea este prevăzută după cum urmează: +++ = IC₅₀ mai puțin de 30 nM; ++ = IC₅₀ între 30 nM și 60 nM; += IC₅₀ mai mare decât 60 nM.
- 45

Tabelul 3

Nr.	IC ₅₀ TR-FRET α LRRK2 (nM)	MS [M+1] ⁺	Nr.	IC ₅₀ TR-FRET α LRRK2 (nM)	MS [M+1] ⁺
1	+++	396.2	25	+++	387.3
2	+	396.3	26	+++	366.2
3	+++	353.1	27	+++	366.1
4	+++	353.1	28	+++	468.2
5	+++	392.1	29	+++	468.2
6	+	378.1	30	++	371.2
7	+++	378.1	31	++	371.2
8	+++	325.1	32	+++	352.1
9	+++	409	33	+++	410.1
10	+	409.1	34	+++	399.2
11	+++	389.1	35A	+++	366.2
12	+++	389.1	35B	+++	366.2
13	+++	389.1	37	+++	349.0
14	+++	396.2	38	+++	366.1
15	+++	395.2	39A	+++	384.2
16	+++	341.2	40	+++	352.2
17	+++	341.1	41	+++	352.1
18	+++	409.2	42	+++	350.1
19	+++	350.2	43	+++	364.1
20	+++	355.2	44	+++	363.3
21	+++	378.1	45	+++	349.2
22	+++	404.2	46	+++	399.2
23	+++	404.3	48	+++	375.2
24	+++	404.2	50	+++	331.1

Nr.	IC ₅₀ TR-FRET α LRRK2 (nM)	MS [M+1] ⁺
52A	+++	338.1
52B	+++	338.2
54A	+++	380.2
54B	+++	380.1
57	+++	396.2
58	+++	362.1
59	+++	390.2
60	+++	333.1
61	+++	380.2
62	+++	343.2
63	+++	346.1
64A	+++	381.1
64B	+++	381.1
65	+++	381.1
66	+++	376.1
67	+++	343.2
68	+++	411.3
69	+++	408.2
70	+++	398.2
71	+++	410.2
72	+++	332.1
73	+++	400.1
74	+++	368.3
75	+++	409.1
76	+++	404.1
77	+++	408.2
78	+++	422.3
79	+++	421.1
80	+++	346.2
81	+++	423.0
82	+++	399.2
83	+++	399.2
84	+++	380.2
85	+++	413.1
86	+++	424.3

Nr.	IC ₅₀ TR-FRET α LRRK2 (nM)	MS [M+1] ⁺
87	+++	354.2
88	+++	413.2
89	+++	359.2
90	+++	382.1, 384.0
91	+++	374.3
92	+++	434.4
93	+++	390.1, 392.1
94	+++	394.2
95	+++	390.1, 392.1
96	+++	429.1
97	+++	434.2
98	+++	385.1
99	+++	391.3
100	+++	385.2
101	+++	434.2
102	+++	382.1, 384
103	+++	382.2
104	+++	411.2
105	+++	391.2
106	+++	489.3
107	+++	378.3
108	+++	411.2
109	+++	273.2
110	+++	417.25
111	+++	401.1
112	+++	391.1
113	+++	397.2
114	+++	423.1
115	+++	423.1
116	+++	434.4
117	+++	405.3
118	+++	380.2
119	+++	371.2
120	+++	382.2
121	+++	489.3

Nr.	IC ₅₀ TR-FRET α LRRK2 (nM)	MS [M+1] ⁺
122	+++	397.2
123	+++	391.2
124	+++	371.2
125	+++	385.2
126	+++	433.8
127	+++	436.3
128	+++	419.2
129	+++	410.2
130	+++	384.2
131	+++	380.2
132	+++	391.1
133	+	338.1
134	+++	371.2
135	+	355.2
136	++	410.2
137	+++	408.2
138	+++	408.2
139	+++	433.1
140	+++	443.1, 445.2
141	+++	392.2
142	+++	394.2
143	+++	411.2
144	+++	411.2
145	+++	383.3
146	+++	418.2, 420.2
147	+++	418.2, 420.2
148	+++	393.1
149	++	410.2
150	+++	421.1, 423.1
151	+++	421.1, 423.1
152	+++	378.2
153	+++	396.2
154	+++	432.2
155	+++	397.2
156	+++	397.2

