



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 118369

(13) C2

(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

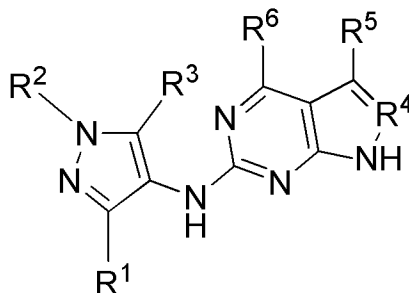
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2016 09099	(72) Винахідник(и):	Дін Сяо (CN), Лю Цянь (CN), Сан Інся (CN), Стазі Луїджи П'єро (CN), Вань Цзехун (CN), Чжао Баовей (CN), Едж Колін Майкл (GB)
(22) Дата подання заявки:	28.01.2015	(73) Власник(и):	ГЛАКСОСМІТКЛАЙН ІНТЕЛЛЕКТУЕЛ ПРОПЕРТІ ДЕВЕЛОПМЕНТ ЛІМІТЕД, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom (GB)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.01.2019	(74) Представник:	Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр. №14
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	PCT/CN2014/000139	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2012062783 A1; 18.05.2012 WO 2014001973 A1; 03.01.2014 WO 2013079496 A1; 06.06.2013 WO 2011038572 A1; 07.04.2011 WO 2013139882 A1; 26.09.2013
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	29.01.2014		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	CN		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.10.2016, Бюл.№ 20		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.01.2019, Бюл.№ 1		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/CN2015/000055, 28.01.2015		

(54) СПОЛУКИ, ЩО ІНГІБУЮТЬ АКТИВНІСТЬ LRRK2 КІНАЗИ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується нових сполук, які інгібують активність LRRK2-кінази, способів їх отримання, композицій, що містять такі сполуки, і їх застосування для лікування або профілактики захворювань, що характеризуються активністю LRRK2-кінази, наприклад хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера та аміотрофічного бічного склерозу (ALS).



(I)

UA 118369 C2

Споріднені заявки

Дана заявка претендує на пріоритет на підставі міжнародної заявки РСТ № РСТ/CN2014/000139, поданої 29 січня 2014 року у Відомство по захисту інтелектуальної власності Китайської Народної Республіки, повний вміст якої включений у дану заявку за допомогою посилання.

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до нових сполук, які інгібують активність LRRK2 кінази, до способів їх отримання, до композицій, що містять їх, і до їх застосування для лікування захворювань, що характеризуються активністю LRRK2 кінази, наприклад, хвороби Паркінсона, аміотрофічного бічного склерозу (ALS) і хвороби Альцгеймера.

Рівень техніки

Хвороба Паркінсона (PD) являє собою нейродегенеративний розлад, що характеризується селективною дегенерацією та клітинною загибеллю допамінергічних нейронів у ділянці чорної речовини головного мозку. Хвороба Паркінсона, як правило, вважалася спорадичною і невідомої етіології, але за останні 15 років сталося важливе просування в розумінні генетичної основи цього захворювання й асоційованих патогенних механізмів. Одним важливим аспектом такого просування є з'ясування ролі білка LRRK2 (багатої лейцином повторної кінази 2). Ряд місенс-мутацій в LRRK2 гені міцно пов'язують з аутосомальною домінантною хворобою Паркінсона в дослідженнях спадковості (див. WO2006068492 і WO2006045392; Trinh and Farrer 2013, *Nature Reviews in Neurology* 9: 445-454; Paisan-Ruiz et al., 2013, *J. Parkinson's Disease* 3: 85-103). G2019S мутація в LRRK2 являє собою місенс-мутацію, що частіше зустрічається, і вона асоційована з клінічним фенотипом, який близько нагадує спорадичну хворобу Паркінсона. LRRK2 G2019S мутація також присутня в приблизно 1,5 % випадків спорадичної хвороби Паркінсона (див. Gilks et al., 2005, *Lancet*, 365: 415-416). На додаток до відомих патогенних кодуєчих мутацій в LRRK2, були ідентифіковані додаткові кодуєчі амінокислоти варіанти LRRK2, які також асоціюються з ризиком розвитку хвороби Паркінсона (див. Ross et al., 2011 *Lancet Neurology* 10: 898-908). Крім того, загальногеномні дослідження (GWAS) ідентифікували LRRK2 як локус схильності до хвороби Паркінсона, і це говорить про те, що LRRK2 також може мати відношення до випадків спорадичної хвороби Паркінсона без мутацій, які викликають амінокислотні заміни в LRRK2 білці. (див. Satake et al., 2009 *Nature Genetics* 41:1303-1307; Simon-Sanchez et al 2009 *Nature Genetics* 41: 1308-1312).

LRRK2 є членом ROCO сімейства білків, і всі члени цього сімейства мають загальні для них п'ять консервативних доменів. Найбільш типова патогенна мутація G2019S виникає у висококонсервативному кіназному домені LRRK2. Ця мутація приводить до підвищення активності LRRK2 кінази в *in vitro* ферментних аналізах рекомбінантних LRRK2 білків (див. Jaleel et al., 2007, *Biochem J*, 405: 307-317) і в LRRK2 білках, очищених з виділених у пацієнта G2019S PD клітин (див. Dzamko et al., 2010 *Biochem. J*. 430: 405-413). Також було показано, що LRRK2 патогенна мутація, що менш часто зустрічається, яка приводить до амінокислотної заміни на іншому залишку, R1441, підвищує активність LRRK2 кінази шляхом зниження швидкості гідролізу GTP за допомогою GTPазного домену LRRK2 (див. Guo et al., 2007 *Exp Cell Res.* 313: 3658-3670; West et al., 2007 *Hum. Mol. Gen.* 16: 223-232). Тому дані свідчать про те, що кіназна і GTPазна активності LRRK2 мають важливе значення для патогенезу, і що кіназний домен LRRK2 може регулювати загальну функцію LRRK2 (див. Cookson, 2010 *Nat. Rev. Neurosci.* 11: 791-797).

Є дані, що показують, що підвищена активність LRRK2 кінази асоціюється з нейронною токсичністю в моделях клітинних культур (див. Smith et al., 2006 *Nature Neuroscience* 9: 1231-1233), і сполуки-інгібітори кінази захищають проти LRRK2-опосередкованої клітинної загибелі (див. Lee et al., 2010 *Nat. Med.* 16: 998-1000).

Було виявлено, що індуковані плюрипотентні ствові клітини (iPSCs), виділені у пацієнтів з LRRK2 G2019S хворобою Паркінсона, демонструють дефекти в невритних відростках і підвищену сприйнятливості до ротенону, що можна поліпшити або шляхом генетичної корекції G2019S мутації, або обробки клітин малими молекулами-інгібіторами активності LRRK2 кінази (див. Reinhardt et al., 2013 *Cell Stem Cell* 12: 354-367). Підвищене мітохондріальне пошкодження, асоційоване з LRRK2 G2019S мутацією в iPSCs, також блокується шляхом генетичної корекції G2019S мутації (див. Sanders et al., 2013 *Neurobiol. Dis.* 62: 381-386).

Додаткові свідчення зв'язують LRRK2 функцію та дисфункцію з аутофагія-лізосомальними шляхами (див. Manzoni and Lewis, 2013 *Faseb J.* 27:3234-3429). LRRK2 білки призводять до дефектів в шаперон-опосередкованій аутофагії, які негативно впливають на здатність клітин розщеплювати альфа-синуклеїн (Orenstein et al., 2013 *Nature Neurosci.* 16 394-406). В інших клітинних моделях було показано, що селективні інгібітори LRRK2 стимулюють макроаутофагію

(див. Manzoni et al., 2013 BBA Mol. Cell Res. 1833: 2900-2910). Ці дані говорять про те, що малі молекули, що є інгібіторами активності LRRK2 кінази, можуть бути корисні для лікування захворювань, що характеризуються дефектами в клітинному протеостазі, які є результатом аберантних аутофагія/лізосомальних шляхів деградації, включаючи форми хвороби Паркінсона, асоційовані з GBA мутаціями (див. Swan and Saunders-Pullman 2013 Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 13: 368), інші альфа-синуклеїнопатії, тауопатії, хворобу Альцгеймера (див. Li et al., 2010 Neurodegen. Dis. 7: 265-271) і інші нейродегенеративні захворювання (див. Nixon 2013 Nat. Med. 19: 983-997) і хворобу Гоші (див. Westbroek et al., 2011 Trends. Mol. Med. 17: 485-493). Крім того, істотно підвищені рівні LRRK2 мРНК також спостерігали у фібробластах пацієнтів з хворобою Німана-Піка Типу С (NPC) в порівнянні з фібробластами нормальних суб'єктів, і це вказує на те, що аберантна функція LRRK2 може грати роль у лізосомальних розладах (див. Reddy et al., 2006 PLOS One 1 (1):e19 doi: 10.1371/journal.pone.0000019-supporting information Dataset S1). Це спостереження говорить про те, що інгібітори LRRK2 можуть бути корисні для лікування NPC.

Також повідомлялося, що PD-асоційована G2019S мутантна форма LRRK2 підсилює фосфорилювання тубулін-асоційованого Тау (див. Kawakami et al., 2012 PLoS ONE 7: e30834, doi 10.1371), і були запропоновані моделі захворювання, в яких LRRK2 діє вище від патогенних ефектів Тау і альфа-синуклеїну (див. Taumans & Cookson, 2010, BioEssays 32: 227-235). На підтвердження цього, експресію LRRK2 зв'язують з підвищеною агрегацією нерозчинного Тау і підвищеним фосфорилюванням Тау в трансгенній мишачій моделі (див. Bailey et al., 2013 Acta Neuropath. 126:809-827). Повідомлялося про те, що надмірна експресія PD патогенного мутантного білка LRRK2 R1441G викликає симптоми хвороби Паркінсона і гіперфосфорилювання Тау в трансгенних мишачих моделях (див. Li, Y. et al. 2009, Nature Neuroscience 12: 826-828). Тому ці дані передбачають, що інгібітори кіназної каталітичної активності LRRK2 можуть бути корисними для лікування тауопатій, що характеризуються гіперфосфорилюванням Тау, таких як хвороба агрирофільних зерен, хвороба Піка, кортикобазальна дегенерація, прогресуючий супрануклеарний параліч і спадкова фронтотемпоральна деменція і паркінсонізм, пов'язані з хромосомою 17 (FTDP-17) (див. Goedert, M and Jakes, R (2005) Biochemica et Biophysica Acta 1739, 240-250). Крім того, інгібітори LRRK2 можуть бути корисні для лікування інших захворювань, що характеризуються зниженими рівнями допаміну, таких як симптоми синдрому відміни/рецидив, пов'язані зі звиканням до надмірного застосування лікарських засобів (див. Rothman et al., 2008, Prog. Brain Res, 172: 385).

Інші дослідження також показали, що надмірна експресія G2019S мутантної форми LRRK2 приводить до дефектів у проліферації і міграції нейропрогеніторних клітин субвертентрикулярної зони (SVZ) в трансгенних мишачих моделях (див. Winner et al., 2011 Neurobiol. Dis. 41: 706-716) і зменшує довжину і розгалуження нейритів у моделях клітинних культур (див. Dachsel et al., 2010 Parkinsonism & Related Disorders 16: 650-655). Більш того, повідомлялося про те, що засоби, які промोटують SVZ нейропрогеніторну клітинну проліферацію і міграцію, також покращують неврологічні наслідки після ішемічного ураження в моделях інсульту у гризунів (див. Zhang et al., 2010 J. Neurosci. Res. 88: 3275-3281). Ці дані говорять про те, що сполуки, які інгібують аберантну активність LRRK2, можуть бути корисні для лікувань, призначених для стимуляції відновлення функцій ЦНС після нейронального ураження, такого як ішемічний інсульт, травматичне ураження головного мозку, ураження спинного мозку.