Nr.	IC ₅₀ TR-FRET α LRRK2 (nM)	MS [M+1] ⁺
157	++	419.2, 421.2
158	+++	408.1
159	+++	442.1, 444.1
160	++	408.2, 410.1
161	+++	408.1, 410.1
162	+++	409
163	+++	395.1
164	+++	378.3
165	+++	409.3
166	+	433.2
167	+++	433.2
168	+++	395.2
169	+++	425.3
170	+++	396.3
171	+	434.3
172	+++	434.3
173	+++	388.2
174	+++	388.3
175	+++	374.2
176	+++	374.3
177	+	419.3
178	+++	419.3
179	+++	343.3
180	++	343.2
181	+++	352.1
182	+++	394.3
183	+++	394.2
184	+++	386.2
185	+++	386.2
186	+++	374.3
187	+++	390.1, 392.1
188	++	394.2
189	++	394.2
190	+++	345.1
191	+++	385.3

Nr.	IC ₅₀ TR-FRET a LRRK2 (nM)	MS [M+1] ⁺
192	+++	399.3
193	++	374.3
194	+++	383.2
195	+++	369.2
196	+++	434.4
197	+++	434.4
198	+++	420.4
199	++	420.4
200	+++	406.4
201	+++	406.4
202	+++	440.4
203	+++	440.4
204	+++	454.4
205	+++	454.4
206	+++	372.3
207	+++	372.3
208	+++	364.3
209	+++	364.3
210	+++	414.3
211	+++	414.3
212	+++	376.2
213	+++	375.2
214	+++	388.3
215	+++	388.3
216	+++	403.3
217	+++	403.3
218	+++	396.2

Exemplul 17**Stabilitate metabolică**

- 5 Stabilitatea metabolică a compușilor a fost evaluată în microzomii ficatului uman (din Corning sau XenoTech, LLC) utilizând un format de testare cu placă cu 96 de godeuri. Compușii au fost incubati la 37°C la o concentrație finală de 1 μM în matricea microsomală (0,5 mg/mL proteină totală) în prezența sau absența cofactorului NADPH. Un sistem de regenerare al NADPH, cuprins de NADP, MgCl₂, acid izocitric, și izocitrat dehidrogenază, a fost utilizat în test. Reacțiile enzimatică au fost efectuate timp de 0, 10, 5, 10, 20, 30, sau 60 min înainte de terminarea prin adăugare de acetonitril conținând tolbutamidă și
- 10 standarde interne de labetalol (100 ng/mL). După agitare timp de 10 min, plăcile au fost supuse la centrifugare (4000 rpm la 4°C) timp de 20 min și supernatanții au fost amestecați 1:3 cu apă de calitate HPLC. Mostrele au fost analizate prin LC-MS/MS utilizând tranziții MRM adecvate pentru fiecare analit și standard intern (IS). Rapoartele analit/zone de maxim IS au fost utilizate pentru a determina procentul de compus rămas la fiecare moment de timp. Eliminarea intrinsecă (Cl_{int}; exprimată ca mL•min⁻¹•mg⁻¹) a
- 15 fost calculată din constanta de eliminare de prim ordin (k, min⁻¹) a degradării articolului de testat și volumul de incubare. Aceste valori au fost scalate la eliminarea organului intrinsec (Cl_{int}) utilizând factori de scalare specifici umani (48,8 mg proteină microsomală pe g de ficat; 25,7 g ficat pe kg de greutate corporală). Cl_{int} a organului a fost convertită ulterior la eliminarea hepatică (CL_{hep}, mL•min⁻¹•kg⁻¹)

utilizând modelul bine agitat al eliminării hepatice, unde Q_h este fluxul sanguin hepatic uman ($20,7 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$).