Також були виявлені мутації в LRRK2, які клінічно асоційовані з переходом від помірних когнітивних порушень (MCI) до хвороби Альцгеймера (див. WO2007149798). Ці дані говорять про те, що інгібітори активності LRRK2 кінази можуть бути корисними для лікування захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, інші деменції і споріднені нейродегенеративні розлади.

Аберантну регуляцію нормальних LRRK2 білків також спостерігали у деяких хворих тканинах і моделях захворювання. Нормальні механізми трансляційного контролю LRRK2 за допомогою miR-205 викликають занепокоєння в деяких спорадичних PD випадках, де істотні зниження рівнів miR-205 в зразках головного мозку PD пацієнтів збігаються з підвищеними рівнями LRRK2 білка в цих зразках (див. Cho et al., (2013) Hum. Mol. Gen. 22: 608-620). Тому інгібітори LRRK2 можна використовувати для лікування спорадичних PD пацієнтів, які мають підвищені рівні нормальних LRRK2 білків.

У експериментальній моделі хвороби Паркінсона у мавп спостерігається підвищення LRRK2 мРНК таке, яке співвідноситься з рівнем L-допа, індукованої дискінезії (див. Hurley, M.J et al., 2007 Eur. J. Neurosci. 26: 171-177). Це говорить про те, що інгібітори LRRK2 можуть бути корисними для полегшення таких дискінезій.

Повідомлялося про істотно підвищені рівні LRRK2 мРНК у зразках біопсії м'язів ALS пацієнтів (див. Shtilbans et al., 2011 *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 12: 250-256) Передбачають, що підвищені рівні активності LRRK2 кінази можуть бути характерною ознакою ALS. Тому ці спостереження показують, що інгібітор LRRK2 може бути корисним для лікування ALS.

Також є дані, що показують, що активність LRRK2 кінази може грати роль в опосередкуванні мікрогліальних прозапальних відповідей (див. Moehle et al., 2012, *J. Neuroscience* 32: 1602-1611). Це спостереження говорить про можливе застосування інгібіторів LRRK2 для лікування аберантних нейрозапальних механізмів, які сприяють розвитку ряду нейродегенеративних захворювань, включаючи хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, розсіяний склероз, ВІЛ-індуковану деменцію, аміотрофічний бічний склероз, ішемічний інсульт, травматичне ураження головного мозку й ураження спинного мозку. Деякі свідчення також показують, що LRRK2 грає роль у регуляції диференціації клітин-попередників нейронів *in vitro* (див. Milosevic, J. et al., 2009 *Mol. Neurodegen.* 4: 25). Ці дані говорять про те, що інгібітори LRRK2 можуть бути корисними для отримання клітин-попередників нейронів *in vitro* для подальшого терапевтичного застосування в клітинній терапії розладів ЦНС.

Повідомлялося про те, що пацієнти з хворобою Паркінсона, що мають LRRK2 G2019S мутацію, демонструють підвищену частоту не-шкірних ракових захворювань, включаючи рак нирок, молочної залози, легені, передміхурової залози, а також гострий мієлогенний лейкоз (AML). Оскільки існують докази, що показують, що G2019S мутація в LRRK2 підвищує каталітичну активність LRRK2 кіназного домену, малі молекули, що є інгібіторами LRRK2, можуть бути корисними для лікування ракових захворювань, наприклад раку нирки, раку молочної залози, раку легені, раку передміхурової залози (наприклад, солідних пухлин) і раку крові (див... AML; Saunders-Pullman et al., 2010, *Movement Disorders*, 25:2536-2541; Inzelberg et al., 2012 *Neurology* 78: 781-786). Також повідомлялося про ампліфікацію й надмірну експресію LRRK2 в папілярних ниркових і тиреоїдних карциномах, де кооперативність між LRRK2 і MET онкогеном може промотувати зростання та виживання пухлинних клітин (див. Looyenga et al., 2011 *PNAS* 108: 1439-1444)

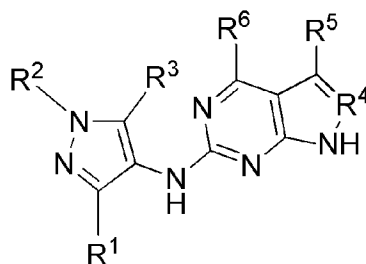
Деякі дослідження дали підстави передбачити таку генетичну асоціацію звичайних LRRK2 варіантів із сприйнятливістю до анкілозуючого спондиліту (див. Danoy P, et al., 2010. *PLoS Genet.*; 6(12):e1001195; і лепрозої інфекції. (див. Zhang FR, et al. 2009, *N Engl J Med.* 361:2609-18.) Ці дані говорять про те, що інгібітори LRRK2 можуть бути корисними для лікування анкілозуючого спондиліту і лепрозої інфекції.

Мета-аналіз трьох повногеномних сканів для хвороби Крону виявив ряд локусів, асоційованих із захворюванням, включаючи локус, що містить LRRK2 ген (див. Barrett et al., 2008, *Nature Genetics*, 40: 955-962). Також з'явилися дані, що LRRK2 являє собою IFN- γ ген-мішень, який може бути залучений у сигнальні шляхи, зв'язані з патогенезом хвороби Крону (див. Gardet et al., 2010, *J. Immunology*, 185: 5577-5585). Ці дані говорять про те, що інгібітори LRRK2 можуть бути корисні для лікування хвороби Крону.

Як ген-мішень IFN- γ , LRRK2 також може грати роль у Т-клітинних механізмах, які лежать в основі інших захворювань імунної системи, таких як розсіяний склероз і ревматоїдний артрит. Ще одна потенційна застосовність інгібіторів LRRK2 витікає з опублікованих даних, що В-лімфоцити утворюють крупну популяцію LRRK2-експресуючих клітин (див. Maekawa et al. 2010, *BBRC* 392: 431-435). Це говорить про те, що інгібітори LRRK2 можуть бути ефективними для лікування захворювань імунної системи, для яких виснаження В-клітин є, або може бути, ефективним при захворюваннях, таких як лімфоми, лейкоз, розсіяний склероз (див. Ray et al., 2011 *J. Immunol.* 230: 109), ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, автоімунна гемолітична анемія, дійсна еритроцитарна аплазія, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ITP), синдром Еванса, васкуліт, бульозні шкірні розлади, цукровий діабет 1 типу, синдром Шегрена, синдром Девіка і запальні міопатії (див. Engel et al., 2011 *Pharmacol. Rev.* 63: 127-156; Nomam et al., 2010 *J. Clin. Neuromuscular Disease* 12: 91-102).

Суть винаходу

Даний винахід забезпечує, в першому аспекті, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль



(I)

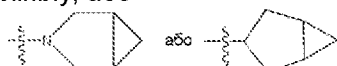
де

R¹ вибраний з групи, що складається з H, C₁-залкоксилу, C₁-залкілу і галогену;

R² являє собою C₁-залкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з OH, C₁-залкоксилу, галогену і CN або R² являє собою -(CR_aR_b)_n-Y, де n має значення 0, 1 або 2, у кожному випадку R_a і R_b незалежно являють собою H або метил, Y являє собою

1) чотири-шести-членний гетероциклі, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C₁-залкілу, галогену, OH, оксетанілу, C₁-галогеналкілу і морфолінілу;

2) C₃-циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C₁-залкілу, галогену, OH, оксетанілу, C₁-галогеналкілу і морфолінілу, або



3) , будь-який з яких необов'язково може бути заміщений однією OH групою;

R³ вибраний з групи, що складається з H, C₁-залкоксилу, C₁-залкілу, C₃-циклоалкілу і галогену;

R⁴ являє собою CH або N;

R⁵ являє собою H, CN або метил; і

R⁶ вибраний з групи, що складається з C₁-залкоксі і -O-CH₂-C₃-циклоалкілу.

У наступному аспекті винаходу, винахід забезпечує фармацевтичну композицію, що включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

У наступному аспекті, винахід забезпечує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні або профілактиці хвороби Паркінсона або хвороби Альцгеймера.

Детальний опис винаходу

Перелічені вище та інші аспекти даного винаходу тепер будуть описані детальніше з врахуванням опису і методологій, представлених у даній заявці. Повинно бути зрозуміло, що винахід може бути втілений у різних формах, і його не слід розглядати як обмежуваний варіантами здійснення, описаними в даній заявці. Швидше, ці варіанти здійснення представлені так, щоб дане розкриття було вичерпним і повним і повністю розкривало обсяг винаходу для фахівців у даній галузі.

Термінологія, використовувана в описі винаходу, призначена для опису конкретних варіантів здійснення лише і не призначена для обмеження винаходу. Як це використовується в описі варіантів здійснення винаходу і формули винаходу, що додається, передбачається, що форми однини, що вказуються артиклями "a", "an" і "the", включають також форми множини, якщо з контексту явно не виходить інше. Також, як використовується в даній заявці, "та/або" відноситься до, і охоплює їх, будь-якої і всіх можливих комбінацій одного або декількох об'єднаних перелічених об'єктів. Також повинно бути зрозуміло, що терміни "включає" та/або "що включає", коли вони використовуються в даному описі, означають присутність вказаних ознак, цілих чисел, стадій, процедур, елементів та/або компонентів, але не виключають присутності або додавання одного або декількох інших ознак, цілих чисел, стадій, процедур, елементів, компонентів та/або груп.

Як правило, номенклатура, використовувана в даній заявці, і лабораторні процедури в органічній хімії, медичній хімії, біології, описані в даній заявці, є такими, які добре відомі і широко використовуються в даній галузі техніки. Якщо не визначено інакше, всі технічні і наукові

терміни, використовувані в даній заявці, як правило, мають таке ж значення, яке звичайно відоме середнім фахівцям в галузі, до якої відноситься дане розкриття. У разі, коли є декілька визначень для терміну, використовуваного в даній заявці, перевагу мають ті, які представлені в даному розділі, якщо не вказане інше.

5 Всі патенти, патентні заявки і публікації, на які є посилання в даній заявці, включені за допомогою посилання у повному обсязі. В разі протиріч у термінології, перевагу має даний опис.

А. Визначення

10 Як використовується в даній заявці, "алкіл" відноситься до одновалентного насиченого вуглеводневого ланцюга, що містить вказану кількість атомів вуглецю. Наприклад, C₁₋₃ алкіл відноситься до алкільної групи, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю. C₁₋₅ алкіл відноситься до алкільної групи, що містить від 1 до 5 атомів вуглецю. Алкільні групи можуть бути лінійними або розгалуженими. В деяких варіантах здійснення, розгалужені алкільні групи можуть мати одне, два або три відгалуження. Приклади алкільних груп включають, але не обмежуються цим, метил, метилетил, етил, пропіл (н-пропіл та ізопропіл), метилпропіл, бутіл (н-бутіл, ізобутіл і трет-бутіл), пентил (н-пентил, ізопентил і неопентил) і гексил.

15 Як використовується в даній заявці, "алкоксі" відноситься до групи -О-алкіл. Наприклад, C₁₋₅ алкоксильні групи містять від 1 до 5 атомів вуглецю. C₁₋₃ алкоксильні групи містять від 1 до 3 атомів вуглецю. Приклади алкоксі груп включають, але не обмежуються цим, метоксі, етоксі, пропоксі, бутоксі і пентилоксі.

20 Як використовується в даній заявці, "циклоалкіл" відноситься до насиченого моноциклічного вуглеводневого кільця, що включає від 3 до 10 атомів вуглецю як атоми-члени в кільці. Наприклад, C₃₋₆ циклоалкіл містить від 3 до 6 атомів вуглецю як атоми-члени в кільці. Наприклад, C₄₋₆ циклоалкіл містить від 4 до 6 атомів вуглецю як атоми-члени в кільці. Приклади циклоалкілу включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

25 Як використовується в даній заявці, "енантімерний надлишок" або "ен" являє собою надлишок одного енантіомера відносно іншого, виражений у вигляді відсотка. Як результат, оскільки обидва енантіомера присутні в рівних кількостях у рацемічній суміші, енантімерний надлишок дорівнює нулю (ен=0 %). Проте якщо один енантіомер збагачений таким чином, що він складає 95 % продукту, енантімерний надлишок складає 90 % (кількість збагаченого енантіомера 95 % мінус кількість іншого енантіомера 5 %).

30 Як використовується в даній заявці, "галоген" відноситься до фтору (F), хлору (Cl), бром (Br) або йоду (I). "Галоген" відноситься до галогенових радикалів: фтору (-F), хлору (-Cl), бром (-Br) або йоду (-I).

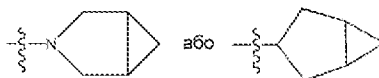
35 Як використовується в даній заявці, "галогеналкіл" відноситься до алкільної групи, як вона визначена вище, що містить один або декілька атомів галогену, вибраних з F, Cl, Br і I, які заміщені за будь-яким або усіма атомами вуглецю алкільної групи шляхом заміщення атомів водню, зв'язаних з атомами вуглецю. Наприклад, C₁₋₃галогеналкіл відноситься до C₁₋₃алкільної групи, заміщеної одним або декількома атомами галогену. В деяких варіантах здійснення, "галогеналкіл" відноситься до алкільної групи, заміщеної одним або декількома атомами галогену, незалежно, вибраними з F і Cl. Приклади галогеналкільних груп включають, але не обмежуються цим, хлорметил, бромметил, трифторметил, дихлорметил, дифторметил і дифторетил.

40 Як використовується в даній заявці, "чотири-шести-членний гетероцикліл" відноситься до чотири-шести-членного моногетероциклічного кільця, яке є насиченим і яке містить один або два гетероатоми, незалежно, вибраних з N, S і O. Приклади чотири-шести-членного гетероциклу включають, але не обмежуються цим, тетрагідро-2Н-піраніл, тетрагідрофураніл, піролідиніл, піперидиніл, оксетаніл, морфолініл і азетидиніл.

45 Як використовується в даній заявці, "заміщений", відносно групи, вказує, що один або декілька атомів водню, зв'язаних з атомом-членом (наприклад, атомом вуглецю) в цій групі, заміщені замісником, вибраним з групи вказаних замісників. Повинно бути зрозуміло, що термін "заміщений" включає умову, що мається на увазі, що таке заміщення відповідає допустимій валентності заміщеного атома і замісника, і що заміщення приводить до стабільної сполуки (тобто такої, в якій не відбувається мимовільна трансформація, така як в результаті перегрупування, циклізації або елімінування, і яка є досить стійкою, аби пережити виділення з реакційної суміші). Коли вказується, що група може містити один або декілька замісників, один або декілька (відповідно до випадку) атомів-членів у цій групі можуть бути заміщені. Крім того, окремий атом-член у цій групі може бути заміщений більш ніж одним замісником, за умови, що таке заміщення відповідає допустимій валентності цього атома. Приклади замісників 50 включають, але не обмежуються цим, алкіл, алкоксил, галоген, галогеналкіл, OH, CN,

морфолініл і оксетаніл. Придатні замісники визначені в даній заявці для кожної заміщеної або необов'язково заміщеної групи.

Як використовується в даній заявці, "необов'язково заміщений" вказує, що група, така як



алкіл, гетероцикліл циклоалкіл, може бути незаміщеною або може бути заміщена одним або декількома замісниками, які визначені.

Як використовується в даній заявці, термін "захворювання" відноситься до будь-якої зміни стану організму або деяких органів, що перериває або заважає здійсненню функцій та/або такому, що викликає симптоми, такі як дискомфорт, дисфункція, дистрес або навіть смерть, у суб'єкта, який уражений, або в тих, які знаходяться в контакті з цим суб'єктом. Захворювання також може включати нудьгу, нездужання, слабкість, недугу, розлад, неміч, страждання, скарги, внутрішню схильність та/або афектацію.

Як використовується в даній заявці, "лікувати", "що лікує" або "лікування", відносно захворювання, означає: (1) поліпшення перебігу хвороби або одного або декількох з біологічних проявів захворювання, (2) втручання в (а) одну або декілька точок у біологічному каскаді, який призводить до захворювання або є відповідальним за захворювання, або (b) одне або декілька з біологічних проявів захворювання, (3) полегшення одного або декількох симптомів або ефектів, асоційованих із захворюванням, (4) уповільнення прогресування захворювання або одного або декількох з біологічних проявів захворювання, та/або (5) зниження вірогідності важкості захворювання або біологічних проявів захворювання.

Як використовується в даній заявці, "запобігти", "запобігання" або "профілактика" означає профілактичне введення лікарського засобу для зменшення вірогідності розвитку або для уповільнення початку розвитку захворювання або його біологічного прояву.

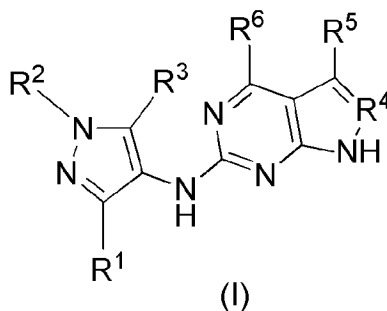
Як використовується в даній заявці, "суб'єкт" означає ссавця суб'єкта (наприклад, собака, кішка, кінь, корова, вівця, коза, мавпа і т.д.) і суб'єкта-людину, включаючи суб'єктів як чоловічої, так і жіночої статі, і включаючи новонароджених, немовлят, суб'єктів підліткового, юнацького віку, дорослих і літніх, а також включаючи різні раси й етноси, включаючи, але не обмежуючись цим, людей білої, чорної, монголоїдної раси, американських індіанців і латиноамериканців.

Як використовується в даній заявці, "фармацевтично прийнятна сіль(солі)" відноситься до солі(солей), яка зберігає бажану біологічну активність даної сполуки і демонструє мінімальні небажані токсикологічні ефекти. Ці фармацевтично прийнятні солі можна отримати *in situ* в процесі кінцевого виділення й очищення сполуки або шляхом окремої взаємодії очищеної сполуки у формі її вільної кислоти або вільної основи з відповідною основою або кислотою, відповідно.

Як використовується в даній заявці, "терапевтично ефективна кількість", відносно сполуки за даним винаходом або іншого фармацевтично активного засобу, означає кількість сполуки, достатню для лікування або профілактики захворювання у пацієнта, але досить низьку, аби уникнути серйозних побічних ефектів (при розумному співвідношенні користь/ризик), з медичної точки зору. Терапевтично ефективна кількість сполуки варіюватиметься залежно від вибраної сполуки (наприклад, з урахуванням активності, ефективності і часу напівжиття сполуки); вибраного шляху введення; захворювання, що лікується; важкості захворювання, що лікується; віку, розміру, маси тіла і фізичного стану пацієнта, що лікується; медичної історії пацієнта, що лікується; тривалості лікування; природи супутньої терапії; бажаного терапевтичного ефекту; і подібних чинників, але, проте, його може визначити фахівець рутинним способом.

В. Сполуки

Даний винахід забезпечує, в першому аспекті, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль



де

R^1 вибраний з групи, що складається з H, C_{1-3} -алкоксилу, C_{1-3} -алкілу і галогену;
 R^2 являє собою C_{1-5} -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з OH, C_{1-3} -алкоксилу, галогену і CN
 або R^2 являє собою $-(CR_aR_b)_n-Y$, де

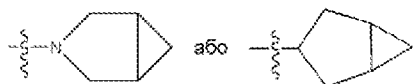
5 n має значення 0, 1 або 2,

у кожному випадку R_a і R_b незалежно являють собою H або метил,

Y являє собою

1) чотири-шести-членний гетероциклі, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-3} -алкілу, галогену, OH, оксетанілу, C_{1-3} -галогеналкілу і морфолінілу;

10 2) C_{3-6} -циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-3} -алкілу, галогену, OH, оксетанілу, C_{1-3} -галогеналкілу і морфолінілу, або



15 3) , будь-який з яких необов'язково може бути заміщений однією OH групою;

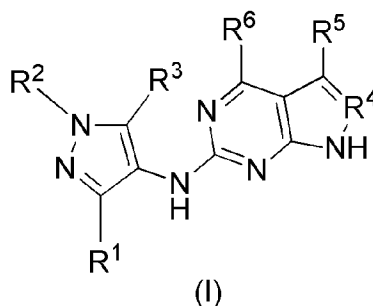
R^3 вибраний з групи, що складається з H, C_{1-3} -алкоксилу, C_{1-3} -алкілу, C_{3-6} -циклоалкілу і галогену;

R^4 являє собою CH або N;

R^5 являє собою H, CN або метил; і

20 R^6 вибраний з групи, що складається з C_{1-3} -алкоксі і $-O-CH_2-C_{3-6}$ -циклоалкілу.

У одному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі



де

25 R^1 незалежно вибраний з групи, що складається з H, C_{1-3} -алкілу і галогену;

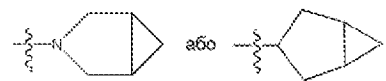
R^2 являє собою C_{1-5} -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з OH, C_{1-3} -алкоксилу, галогену і CN,
 або R^2 являє собою $-(CH_2)_n-Y$, де

30 n має значення 0, 1 або 2,

Y являє собою

1) чотири-шести-членний гетероциклі, необов'язково заміщений одним або двома (або одним, двома або трьома) замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-3} -алкілу, галогену, OH і оксетанілу,

35 2) C_{3-6} -циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома (або одним, двома або трьома) замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-3} -алкілу, галогену і OH, або



40 3) , будь-який з яких необов'язково може бути заміщений однією OH групою;

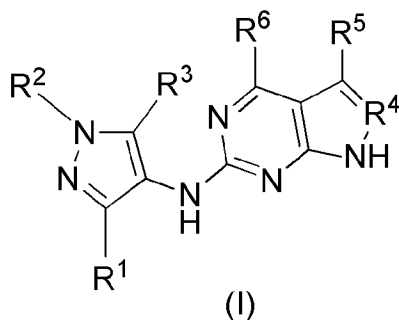
R^3 вибраний з групи, що складається з H, C_{1-3} -алкоксилу, C_{1-3} -алкілу, C_{3-6} -циклоалкілу і галогену;

R^4 являє собою CH або N;

R^5 являє собою H, CN або метил; і

R^6 вибраний з групи, що складається з C_{1-3} -алкоксилу і $-O-CH_2-C_{3-6}$ -циклоалкілу.

45 У одному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі

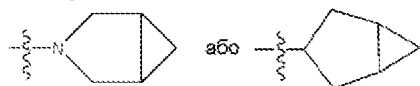


де

R^1 незалежно вибраний з групи, що складається з H, C_{1-3} -алкоксилу, C_{1-3} -алкілу і галогену;

R^2 являє собою C_{1-5} -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з OH, C_{1-3} -алкоксилу, галогену і CN або R^2 являє собою $-(CR_aR_b)_n-Y$, де n має значення 0, 1 або 2, у кожному випадку R_a і R_b незалежно являють собою H або метил, Y являє собою

1) C_{3-6} -циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-3} -алкілу, галогену, OH, оксетанілу, C_{1-3} -галогеналкілу і морфолінілу, або



2) , будь-який з яких необов'язково може бути заміщений однією OH групою;

R^3 вибраний з групи, що складається з H, C_{1-3} -алкоксилу, C_{1-3} -алкілу, C_{3-6} -циклоалкілу і галогену;

R^4 являє собою CH або N;

R^5 являє собою H, CN або метил; і

R^6 вибраний з групи, що складається з C_{1-3} -алкоксі і $-O-CH_2-C_{3-6}$ -циклоалкілу.