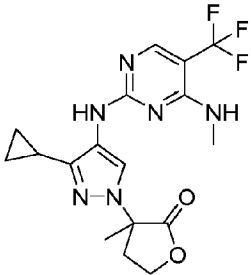
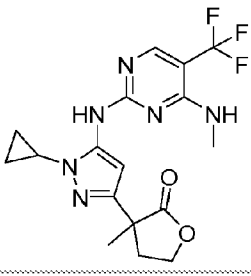
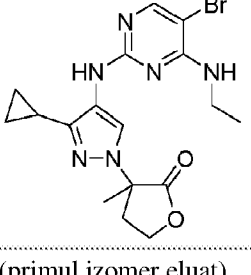
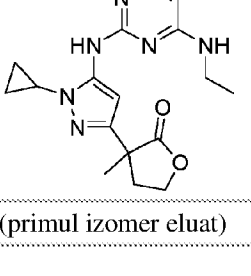
$$CL_{\text{hep}} = \frac{Q_h * CL_{\text{int}}}{(Q_h + CL_{\text{int}})}$$

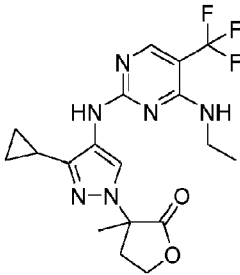
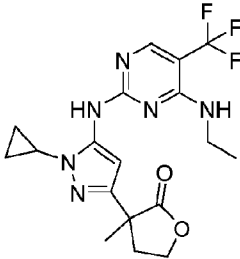
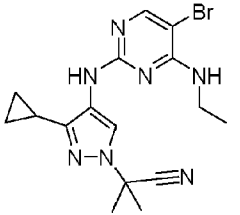
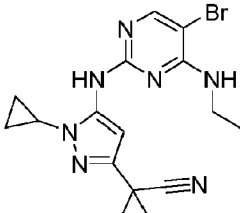
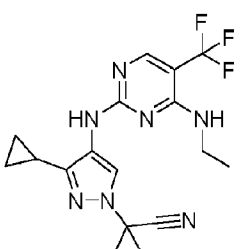
5

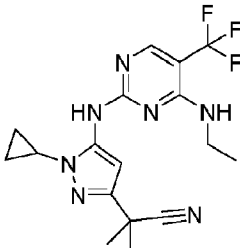
CL_{hep} este eliminarea umană proiectată în ficat pe baza testului *in vitro* de mai sus. O valoare mai scăzută este indicatorul faptului că mai puțin compus a fost îndepărtat din ficat. În mod surprinzător, compușii având o atașare C5-pirazol la miezul de aminopirimidină au condus la o eliminare mai scăzută (adică, stabilitate îmbunătățită) în comparație cu compușii având o atașare C4-pirazol la miezul de aminopirimidină, fără o modificare semnificativă în potență.

10

Tabelul 4

Nr. compus	Structură	IC ₅₀ TR-FRET a LRRK2 (nM)	CL _{hep} ai microzomilor de ficat uman (mL/min/kg)
122		0,72	9,856
	(primul izomer eluat)		
155		1,95	5,519
	(primul izomer eluat)		
114		1,05	16,508
	(primul izomer eluat)		
150		1,22	11,077
	(primul izomer eluat)		
104		0,96	11,59

Nr. compus	Structură	IC ₅₀ TR-FRET a LRRK2 (nM)	CL _{hep} ai microzomilor de ficat uman (mL/min/kg)
			
	(primul izomer eluat)		
143		1,21	7,81
	(primul izomer eluat)		
93		1,87	17,663
141		3,94	13,508
118		1,55	7,81
131		4,98	2,237

Nr. compus	Structură	IC ₅₀ TR-FRET a LRRK2 (nM)	CL _{hep} ai microzomilor de ficat uman (mL/min/kg)
			

Exemplul 18**Permeabilitate MDRI-MDCK**

- Bariera hematoencefalică (BBB) separă sângele în circulație de fluidul extracelular al sistemului nervos central (CNS). Permeabilitatea membranei pasive (P_{app}) și potențialul de eflux al substratului MDR1 (P-glicoproteină) au fost determinate utilizând linia celulară MDRI-MDCK ca un model *in vitro* al permeabilității eficiente a unui compus prin BBB. A fost efectuat un test bidirecțional în celulele MDRI-MDCK preplacate utilizând o placă cu 12 sau cu 96 de godeuri în absența sau prezența inhibitorului MDR1 (GF120918 sau Valspodar). Testele au fost rulate în duplicate în tampon de transport (HBSS, pH 7,4) timp de 90 sau 120 min (minute) la 37°C, utilizând o concentrație a articolului de test de 1 μM. Integritatea monostrat a fost confirmată utilizând galben Lucifer, și controalele pozitive adecvate pentru permeabilitatea pasivă și transportul MDR1 au fost incluse în fiecare experiment. După incubare, mostrele de la donator și compartimentele receptor au fost îndepărtate și stinse cu acetonitril conținând un standard intern (IS) adecvat. Proteina a fost precipitată prin centrifugare timp de 10 min la 3220 g, și supernatanții au fost diluați în apă ultra-pură (dacă a fost necesar) înainte de analiza prin LC-MS/MS utilizând tranziții MRM adecvate pentru

$$P_{app} (cm/sec) = \frac{dC_R}{dt} \times \frac{V_R}{(A_{ie} \times C_A)} \quad \text{sau} \quad \frac{V_R}{A_{ie} \times Timp} \times \frac{C_R}{C_0}$$