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R^1 вибраний з групи, що складається з H, C_{1-3} -алкілу і галогену, або їх фармацевтично прийнятих солей.

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R^1 являє собою H, метил або Cl, або їх фармацевтично прийнятих солей.

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R^1 являє собою H або метил, або їх фармацевтично прийнятих солей.

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R^1 являє собою H, або їх фармацевтично прийнятих солей.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^2 являє собою C_{1-5} -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з OH, C_{1-3} -алкоксилу, галогену і CN, або їх фармацевтично прийнятих солей.

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^2 являє собою C_{1-5} -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з OH, метоксилу, Cl, F і CN, або їх фармацевтично прийнятих солей.

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^2 являє собою C_{1-5} -алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з OH, метоксилу, Cl, F і CN, або їх фармацевтично прийнятих солей.

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^2 являє собою $-(CR_aR_b)_n-Y$, де Y являє собою чотири-шести-членний гетероциклі, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-3} -алкілу, галогену, OH, оксетанілу, C_{1-3} -галогеналкілу і морфолінілу.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^2 являє собою $-(CH_2)_n-Y$, n має значення 0, 1 або 2, і Y являє собою чотири-шести-членний гетероциклі, необов'язково заміщений одним

0, і Y являє собою чотири-шести-членний гетероциклі, вибраний з групи, що складається з піролідін-3-ілу, піперидин-4-ілу, тетрагідро-2H-піран-4-ілу і морфолін-4-ілу, де гетероциклі не обов'язково заміщений одним замісником, вибраним з групи, що складається з метилу, OH і оксетанілу, або їх фармацевтично прийнятних солей.

5 У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^2 являє собою $-(CH_2)_n-Y$, n має значення 0, 1 або 2, і Y являє собою C_3 -циклоалкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_1 -залкілу, галогену і OH, або їх фармацевтично прийнятних солей.

10 У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^2 являє собою $-(CH_2)_n-Y$, n має значення 0, 1 або 2, і Y являє собою C_{3-6} -циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-3} -алкілу, галогену і OH, або їх фармацевтично прийнятних солей.

15 У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^2 являє собою $-(CH_2)_n-Y$, n має значення 0 або 2, і Y являє собою C_{4-6} циклоалкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_1 -залкілу, галогену і OH, або їх фармацевтично прийнятних солей.

20 У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^2 являє собою $-(CH_2)_n-Y$, n має значення 0 або 2, і Y являє собою C_{4-6} циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-3} алкілу, галогену і OH, або їх фармацевтично прийнятних солей.

25 У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому
з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^2 являє собою $-(CH_2)_n-Y$, n має значення
0, і Y вибраний з групи, що складається з циклобутанілу, циклопентанілу і циклогексилу, де
циклобутаніл, циклопентаніл або циклогексил необов'язково заміщений одним, двома або
30 трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з метилу і ОН, або їх
фармацевтично прийнятних солей.

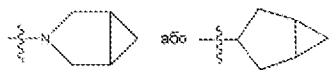
У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^2 являє собою $-(CH_2)_n-Y$, n має значення 0, і Y вибраний з групи, що складається з циклобутанілу, циклопентанілу і циклогексилу, де циклобутаніл, циклопентаніл або циклогексил необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з метилу і OH , або їх фармацевтично прийнятних солей.

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^2 являє собою $-(CH_2)_n-Y$, n має значення 0, і Y вибраний з групи, що складається з циклобутанілу, циклопентанілу і циклогексилу, де циклобутаніл, циклопентаніл або циклогексил необов'язково заміщений одним замісником OH , або їх фармацевтично прийнятних солей.

У деяких варіантах здійснення даних винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^2 являє собою $-(CH_2)_n-Y$, n має значення 0, і Y являє собою є чотири-шести-членний гетероциклі, вибраний з групи, що складається з 45 тетрагідро-2H-піран-4-ілу, тетрагідро-2H-піран-3-ілу, тетрагідрофуран-3-ілу, піролідін-1-ілу, піролідін-3-ілу, піперидин-3-ілу, піперидин-4-ілу, оксетан-3-ілу, морфолін-2-ілу і морфолін-4-ілу, де гетероцикліл необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-3} -алкілу, галогену, OH і оксетанілу, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У деяких варіантах здійснення даних винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^2 являє собою $-(CH_2)_n-Y$, n має значення 0, і Y являє собою чотири-шести-членний гетероциклі, вибраний з групи, що складається з тетрагідро-2H-піран-4-ілу, тетрагідро-2H-піран-3-ілу, тетрагідрофуран-3-ілу, піперидин-3-ілу, піперидин-4-ілу, морфолін-2-ілу і морфолін-4-ілу, де гетероциклі не обов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену і оксетанілу, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому
3 описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^2 являє собою



, будь-який з яких необов'язково може бути заміщений однією OH групою, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^3 вибраний з групи, що складається з C₁-залкілу і галогену, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^3 вибраний з групи, що складається з H, метилу, циклопропілу і Cl, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У деяких варіантах здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^3 вибраний з групи, що складається з метилу, циклопропілу і Cl, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У деяких варіантах здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^3 являє собою Cl або метил, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У деяких варіантах здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^3 являє собою метил, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^4 являє собою CH, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^4 являє собою N, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^5 являє собою H або метил, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^5 являє собою H, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^6 являє собою C₁-залкоксі, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^6 являє собою етоксі або -O-CH₂-циклопропіл, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^6 являє собою етоксі, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де

R^1 вибраний з групи, що складається з H, метилу і Cl;

R^2 являє собою C₁₋₅залкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з OH, C₁-залкоксілу, галогену і CN, і

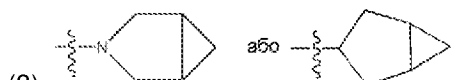
або R^2 являє собою -(CH₂)_n-Y, де

n має значення 0 або 2,

Y являє собою

(1) чотири-шести-членний гетероциклі, вибраний з групи, що складається з тетрагідро-2H-піранілу, тетрагідрофуранілу, піролідинілу, піперидинілу, оксетанілу і морфолінілу, де гетероциклілі необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C₁-залкілу, галогену, OH і оксетанілу,

(2) C₄₋₆циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C₁-залкілу, галогену і OH, або



(3), будь-який з яких необов'язково може бути заміщений однією OH групою;

R^3 вибраний з групи, що складається з H, Cl, C₁-залкілу і циклопропілу;

R^4 являє собою CH;

R⁵ являє собою H або метил; i

R⁶ являє собою етоксі;

або їх фармацевтично прийнятих солей.

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де

R¹ являє собою H;

R² являє собою C₁₋₅ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з OH, метоксі, Cl, F і CN,

або R² являє собою -(CH₂)_n-Y, де

n має значення 0 або 2,

Y являє собою

(1) чотири-шести-членний гетероциклі, вибраний з групи, що складається з піролідін-3-ілу, піперидин-4-ілу, тетрагідро-2H-піран-4-ілу і морфолін-4-ілу, де гетероциклі необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з групи, що складається з метилу, OH і оксетанілу, або

(2) C₄₋₆циклоалкіл, вибраний з групи, що складається з циклобутанілу, циклопентанілу і циклогексилу, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним замісником OH,

R³ являє собою метил;

R⁴ являє собою CH;

R⁵ являє собою H; i

R⁶ являє собою етоксі;

або їх фармацевтично прийнятих солей.

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де

R¹ являє собою H,

R² являє собою -(CH₂)_n-Y, де n має значення 0, і Y являє собою чотири-шести-членний гетероциклі, вибраний з групи, що складається з піперидин-4-ілу, піперидин-3-ілу і морфолін-2-ілу, де гетероциклі необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з метилу, OH, галогену і оксетанілу,

R³ являє собою галоген,

R⁴ являє собою CH,

R⁵ являє собою H, i

R⁶ являє собою C₁₋₃залкоксил,

або їх фармацевтично прийнятих солей.

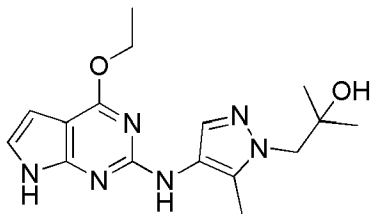
У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R¹ являє собою H, R³ являє собою C₁₋₃алкіл, R⁴ являє собою CH, і R⁵ являє собою H, або фармацевтично прийнятих солей.

У одному варіанті здійснення, сполука формули (I) являє собою сполуку будь-якого з Прикладів 1-80, форму вільної основи, форму вільної кислоти або сіль (наприклад, фармацевтично прийнятну сіль) такої сполуки.

У одному варіанті здійснення, сполука формули (I) являє собою сполуку будь-якого з Прикладів 81-151, форму вільної основи, форму вільної кислоти або сіль (наприклад, фармацевтично прийнятну сіль) такої сполуки.

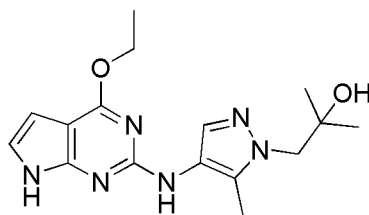
У одному варіанті здійснення, сполука формули (I) являє собою сполуку будь-якого з Прикладів 1-151 або її фармацевтично прийнятну сіль.

У одному варіанті здійснення, сполука формули (I) являє собою

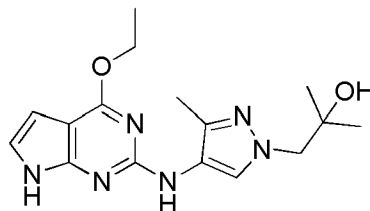


або її фармацевтично прийнятну сіль.

У одному варіанті здійснення, сполука формули (I) являє собою

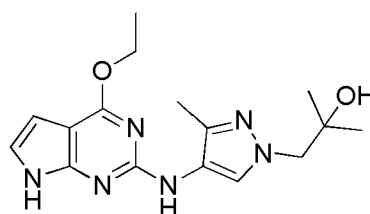


У одному варіанті здійснення, сполука формули (I) являє собою

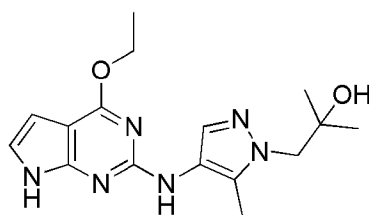


або її фармацевтично прийнятну сіль.

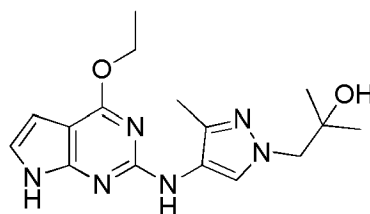
5 У одному варіанті здійснення, сполука формули (I) являє собою



У одному варіанті здійснення, сполука формули (I) являє собою суміш



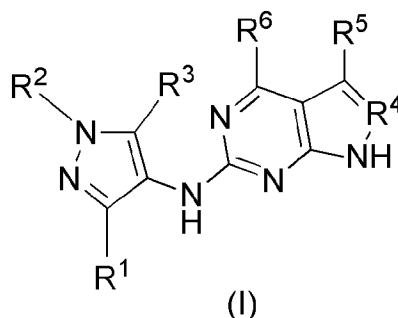
або її фармацевтично прийнятної солі та



10

або її фармацевтично прийнятної солі.