- unde V_R este volumul soluției din camera receptor (partea apicală sau bazolaterală), Aria este aria suprafeței pentru membrana insertului, Timp este timpul de incubare exprimat în secunde, C_R este raportul ariei maxime (analit/IS) în camera receptor, C_A este media concentrațiilor inițială și finală din camera donator, și C₀ este raportul inițial al ariei maxime în camera donator. P_{app} a fost determinat în ambele direcții, de la apicală către bazolaterală (A→B) și de la bazolaterală către apicală (B→A).

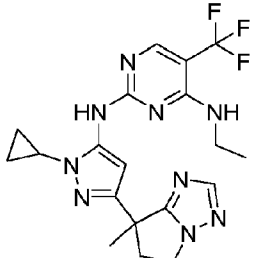
- Rapoartele efluxului monostrat (ER) au fost derivate utilizând următoarea ecuație:

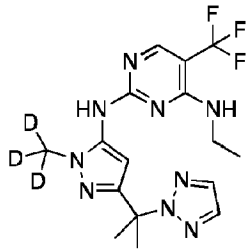
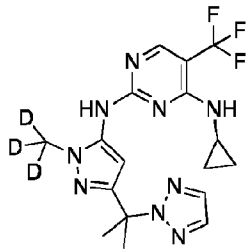
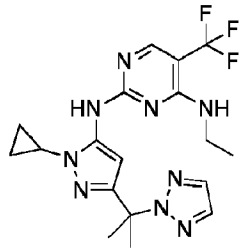
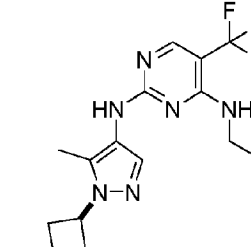
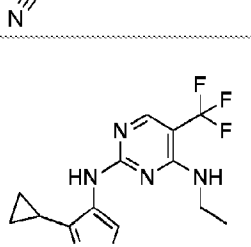
$$ER = \frac{P_{app} (B \rightarrow A)}{P_{app} (A \rightarrow B)}$$

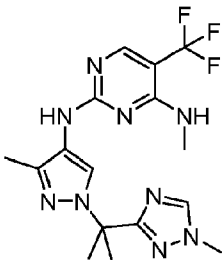
Compușii cu un raport de eflux MDRI-MDCK mai mic sau egal cu cinci sunt probabili să demonstreze abilitatea de a traversa bariera hematoencefalică.

- Compușii având substituentul 1,2,3-triazol au fost în mod surprinzător penetranți ai creierului în comparație cu moleculele având un radical 1,2,4-triazol.

Tabelul 5

Nr. compus	Structură	IC ₅₀ TR-FRET LRRK2 (nM)	CL _{hep} a microzomilor de ficat uman (mL/min/kg)	MDRI ER
172		1,47	19,9	42

Nr. compus	Structură	IC ₅₀ TR-FRET LRRK2 (nM)	CL _{hep} a microzomilor de ficat uman (mL/min/kg)	MDR1 ER
	(al doilea izomer eluat)			
34		2,31	0,75	4,8
68		2,23	3,18	4,01
78		3,69	4,81	2
27		3,41	7,81	0,88
118		1,55	7,81	0,83
218		5,91	0	86,02

Nr. compus	Structură	IC ₅₀ TR-FRET LRRK2 (nM)	CL _{hep} a microzomilor de ficat uman (mL/min/kg)	MDR1 ER
				

În afară de cazul când este definit altfel, toți termenii tehnici și științifici utilizați aici au aceeași semnificație ca aceea înțelesă în mod obișnuit de cineva având calificare obișnuită în domeniul căruia această invenție îi aparține.

Invențiile descrise ilustrativ aici pot fi practicate adecvat în absența oricărui element sau elemente, limitare sau limitări, divulgate nespecific aici. Astfel, de exemplu, termenii „cuprinzând”, „incluzând”, „conținând”, etc. vor fi citați expansiv și fără limitare. Suplimentar, termenii și expresiile utilizate aici au fost utilizate ca termeni de descriere și nu de limitare, și nu există intenția de a utiliza astfel de termeni și expresii de a exclude orice echivalent al caracteristicilor prezentate și descrise sau a unor porțiuni ale acestora, dar este recunoscut că diferite modificări sunt posibile în domeniul invenției revendicate.

Astfel, trebuie să se înțeleagă că deși prezenta invenție a fost divulgată specific prin realizările preferate și caracteristicile opționale, modificarea, îmbunătățirea și variația invențiilor realizate aici și divulgate aici pot fi utilizate de către cei calificați în domeniu, și că astfel de modificări, îmbunătățiri și variații sunt considerate a fi în domeniul acestei invenții. Materialele, metodele, și exemplele furnizate aici sunt reprezentative pentru realizările preferate, sunt exemple, și nu sunt intenționate ca limitări ale domeniului invenției.

Invenția a fost descrisă pe larg și generic aici. Fiecare din speciile mai înguste și din grupările subgenerice care se încadrează în divulgarea generică formează de asemenea parte a invenției. Aceasta include descrierea generică a invenției cu o limitare proviso sau negativă îndepărtând orice subiect de gen, indiferent dacă sau nu materialul excizat este enumerat specific aici.

În plus, unde caracteristicile sau aspectele invenției sunt descrise în termeni de grupuri Markushi, cei calificați în domeniu vor recunoaște că invenția este de descrisă asemenea prin urmare în termenii oricărui membru individual sau subgrup de membri ai grupului Markush.

În caz de conflict, prezenta descriere, incluzând definițiile, va controla.

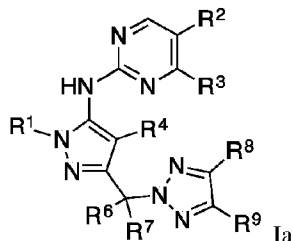
Trebuie să se înțeleagă că în timp ce divulgarea a fost descrisă în conjuncție cu realizările de mai sus, descrierea anterioară și exemplele sunt intenționate să ilustreze și nu să limiteze domeniul divulgării. Alte aspecte, avantaje și modificări în domeniul divulgării vor fi evidente celor calificați în domeniul la care se referă divulgarea.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- ANTHONY A. ESTRADA ET AL: "Discovery of Highly Potent, Selective, and Brain-Penetrant Aminopyrazole Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) Small Molecule Inhibitors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 3, 13 February 2014 (2014-02-13), pages 921-936, XP055390626, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm401654j
- WO-A1-2012/062783
- WO-A1-2013/164321
- BRYAN K. CHAN ET AL: "Discovery of a Highly Selective, Brain-Penetrant Aminopyrazole LRRK2 Inhibitor", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 4, no. 1, 10 January 2013 (2013-01-10), pages 85-90, XP055390683, United States ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ml3003007

(57) Revendicări:

1. Un compus cu formula la:



sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri al acestora, în care:

R¹ este cicloalchil substituit opțional sau alchil C₁₋₆ substituit opțional cu halo;

R² este halo, ciano, alchil C₁₋₆ substituit opțional, alchenil C₁₋₆ substituit opțional, alchinil C₁₋₆ substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, alcoxi C₁₋₆ substituit opțional, cicloalcoxi substituit opțional, alchiltio C₁₋₆ substituit opțional, alchilsulfonil C₁₋₆ substituit opțional, -C(O)R¹⁰, sau

-C(O)N(R¹¹)(R¹²);

R³ este alcoxi C₁₋₆ substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, cicloalcoxi substituit opțional, alchiltio C₁₋₆ substituit opțional, alchilsulfonil C₁₋₆ substituit opțional, sau -N(R¹¹)(R¹²);

R⁴ este hidrogen sau halo;

R⁶ și R⁷ sunt fiecare în mod independent hidrogen sau alchil C₁₋₆ substituit opțional cu halo;

R⁸ și R⁹ sunt fiecare în mod independent hidrogen, ciano, halo, alchil C₁₋₆ substituit opțional, alcoxi C₁₋₆ substituit opțional, sau heteroaril substituit opțional;

fiecare R¹⁰ este în mod independent alchil C₁₋₆ substituit opțional sau alcoxi C₁₋₆ substituit opțional; și