У одному варіанті здійснення, сполука формули (I) має структуру формули (IA)



R^1 незалежно вибраний з групи, що складається з Н, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкілу і галогену;

R^2 являє собою $-(CR_aR_b)_n-Y$, де n має значення 0, 1 або 2, в кожному випадку R_a і R_b незалежно являють собою Н або метил, і Y являє собою чотири-шести-членний гетероциклі, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-3} -алкілу, галогену, ОН, оксетанілу, C_{1-3} -галогеналкілу і морфолінілу;

R^3 вибраний з групи, що складається з Н, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкілу, C_{3-6} -циклоалкілу і галогену;

R^4 являє собою СН або N;

R^5 являє собою Н, CN або метил; і

R^6 вибраний з групи, що складається з C_{1-3} -алкокси і $-O-CH_2-C_{3-6}$ -циклоалкілу, або її фармацевтично прийнятна сіль.

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (IA), де R^1 являє собою Н, метил або Cl, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (IA), де R^1 являє собою Н, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (IA) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^2 являє собою $-(CH_2)_n-Y$, n має значення 0, 1 або 2, і Y являє собою чотири-шести-членний гетероциклі, вибраний з групи, що складається з азетидинілу, тетрагідро-2Н-піранілу, тетрагідрофуранілу, піролідінілу, піперидинілу, оксетанілу і морфолінілу, де гетероциклілі необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-3} -алкілу, галогену, ОН і оксетанілу, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (IA) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^2 являє собою $-(CH_2)_n-Y$, n має значення 0, і Y являє собою чотири-шести-членний гетероциклілі, вибраний з групи, що складається з тетрагідро-2Н-піранілу, піперидинілу і морфолінілу, де гетероциклілі необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-3} -алкілу, галогену, ОН і оксетанілу, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У деяких варіантах здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (IA) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^2 являє собою $-(CH_2)_n-Y$, n має значення 0 або 2, і Y являє собою чотири-шести-членний гетероциклілі, вибраний з групи, що складається з азетидин-1-ілу, тетрагідро-2Н-піран-4-ілу, тетрагідро-2Н-піран-3-ілу, тетрагідрофуран-3-ілу, піролідін-1-ілу, піролідін-3-ілу, піперидин-3-ілу, піперидин-4-ілу, оксетан-3-ілу, морфолін-2-ілу і морфолін-4-ілу, де гетероциклілі необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-3} -алкілу, галогену, ОН і оксетанілу, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У деяких варіантах здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (IA) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^2 являє собою $-(CH_2)_n-Y$, n має значення 0, і Y являє собою чотири-шести-членний гетероциклілі, вибраний з групи, що складається з тетрагідро-2Н-піран-4-ілу, тетрагідро-2Н-піран-3-ілу, тетрагідрофуран-3-ілу, піролідін-1-ілу, піролідін-3-ілу, піперидин-3-ілу, піперидин-4-ілу, оксетан-3-ілу, морфолін-2-ілу і морфолін-4-ілу, де гетероциклілі необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-3} -алкілу, галогену, ОН і оксетанілу, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У деяких варіантах здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (IA) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^2 являє собою $-(CH_2)_n-Y$, n має значення 0, і Y являє собою чотири-шести-членний гетероциклілі, вибраний з групи, що складається з тетрагідро-2Н-піран-4-ілу, тетрагідро-2Н-піран-3-ілу, тетрагідрофуран-3-ілу, піперидин-3-ілу, піперидин-4-ілу, морфолін-2-ілу і морфолін-4-ілу, де гетероциклілі

необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену й оксетанілу, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (IA) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^3 вибраний з групи, що складається з C_{1-3} -залкілу і галогену, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У деяких варіантах здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (IA) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^3 вибраний з групи, що складається з метилу і Cl, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У деяких варіантах здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (IA) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^3 являє собою метил, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (IA) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^4 являє собою CH_3 , або їх фармацевтично прийнятних солей.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (IA) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^5 являє собою H або метил, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (IA) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^5 являє собою H, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (IA) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^6 являє собою C_{1-3} -залкоксі, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (IA) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де R^6 являє собою етоксі, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (IA) і будь-якому з описаних вище застосовних варіантів здійснення, де

R^1 являє собою H,

R^2 являє собою $-(CH_2)_n-Y$, де n має значення 0, і Y являє собою чотири-шести-членний гетероциклі, вибраний з групи, що складається з піперидин-4-ілу, піперидин-3-ила і морфолін-2-ілу, де гетероциклі необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з метилу, OH, галогену і оксетанілу,

R^3 являє собою галоген,

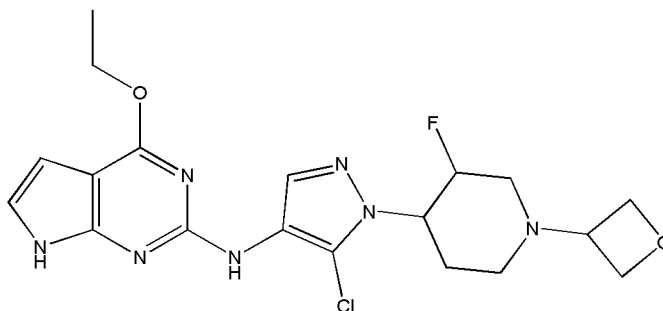
R^4 являє собою CH_3 ,

R^5 являє собою H, і

R^6 являє собою C_{1-3} -залкоксил,

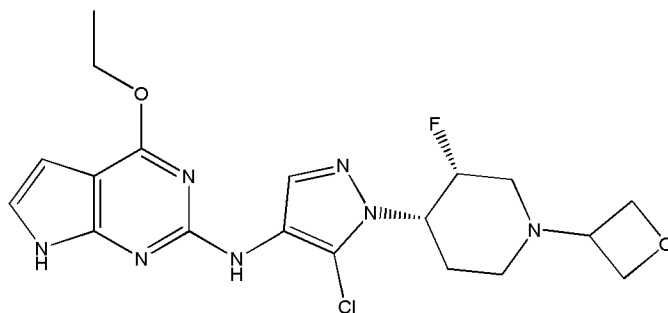
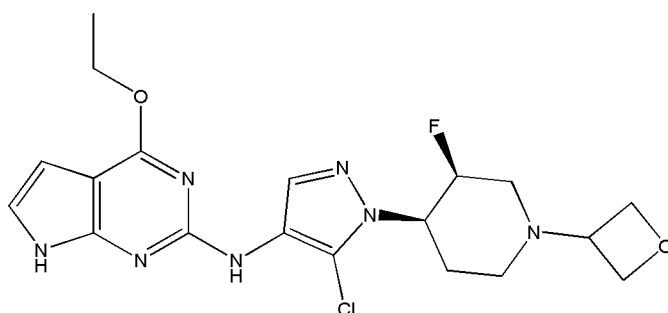
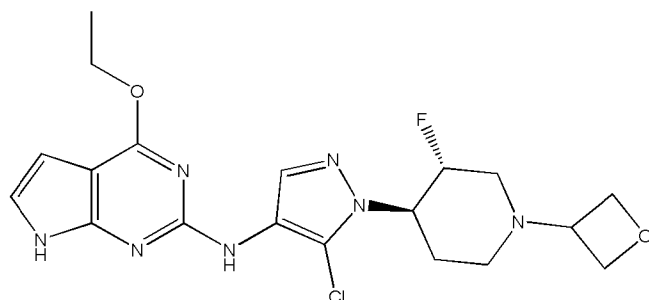
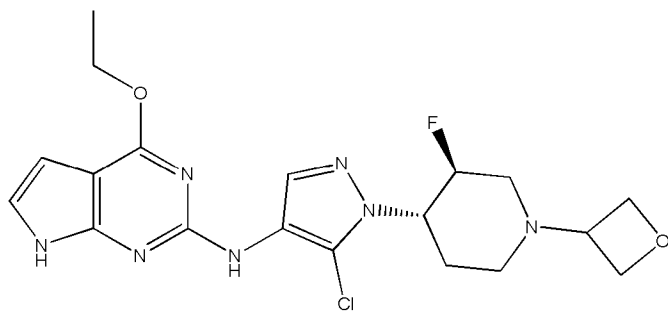
або їх фармацевтично прийнятних солей.

У одному варіанті здійснення, сполука формули (I) або формули (IA) являє собою

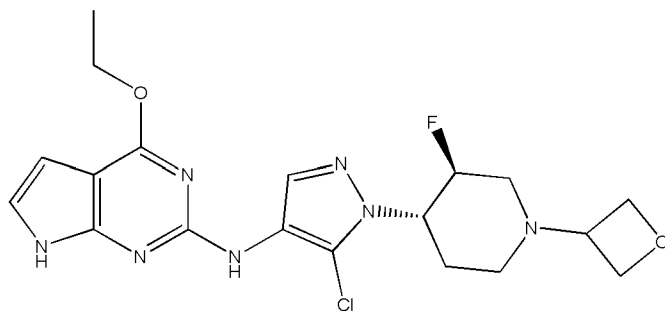


або її фармацевтично прийнятну сіль.

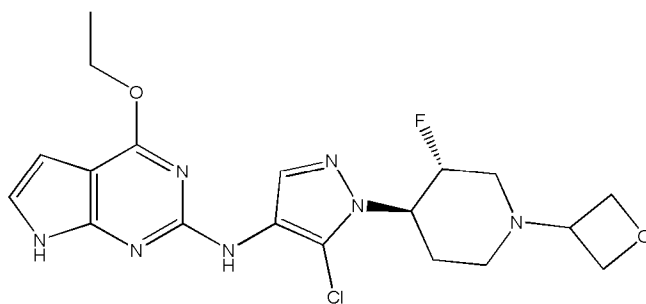
У одному варіанті здійснення, сполука формули (I) або формули (IA) являє собою



- 5 або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки.
У одному варіанті здійснення, сполука формули (I) або формули (IA) являє собою

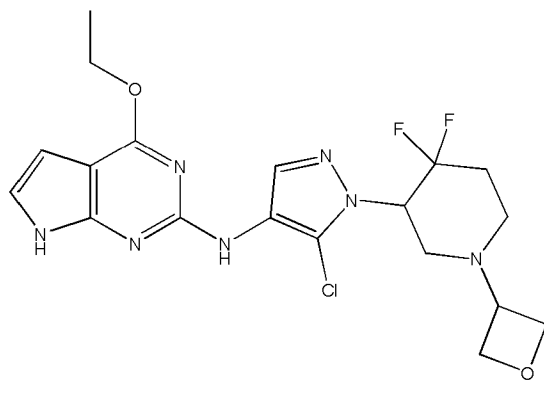


або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки.
У одному варіанті здійснення, сполуки формули (I) або формули (IA) являє собою



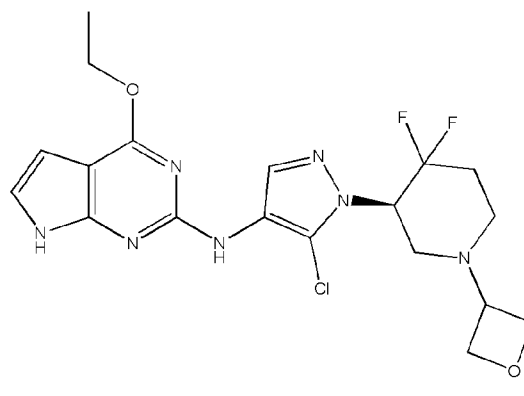
або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки.

У одному варіанті здійснення, сполука формули (I) або формули (IA) являє собою



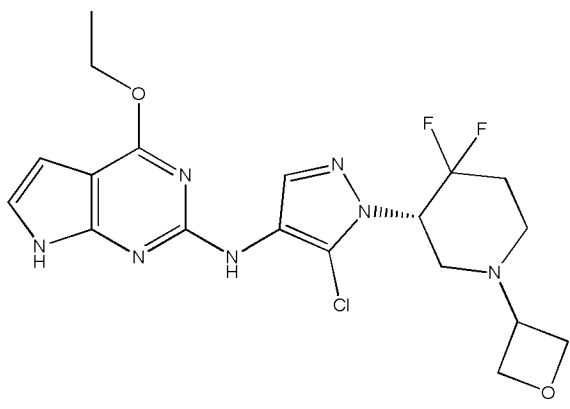
5 або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки.