R¹¹ și R¹² sunt fiecare în mod independent hidrogen, alchil C₁₋₆ substituit opțional, sau cicloalchil substituit opțional;

în care substituentul opțional este selectat dintre alchil, alchenil, alchinil, alcoxi, alchiltio, acil, amido, amino, amidino, aril, aralchil, azido, carbamoil, carboxil, carboxil ester, ciano, cicloalchil, cicloalchilalchil, guanadino, halo, haloalchil, haloalcoxi, hidroxi, hidroxi, heteroalchil, heteroaril, heteroarilalchil, heterocicil, heterocicilalchil, hidrazină, hidrazonă, imino, imido, hidroxi, oxo, oximă, nitro, sulfonil, sulfinil, alchilsulfonil, alchilsulfinil, tiocianat, acid sulfinic, acid sulfonic, sulfonamido, tiol, tioxo, N-oxid, sau -Si(R^y)₃ în care fiecare R^y este în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, heteroalchil, cicloalchil, aril, heteroaril, sau heterocicil.

2. Compusul conform revendicării 1, în care R⁶ și R⁷ sunt metil.

3. Compusul conform revendicării 1, în care cel puțin unul dintre R⁸ și R⁹ este hidrogen, de exemplu în care ambii R⁸ și R⁹ sunt hidrogen.

4. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 3, în care fie (A) R¹ este ciclopropil substituit opțional sau ciclobutil substituit opțional; sau fie (B) în care R¹ este cicloalchil substituit în mod independent cu unul sau mai mulți halo, hidroxi, ciano, sau heteroaril; sau fie (C) în care R¹ este ciclopropil, ciclobutil, hidroxilobut-3-il, cianocilobut-3-il, triazol-2-il-ciclobut-3-il, triazol-1-il-ciclobut-3-il, sau fluorociclobut-3-il; sau fie (D) în care R¹ este CD₃, etil, sau prop-2-il.

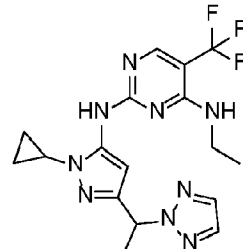
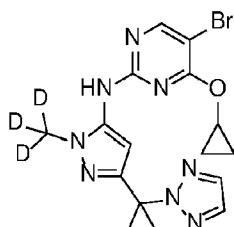
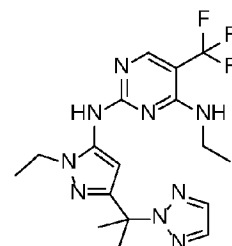
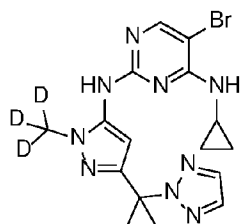
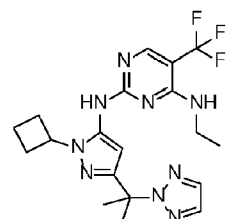
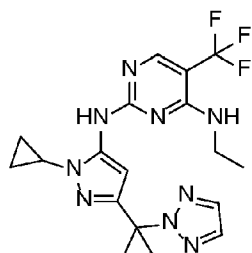
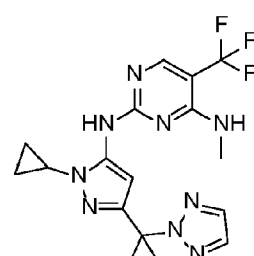
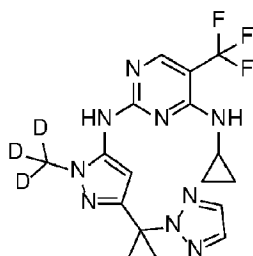
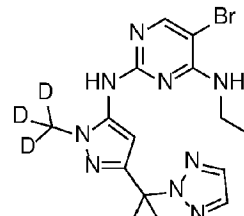
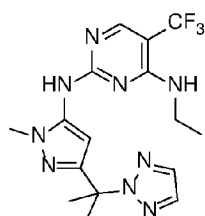
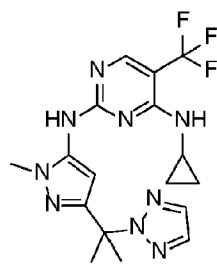
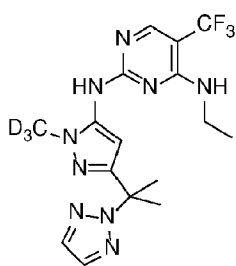
5. Compusul din oricare dintre revendicările precedente, în care R² este halo, ciano, alchil C₁₋₆ substituit opțional cu halo, de exemplu în care R² este bromo sau -CF₃.