У одному варіанті здійснення, сполука формули (I) або формули (IA) являє собою



або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки.

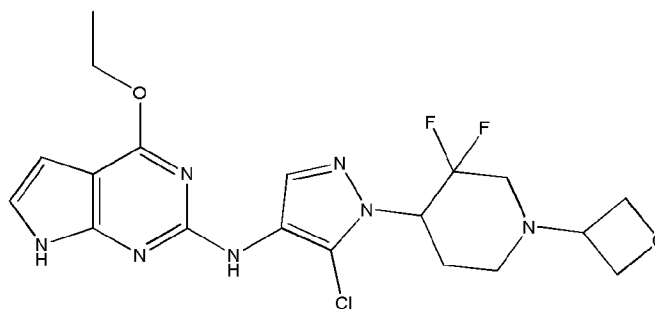
У одному варіанті здійснення, сполука формули (I) або формули (IA) являє собою



10

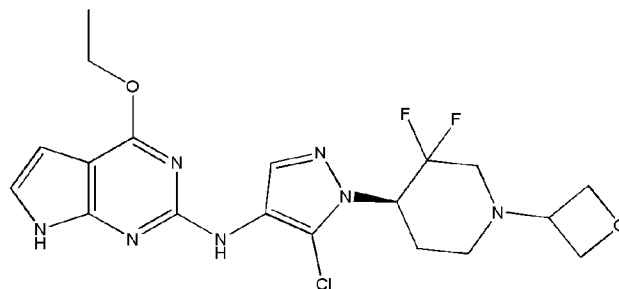
або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки.

У одному варіанті здійснення, сполука формули (I) або формули (IA) являє собою



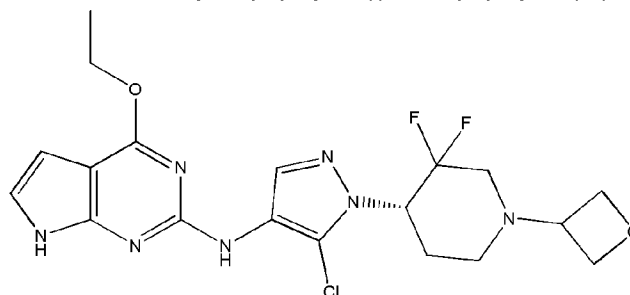
або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки.

У одному варіанті здійснення, сполука формули (I) або формули (IA) являє собою



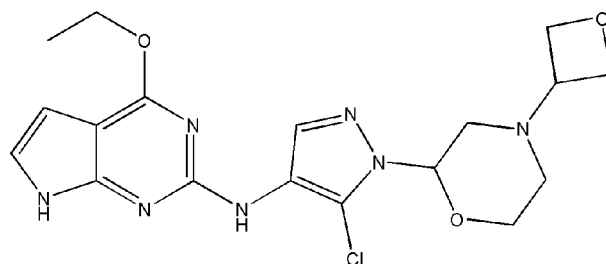
5 або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки.

У одному варіанті здійснення, сполука формули (I) або формули (IA) являє собою



або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки.

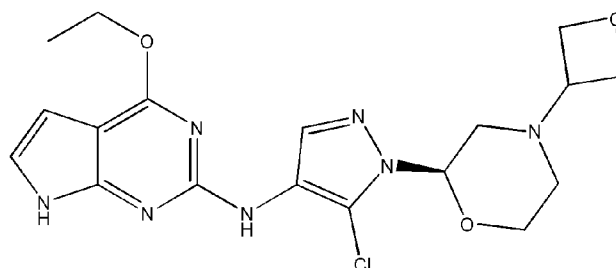
У одному варіанті здійснення, сполука формули (I) або формули (IA) являє собою



10

або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки.

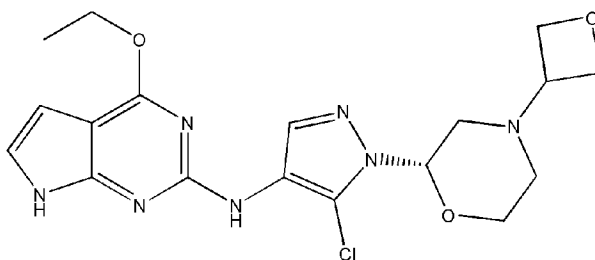
У одному варіанті здійснення, сполука формули (I) або формули (IA) являє собою



або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки.

15

У одному варіанті здійснення, сполука формули (I) або формули (IA) являє собою



або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки.

Окрім форми вільної основи або форми вільної кислоти сполук, описаних у даній заявці, сольова форма сполук також охоплюється обсягом даного винаходу. Солі або фармацевтично прийнятні солі сполук, описаних у даній заявці, можна отримати *in situ* в процесі кінцевого виділення й очищення сполуки або шляхом окремої взаємодії очищеної сполуки у формі її вільної кислоти або формі вільної основи з придатною основою або кислотою, відповідно. Огляд придатних фармацевтичних солей див. у Berge et al, J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977; P L Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; i Bighley et al, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, New York 1996, Volume 13, page 453-497.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом можуть містити кислотну функціональну групу, яка є досить кислотною для утворення солей. Репрезентативні солі включають фармацевтично прийнятні солі металів, такі як солі натрію, калію, літію, кальцію, магнію, алюмінію і цинку; карбонати і бікарбонати фармацевтично прийнятного металевого катіона, наприклад, натрію, калію, літію, кальцію, магнію, алюмінію і цинку; фармацевтично прийнятні органічні первинні, вторинні і третинні аміни, включаючи аліфатичні аміни, ароматичні аміни, аліфатичні діаміни і гідроксіалкілуміни, такі як метиламін, етиламін, діетиламін, триетиламін, етилендіамін, етаноламін, діетаноламін і циклогексиламін.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом можуть містити лужну групу і тому можуть утворювати фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі при обробці відповідною кислотою. Придатні кислоти включають фармацевтично прийнятні неорганічні кислоти і фармацевтично прийнятні органічні кислоти. Ці солі можуть бути кристалічними або аморфними. Приклади фармацевтично прийнятих кислотно-адитивних солей включають гідрохлорид, гідробромід, нітрат, метилнітрат, сульфат, бісульфат, сульфамат, фосфат, ацетат, гідроксіацетат, фенолацетат, пропіонат, бутират, ізобутират, валерат, малеат, гідроксималеат, акрилат, фумарат, малат, тартрат, цитрат, саліцилат, п-аміносаліцилат, гліколят, лактат, гептаноат, фталат, оксалат, сукуінат, бензоат, о-ацетоксибензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динітробензоат, гідроксибензоат, метоксибензоат, манделат, танат, формиат, стеарат, аскорбат, пальмітат, олеат, піруват, памоат, малонат, лаурат, глутарат, глутамат, естолат, метансульфонат (мезилат), етансульфонат (езилат), 2-гідроксіетансульфонат, бензолсульфонат (безилат), п-амінобензолсульфонат, п-толуолсульфонат (тозилат) і нафталін-2-сульфонат. У деяких варіантах здійснення, фармацевтично прийнятні солі включають L-тартрат, етандисульфат (едисилат), сульфат, фосфат, п-толуолсульфонат (тозилат), гідрохлоридну сіль, метансульфонат, цитрат, фумарат, бензолсульфонат, малеат, гідробромат, L-лактат, малонат і S-камфор-10-сульфонат. У деяких варіантах здійснення деякі з цих солей утворюють сольвати. У деяких варіантах здійснення деякі з цих солей є кристалічними.

Сполуки формули (I), їх солі (наприклад, фармацевтично прийнятні солі) можуть існувати в стереоізомерних формах (наприклад, сполука містить один або декілька асиметричних атомів вуглецю). Індивідуальні стереоізомери (енантіомери і діастереомери) і їх суміші включені в обсяг даного винаходу. Винахід також охоплює індивідуальні ізомери сполук формули (I), їх солі (наприклад, фармацевтично прийнятні солі) у вигляді сумішей з їх ізомерами, в яких один або декілька хіральних центрів інвертовані. Так само, повинно бути зрозуміло, що сполуки формули (I), їх солі (наприклад, фармацевтично прийнятні солі) можуть існувати в таутомерних формах, відмінних від тих, які показані у формулах, і ці форми також включені в обсяг даного винаходу. Повинно бути зрозуміло, що даний винахід включає всі комбінації і підгрупи конкретних груп, визначених у даній заявці вище. Обсяг даного винаходу включає суміші стереоізомерів, а також очищені енантіомери або енантіомерно/діастереомерно збагачені суміші. Також включені в обсяг винаходу індивідуальні ізомери сполук формули (I), їх солі (наприклад, фармацевтично прийнятні солі), а також їх будь-які повністю або частково урівноважені суміші. Даний винахід також включає індивідуальні ізомери сполук формули (I), їх солі (наприклад, фармацевтично прийнятні солі), а також суміші з їх ізомерами, в яких один або декілька хіральних центрів інвертовані. Повинно бути зрозуміло, що даний винахід включає всі комбінації і підгрупи

конкретних груп, визначених у даній заявці вище. Різні ізомерні форми можна розділити або відокремити один від одного традиційними способами, або будь-який конкретний ізомер можна отримати традиційними способами синтезу або стереоспецифічним або асиметричним синтезом.

Винахід також включає ізотопно-мічені сполуки і солі, які ідентичні сполукам формули (I) або їх солям, за винятком того, що один або декілька атомів заміщені атомом, що має атомну масу або масове число, відмінні від атомної маси або масового числа, найчастіше присутніх у природі. Прикладами ізотопів, які можуть бути включені в сполуки формули (I) або їх солі, є ізотопи водню, вуглецю, азоту, фтору, такі як ^3H , ^{11}C , ^{14}C і ^{18}F . Така ізотопно-мічена сполука формули (I) або її солі є корисними в аналізах розподілу лікарського засобу та/або тканин субстрату. Наприклад, ^{11}C і ^{18}F ізотопи є корисними в PET (позитрон-емісійна томографія). PET є корисною в методах візуалізації головного мозку. Ізотопно-мічені сполуки формули (I) і їх солі, як правило, можна отримати шляхом здійснення процедур, розкритих нижче, шляхом заміщення не міченого ізотопом реагенту легко доступним ізотопно-міченим реагентом. У одному варіанті здійснення сполуки формули (I) або їх солі є ізотопно-міченими.

Деякі сполуки формули (I) або їх солі можуть існувати в твердій або рідкій формі. У твердому стані, сполуки формули (I) або солі можуть існувати в кристалічній або не-кристалічній формі або у вигляді їх суміші. Що стосується сполук формули (I) або солей, які знаходяться в кристалічній формі, фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що фармацевтично прийнятні сольвати можуть бути утворені, коли молекули розчинника вбудовуються в кристалічну решітку в процесі кристалізації. Сольвати можуть включати не-водні розчинники, такі як етанол, ізопропанол, DMSO, оцтова кислота, етаноламін і етилацетат, або вони можуть включати воду як розчинник, який включений в кристалічну решітку. Сольвати, де розчинником, який включений у кристалічну решітку, є вода, типово називають "гідратами". Гідрати включають стехіометричні гідрати, а також композиції, що містять різні кількості води. Винахід включає всі такі сольвати.