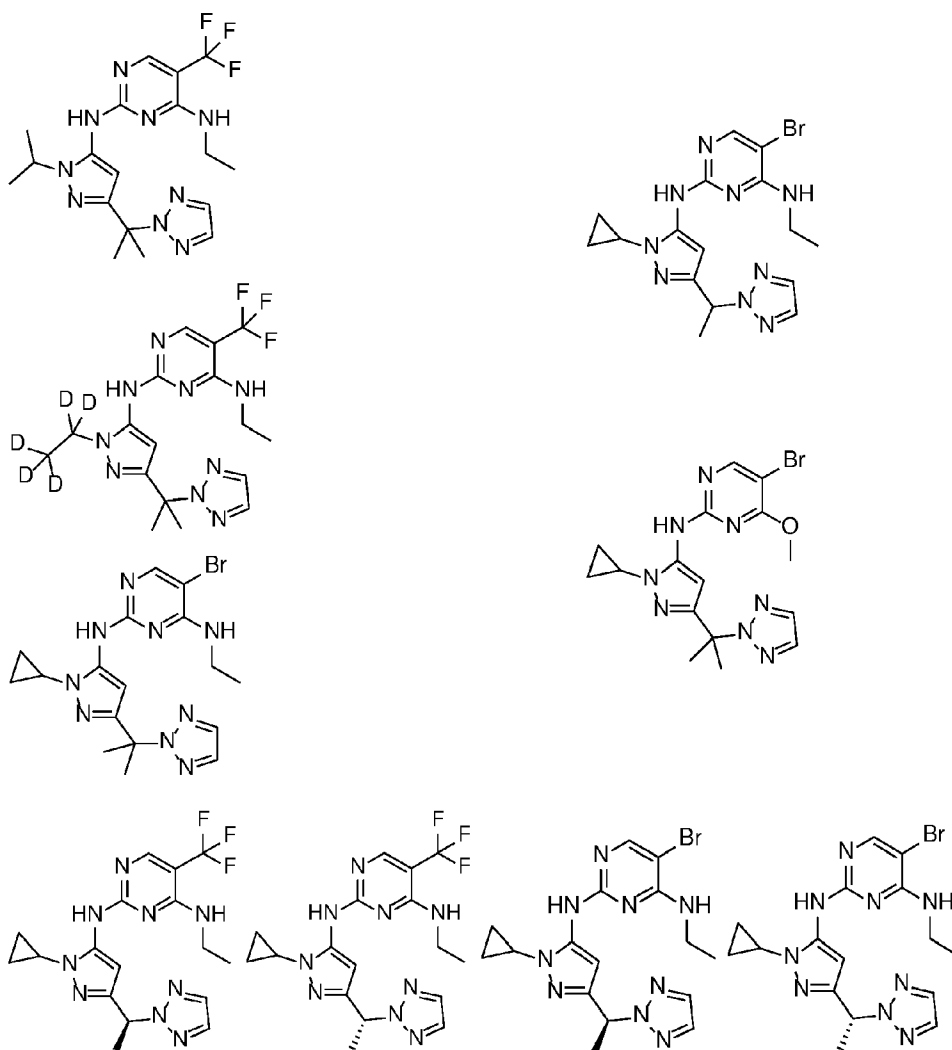
6. Compusul oricăreia din revendicările precedente, în care R³ este cicloalchil substituit opțional, alcoxi C₁₋₆ substituit opțional, sau -N(R¹¹)(R¹²), de exemplu în care R³ este ciclopropil, metoxi, 1,1-difluoroetil-2-ilamino, ciclopropilamino, -NH(CH₃), sau -NH(CH₂CH₃).

7. Compusul oricăreia din revendicările precedente, în care R⁴ este hidrogen.

8. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 3, în care R¹ este cicloalchil substituit în mod independent cu unul sau mai mulți hidroxi, ciano, sau heteroaril; R² este halo sau fluoroalchil C₁₋₆; R³ este -N(R¹¹)(R¹²) sau alcoxi C₁₋₆; și R⁴ este H.