Фахівцеві в даній галузі також буде зрозуміло, що деякі сполуки формули (I), їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, які існують у кристалічній формі, включаючи їх різні сольвати, можуть демонструвати поліморфізм (тобто здатність виникати в різних кристалічних структурах). Ці різні кристалічні форми типово відомі як "поліморфи". Поліморфи мають однакову хімічну композицію, але відрізняються за упаковкою, геометричним розташуванням та іншими дескриптивними властивостями кристалічного твердого стану. Поліморфи тому можуть мати різні фізичні властивості, такі як форма, щільність, твердість, деформованість, стабільність і властивості розчинення. Поліморфи типово демонструють різні температури плавлення, ІЧ спектри і рентгенівські порошкові дифрактограми, які можна використовувати для ідентифікації. Фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що різні поліморфи можна отримати, наприклад, шляхом зміни або регулювання реакційних умов або реагентів, використовуваних для отримання сполуки. Наприклад, зміни температури, тиску або розчинника можуть привести до поліморфів. Крім того, один поліморф може мимоволі перетворюватися в інший поліморф у певних умовах. Винахід включає всі такі поліморфи.

Фахівцеві в даній галузі також буде зрозуміло, що даний винахід може містити різні дейтеровані форми сполук формули (I), або їх фармацевтично прийнятних солей. Кожен доступний атом водню, зв'язаний з атомом вуглецю, може бути незалежно заміщений атомом дейтерію. Середньому фахівцеві в даній галузі повинно бути відомо як синтезувати дейтеровані форми сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей. Комерційно доступні дейтеровані вихідні речовини можна використовувати для отримання дейтерованих форм сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, або їх можна синтезувати з використанням традиційних процедур, використовуючи дейтеровані реагенти (наприклад, літійалюміній дейтерид).

Сполуки, описані в даній заявці, їх солі (наприклад, фармацевтично прийнятні солі), дейтеровані форми, сольвати або гідрати можуть існувати в одній або декількох поліморфних формах. Тому, в наступному аспекті, винахід забезпечує поліморф сполуки, визначеної у даній заявці, її солі (наприклад, фармацевтично прийнятні солі) або поліморф сольвату або гідрату сполуки, описаної у даній заявці, або її сіль (наприклад, фармацевтично прийнятну сіль).

Як використовується в даній заявці, терміни "сполука(сполуки) винаходу" або "сполука(сполуки) за даним винаходом" означають сполуку формули (I), як вона визначена в даній заявці, в будь-якій формі, тобто будь-якій сольовій або не-сольовій формі (наприклад, у формі вільної кислоти або основи або у вигляді солі, наприклад, фармацевтично прийнятної солі), дейтерованій формі і будь-якій її фізичній формі (наприклад, включаючи не-тверді форми (наприклад, рідкі або напівтверді форми) і твердих формах (наприклад, аморфні або кристалічні

форми, специфічні поліморфні форми, форми сольватів, включаючи форми гідратів (наприклад, моно-, ди- і полу- гідрати)) і у вигляді сумішей різних форм.

Відповідно, сполука за даним винаходом включає сполуку формули (I) або її сіль, наприклад її фармацевтично прийнятну сіль. Репрезентативні сполуки за даним винаходом включають

5 конкретні описані сполуки.

С. Способи застосування

Сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі є інгібіторами активності LRRK2 кінази, і, таким чином, вважають, що вони потенційно придатні для лікування або профілактики неврологічних захворювань. Приклади неврологічних захворювань включають, але не обмежуються цим, хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, деменцію (включаючи деменцію з тільцями Леві і судинну деменцію, ВІЛ-індуковану деменцію), аміотрофічний бічний склероз (ALS), віковий розлад пам'яті, помірні когнітивні порушення, хворобу агрирофільних зерен, хворобу Піка, кортикобазальну дегенерацію, прогресуючий супрануклеарний параліч, спадкову фронтотемпоральну деменцію і паркінсонізм, пов'язаний з хромосомою 17 (FTDP-17), симптоми синдрому відміни/рецидив, пов'язані зі звиканням до надмірного застосування лікарських засобів, L-допа-індуковану дискінезію, ішемічний інсульт, травматичне ураження головного мозку й ураження спинного мозку. Інші розлади включають, але не обмежуються цим, лізосомальні розлади (наприклад, хвороба Німана-Піка Типу С, хвороба Гоше), хворобу Крону, рак щитовидної залози, нирок (включаючи папілярний рак нирок), молочної залози, легені і передміхурової залози, лейкоз (включаючи гострий мієлогенний лейкоз (AML)), лімфоми, лейкози, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, автоімунну гемолітичну анемію, дійсну еритроцитарну аплазію, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру (ITP), синдром Еванса, васкуліт, бульозні шкірні розлади, цукровий діабет 1 типу, синдром Шегрена, синдром Девіка і запальні міопатії.

Один аспект винаходу забезпечує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в терапії. В одному варіанті здійснення винахід забезпечує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні або профілактиці хвороби Паркінсона. В одному варіанті здійснення, винахід забезпечує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні хвороби Паркінсона.

Наступний аспект винаходу забезпечує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики хвороби Паркінсона. Наступний аспект винаходу забезпечує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для отримання лікарського засобу для лікування хвороби Паркінсона.

Один варіант здійснення винаходу забезпечує спосіб лікування або профілактики хвороби Паркінсона, який включає введення суб'єктові, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У конкретному варіанті здійснення, суб'єктом є людина.

У контексті даного винаходу, лікування хвороби Паркінсона відноситься до лікування спорадичної хвороби Паркінсона, та/або спадкової хвороби Паркінсона. В одному варіанті здійснення спадкова хвороба Паркінсона включає пацієнтів, експресуючих LRRK2 кіназу, що має G2019S мутацію або R1441G мутацію. В наступному варіанті здійснення спадкова хвороба Паркінсона включає пацієнтів, експресуючих LRRK2 кіназу, що має G2019S мутацію, N1437H мутацію, R1441G мутацію, R1441C мутацію, R1441H мутацію, Y1699C мутацію, S1761R мутацію або I2020T мутацію для хвороби Паркінсона. В іншому варіанті здійснення спорадична хвороба Паркінсона включає пацієнтів, експресуючих LRRK2 кіназу, що має G2019S мутацію, N1437H мутацію, R1441G мутацію, R1441C мутацію, R1441H мутацію, Y1699C мутацію, S1761R мутацію або I2020T мутацію для хвороби Паркінсона. В іншому варіанті здійснення хвороба Паркінсона включає пацієнтів, експресуючих LRRK2 кіназу, що має інші кодуєчі мутації, такі як G2385R, або не-кодуєчі одонуклеотидні поліморфізми в LRRK2 локусі, які пов'язані з хворобою Паркінсона. В одному варіанті здійснення лікування хвороби Паркінсона відноситься до лікування спадкової хвороби Паркінсона і включає пацієнтів, експресуючих LRRK2 кіназу, що має G2019S мутацію. В іншому варіанті здійснення хвороба Паркінсона включає пацієнтів, експресуючих аберантно високі рівні нормальної LRRK2 кінази. Лікування хвороби Паркінсона може бути симптоматичним або може бути модифікуючим захворювання. В одному варіанті здійснення лікування хвороби Паркінсона відноситься до симптоматичного лікування. В одному варіанті здійснення лікування хвороби Паркінсона відноситься до модифікуючого захворювання лікування.

Сполуки за даним винаходом також можуть бути корисні для лікування пацієнтів, ідентифікованих як схильні до прогресування до важкого Паркінсонізму, на підставі одного або

декількох нетипових ознак, асоційованих з прогресуванням захворювання, таких як родинна історія, дефіцит нюху, запор, порушення когнітивних здібностей, хода або біологічні індикатори прогресування захворювання, визначені молекулярними, біохімічними, імунологічними методами або методами візуалізації. У цьому контексті, лікування може бути симптоматичним або модифікуючим захворювання.

У контексті даного винаходу, лікування хвороби Альцгеймера відноситься до лікування спорадичної хвороби Альцгеймера та/або спадкової хвороби Альцгеймера. Лікування хвороби Альцгеймера може бути симптоматичним або може бути модифікуючим захворювання. В одному варіанті здійснення, лікування хвороби Альцгеймера відноситься до симптоматичного лікування. Так само, лікування деменції (включаючи деменцію з тільцями Леві, судинну деменцію і ВІЛ-індуковану деменцію), вікового розладу пам'яті, помірних когнітивних порушень, хвороби агрирофільних зерен, аміотрофічного бічного склерозу (ALS), хвороби Піка, кортикобазальної дегенерації, прогресуючого супрануклеарного паралічу, спадкової фронтотемпоральної деменції і паркінсонізму, пов'язаних з хромосомою 17 (FTDP-17), ішемічного інсульту, травматичного ураження головного мозку, ураження спинного мозку, лізосомальних розладів (наприклад, хвороби Німана-Піка Типу С, хвороби Гоше), хвороби Крону, раку щитовидної залози, нирок (включаючи папілярний рак нирок), молочної залози, легені і передміхурової залози, лейкозу (включаючи гострий мієлогенний лейкоз (AML)), лімфом, лейкозів, розсіяного склерозу, ревматоїдного артриту, системного червоного вовчаку, автоімунної гемолітичної анемії, дійсної еритроцитарної аплазії, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (ITP), синдрому Еванса, васкуліту, бульозних шкірних розладів, цукрового діабету 1 типу, синдрому Шегрена, синдрому Девіка і запальної міопатії може бути симптоматичним або модифікуючим захворювання. В деяких варіантах здійснення лікування деменції (включаючи деменцію з тільцями Леві, судинну деменцію і ВІЛ-індуковану деменцію), вікового розладу пам'яті, помірних когнітивних порушень, хвороби агрирофільних зерен, аміотрофічного бічного склерозу (ALS), хвороби Піка, кортикобазальної дегенерації, прогресуючого супрануклеарного паралічу, спадкової фронтотемпоральної деменції і паркінсонізму, пов'язаного з хромосомою 17 (FTDP-17), ішемічного інсульту, травматичного ураження головного мозку, ураження спинного мозку, лізосомальних розладів (наприклад, хвороби Німана-Піка Типу С, хвороби Гоше), хвороби Крону, раку щитовидної залози, нирок (включаючи папілярний рак нирок), молочної залози, легені і передміхурової залози, лейкозів (включаючи гострий мієлогенний лейкоз (AML)), лімфом, лейкозів, розсіяного склерозу, ревматоїдного артриту, системного червоного вовчаку, автоімунної гемолітичної анемії, дійсної еритроцитарної аплазії, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (ITP), синдрому Еванса, васкуліту, бульозних шкірних розладів, цукрового діабету 1 типу, синдрому Шегрена, синдрому Девіка і запальних міопатій відноситься до симптоматичного лікування.

У одному варіанті здійснення винахід також забезпечує спосіб лікування анкілозуючого спондиліту та/або лепрозної інфекції, який включає введення суб'єктові, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. В деяких варіантах здійснення суб'єктом є людина.

У контексті даного винаходу, лікування симптомів синдрому відміни/рецидиву, пов'язаних зі звиканням до надмірного застосування лікарських засобів, і L-допа індукованої дискінезії відноситься до симптоматичного лікування.

У наступному аспекті, винахід забезпечує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні перелічених вище розладів, наприклад, хвороби Паркінсона. В деяких варіантах здійснення винахід забезпечує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в профілактиці хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, деменції (включаючи деменцію з тільцями Леві, судинну деменцію і ВІЛ-індуковану деменцію), вікового розладу пам'яті, помірних когнітивних порушень, хвороби агрирофільних зерен, аміотрофічного бічного склерозу (ALS), хвороби Піка, кортикобазальної дегенерації, прогресуючого супрануклеарного паралічу, спадкової фронтотемпоральної деменції або паркінсонізму, пов'язаного з хромосомою 17 (FTDP-17), лізосомальних розладів (наприклад, хвороби Німана-Піка Типу С, хвороби Гоше) або раку нирок, молочної залози, легені, передміхурової залози, а також гострого мієлогенного лейкозу (AML). В одному варіанті здійснення винахід забезпечує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в профілактиці хвороби Паркінсона.