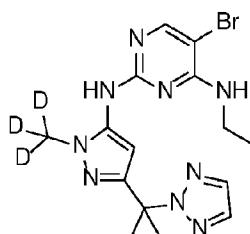
9. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este selectat dintre:





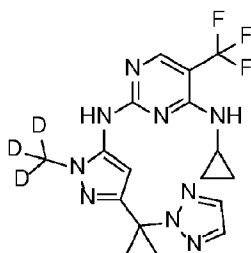
sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, tautomer, stereoizomer, sau un amestec de stereoizomeri al acestora.

10. Compusul conform revendicării 9, având structura:



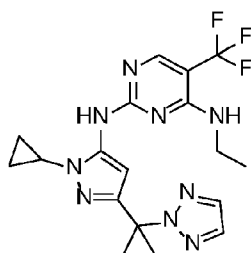
sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, sau tautomer al acestora.

11. Compusul conform revendicării 9, având structura:



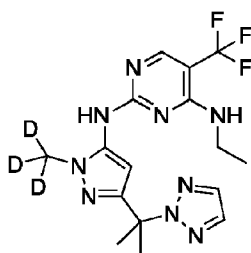
sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, sau tautomer al acestora.

12. Compusul conform revendicării 9, având structura:



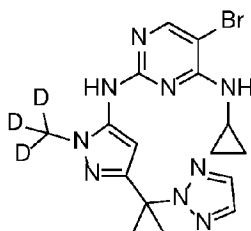
sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, sau tautomer al acestora.

13. Compusul conform revendicării 9, având structura:



sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, sau tautomer al acestora.

14. Compusul conform revendicării 9, având structura:



sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, sau tautomer al acestora.

15. O compoziție farmaceutică cuprinzând un compus conform oricăreia dintre revendicările 9 până la 14, sau o sare acceptabilă farmaceutic, analog deuterat, tautomer, stereoisomer, sau un amestec de stereoisomeri al acestora, și un purtător acceptabil farmaceutic, diluant, sau excipient.

16. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 15 pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea unei boli sau afecțiuni mediate, cel puțin parțial, de LRRK2, metoda cuprinzând administrarea unei cantități eficiente a compoziției farmaceutice în conformitate cu revendicarea 15 unui subiect care are nevoie de aceasta în care boala sau afecțiunea este o boală neurodegenerativă; boală Parkinson sau demență; o tulburare a sistemului nervos central (CNS); boală Alzheimer sau dischinezie indusă de L-Dopa; un cancer; cancer la rinichi, cancer la sân, cancer la prostată, cancer de sânge, cancer

papilar, cancer pulmonar, leucemie mielogenă acută, sau mielom multiplu; o boală inflamatorie; lepră, boală Crohn, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă, scleroză laterală amiotrofică, artrită reumatoidă, sau spondilită anchilozantă.

17. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 15 pentru utilizare într-o metodă pentru amplificarea memoriei cognitive, metoda cuprinzând administrarea unei cantități eficiente a compoziției farmaceutică în conformitate cu revendicarea 15 la un subiect care are nevoie de aceasta.

18. Un compus conform revendicării 1 pentru utilizare în terapie.

19. Un compus conform revendicării 1 pentru utilizare în tratamentul unei boli neurodegenerative, a cancerului, sau a unei boli inflamatorii; sau boală Alzheimer, dischinezie indusă de L-Dopa, boală Parkinson, demență, cancer la rinichi, cancer la sân, cancer la prostată, cancer de sânge, cancer papilar, cancer pulmonar, leucemie mielogenă acută, mielom multiplu, lepră, boală Crohn, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă, scleroză laterală amiotrofică, artrită reumatoidă, sau spondilită anchilozantă.

20. Utilizarea unui compus conform revendicării 1 pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea unei boli neurodegenerative, a cancerului, sau a unei boli inflamatorii; sau boală Alzheimer, dischinezie indusă de L-Dopa, boală Parkinson, demență, scleroză laterală amiotrofică, cancer la rinichi, cancer la sân, cancer la prostată, cancer de sânge, cancer papilar, cancer pulmonar, leucemie mielogenă acută, mielom multiplu, lepră, boală Crohn, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă, artrită reumatoidă, sau spondilită anchilozantă.