Винахід також забезпечує спосіб лікування перелічених вище розладів, наприклад, хвороби Паркінсона у ссавців, включаючи людину, який включає введення суб'єктові, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Винахід також забезпечує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для отримання лікарського засобу для застосування в лікуванні перелічених вище розладів, наприклад, хвороби Паркінсона. Винахід також забезпечує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для отримання лікарського засобу для застосування в профілактиці хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, деменції (включаючи деменцію з тільцями Леві і судинну деменцію), вікового розладу пам'яті, помірних когнітивних порушень, хвороби агрирофільних зерен, аміотрофічного бічного склерозу (ALS), хвороби Піка, кортикобазальної дегенерації, прогресуючого супрануклеарного паралічу, спадкової фронтотемпоральної деменції або паркінсонізму, пов'язаного з хромосомою 17 (FTDP-17), або раку нирок, молочної залози, легені, передміхурової залози, а також гострого мієлогенного лейкозу (AML), лізосомальних розладів (наприклад, хвороби Німана-Піка Типу C, хвороби Гоше). В деяких варіантах здійснення винахід забезпечує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для отримання лікарського засобу для застосування в профілактиці хвороби Паркінсона.

Винахід також забезпечує застосування інгібіторів LRRK2 для отримання клітин-попередників нейронів *in vitro* для подальшого терапевтичного застосування в клітинній терапії розладів ЦНС.

Винахід також забезпечує застосування інгібіторів LRRK2 для стимуляції відновлення функцій ЦНС після ураження нейронів, включаючи, але не обмежуючись цим, ішемічний інсульт, травматичне ураження головного мозку та/або ураження спинного мозку.

Винахід також забезпечує застосування інгібіторів LRRK2 для лікування аберантних нейрозапальних механізмів, які беруть участь у ряді нейродегенеративних захворювань, включаючи хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, розсіяний склероз, ВІЛ-індуковану деменцію, аміотрофічний бічний склероз, ішемічний інсульт, травматичне ураження головного мозку й ураження спинного мозку.

Для використання в терапії, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль зазвичай формулюють у стандартну фармацевтичну композицію. Такі композиції можна отримати з використанням стандартних процедур.

Даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, яка включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

Коли сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль призначається для застосування в лікуванні хвороби Паркінсона, її можна використовувати в комбінації з лікарськими засобами, заявленими як корисні як симптоматичні лікування хвороби Паркінсона. Відповідні приклади таких інших терапевтичних засобів включають L-допа і агоністи допаміну (наприклад, праміпексол, ропінірол).

Коли сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль призначається для застосування в лікуванні хвороби Альцгеймера, її можна використовувати в комбінації з лікарськими засобами, заявленими як корисні або як модифікуюча захворювання або симптоматичне лікування хвороби Альцгеймера. Відповідними прикладами таких інших терапевтичних засобів можуть бути симптоматичні засоби, наприклад, відомі як модифікуючі холінергічну трансмісію, такі як агоністи або алостеричні модулятори M1 мускаринових рецепторів, антагоністи M2 мускарину, інгібітори ацетилхолінестерази (як-от тетрагідроаміоакридин, допенезил гідрохлорид і ривастигмін), агоністи або алостеричні модулятори нікотинових рецепторів (як-от агоністи або алостеричні модулятори $\alpha 7$ або агоністи або алостеричні модулятори $\alpha 4\beta 2$), агоністи PPAR (такі як агоністи PPAR γ), часткові агоністи 5-HT $_4$ рецепторів, антагоністи 5-HT $_6$ рецепторів або антагоністи 5HT1A рецепторів і антагоністи або модулятори NMDA рецепторів, або модифікуючі захворювання засоби, такі як інгібітори β або γ -секретази, мітохондріальні стабілізатори, стабілізатори мікротрубочок або модулятори Тау патології, такі як інгібітори агрегації Тау (наприклад, метиленовий синій і REMBERTM).

Коли сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль використовують у комбінації з іншими терапевтичними засобами, сполуки можна вводити або послідовно або одночасно будь-яким зручним шляхом.

Винахід також забезпечує, в наступному аспекті, комбінацію, що включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль разом з наступним терапевтичним засобом або засобами.

Комбінації, про які йдеться, в цілях зручності можуть бути представлені для застосування у формі фармацевтичної композиції, і таким чином, фармацевтичні композиції, що включають комбінацію, визначену вище, разом з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом складають наступний аспект винаходу. Окремі компоненти таких комбінацій можна вводити або послідовно або одночасно в різних або комбінованих фармацевтичних композиціях.

Коли сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль використовують у комбінації з другим терапевтичним засобом, який є активним проти того ж самого хворобливого стану, доза кожної сполуки може відрізнятися від дози, коли сполуку використовують окремо. Придатні дози легко зможуть визначити фахівці в даній галузі.

5 D. Композиція

Сполуки за даним винаходом можна сформулювати у фармацевтичні композиції до введення суб'єктові. Відповідно до одного аспекту, винахід забезпечує фармацевтичну композицію, що включає сполуку за даним винаходом і один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів. Відповідно до іншого аспекту, винахід забезпечує спосіб отримання 10 фармацевтичної композиції, що включає змішування сполуки формули (I) або її солі (наприклад, фармацевтично прийнятної солі), їх сольватів і т.д. з одним або декількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

Фармацевтичні композиції можуть бути представлені в стандартних лікарських формах, що містять заздалегідь певну кількість активного інгредієнта на стандартну дозу. Така одиниця 15 може містити, наприклад, 0,1 мг, 0,5 мг або від 1 мг до 50 мг, 100 мг, 200 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг або 1 г сполуки за даним винаходом, залежно від захворювання, що лікується, шляху введення й віку, маси тіла й стану суб'єкта, або фармацевтичні композиції можуть бути представлені в стандартних лікарських формах, що містять заздалегідь певну кількість активного інгредієнта на стандартну дозу. В інших варіантах здійснення композиції стандартних 20 доз являють собою такі, які містять добову дозу або суб-дозу, описану в даній заявці, або придатну частину такої дози активного інгредієнта. Крім того, такі фармацевтичні композиції можна отримати будь-яким із способів, добре відомих фахівцям у даній галузі.

Терапевтично ефективна кількість сполуки за даним винаходом залежить від ряду чинників включаючи, наприклад, вік і масу тіла передбачуваного реципієнта, конкретний стан, що 25 потребує лікування, і його тяжкість, природу композиції і шлях введення, і кінець кінцем це визначає лікар, що прописує лікування. Проте терапевтично ефективна кількість сполуки за даним винаходом для лікування захворювань, описаних у даному винаході, як правило, знаходиться в межах від 0,1 до 100 мг/кг маси тіла реципієнта на день, і частіше в межах від 1 до 10 мг/кг маси тіла на день. Таким чином, для дорослого ссавця з масою тіла 70 кг фактична 30 кількість на день звичайно складає від 70 до 700 мг, і цю кількість можна вводити у вигляді однієї дози на день або у вигляді декількох дробових доз на день, наприклад, у вигляді двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести доз на день. Або введення можна здійснювати з переривали, наприклад, один раз на два дні, один раз на тиждень або один раз на місяць. Терапевтичну ефективну кількість солі або сольвату і т.д. можна визначити як пропорцію від терапевтично 35 ефективної кількості сполуки формули (I) *per se*. Передбачається, що подібні дози будуть прийнятними для лікування інших захворювань, вказаних вище.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть містити одну або декілька сполук за даним винаходом. У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції можуть містити 40 більш ніж одну сполуку за даним винаходом. Наприклад, у деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції можуть містити дві або більше сполук за даним винаходом. Крім того, фармацевтичні композиції необов'язково можуть додатково включати одну або декілька додаткових фармацевтично активних сполук.

Як використовується в даній заявці, "фармацевтично прийнятний ексципієнт" означає фармацевтично прийнятну речовину, композицію або носій, використовуваний для надання 45 форми або консистентності фармацевтичної композиції. Кожен ексципієнт має бути сумісним з іншими інгредієнтами фармацевтичної композиції при їх змішуванні, аби уникнути взаємодій, які можуть істотно понизити ефективність сполуки за даним винаходом при введенні суб'єктові, і взаємодій, які можуть привести до фармацевтичних композицій, які не є фармацевтично прийнятними.

Сполуки за даним винаходом і фармацевтично прийнятний ексципієнт або ексципієнти можна сформулювати в лікарську форму, придатну для введення суб'єктові бажаним шляхом введення. Наприклад, лікарські форми включають форми, придатні для (1) перорального введення (включаючи букальне або сублінгвальне), як-от таблетки, капсули, каплетти, пілюлі, 50 пасти, порошки, сиропи, еліксири, суспензії, розчини, емульсії, саше і крохмальні капсули; (2) парентерального введення (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньовенне або внутрішньошкірне), як-от стерильні розчини, суспензії і порошки для реструктурування; (3) черезшкірного введення, як-от черезшкірні пластири; (4) ректального введення, як-от супозиторії; (5) назального введення шляхом інгаляції, як-от сухі порошки, аерозолі, суспензії і розчини; і (6) місцевого введення (включаючи букальне, сублінгвальне або черезшкірне), як-от 60 креми, мазі, лосьйони, розчини, пасти, спреї, пінки і гелі. Такі композиції можна отримати будь-

якими способами, відомими у фармацевтиці, наприклад шляхом приведення сполуки формули (I) в асоціацію з носієм(носіями) або ексципієнтом(ексципієнтами).

Фармацевтичні композиції, придатні для перорального введення, можуть бути представлені у вигляді дискретних одиниць, як-от капсули або таблетки; порошок або гранул; розчинів або суспензій у водних або не-водних рідинах; їстівних пінок або збитої маси; або рідких емульсій

масло-у-воді або рідких емульсій вода-в-маслі.

Придатні фармацевтично прийнятні ексципієнти можуть варіюватися залежно від конкретної вибраної лікарської форми. Крім того, придатні фармацевтично прийнятні ексципієнти можна вибрати для певної функції, яку вони можуть здійснювати в композиції. Наприклад, деякі фармацевтично прийнятні ексципієнти можна вибрати на підставі їх властивостей, сприяючих отриманню однорідних лікарських форм. Деякі фармацевтично прийнятні ексципієнти можна вибрати на підставі їх властивостей, сприяючих отриманню стабільних лікарських форм. Деякі фармацевтично прийнятні ексципієнти можна вибрати на підставі їх властивостей, сприяючих перенесенню або транспортуванню сполуки або сполук за даним винаходом, коли їх вводять суб'єктові, з органу або частини тіла в інший орган або частину тіла. Деякі фармацевтично прийнятні ексципієнти можна вибрати на підставі їх здатності підвищення комплаєнтності пацієнта.

Придатні фармацевтично прийнятні ексципієнти включають наступні типи ексципієнтів: розчинники, наповнювачі, зв'язуючі, розпушувачі, змащуючі речовини, агенти, що сприяють ковзанню, гранулюючі речовини, агенти, що створюють покриття, змочуючі речовини, розчинники, сорозчинники, суспендуючі речовини, емульгатори, підсолоджувачі, віддушки, речовини, що маскують смак і запах, барвники, речовини, що запобігають злипанню, зволожувачі, хелатоутворювальні агенти, пластифікатори, агенти підвищення в'язкості, антиоксиданти, консерванти, стабілізатори, поверхнево-активні речовини і буферні речовини. Фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що деякі фармацевтично прийнятні ексципієнти можуть виконувати більш ніж одну функцію і можуть виконувати альтернативні функції залежно від того, яка кількість ексципієнта присутня в композиції і які інші інгредієнти присутні в композиції.

Досвідчені фахівці мають достатні знання та навички, що дозволяють їм вибрати придатні фармацевтично прийнятні ексципієнти у придатних кількостях для застосування в даному винаході. Крім того, існує цілий ряд ресурсів, які доступні для фахівців у даній галузі, які описують фармацевтично прийнятні ексципієнти, і які можуть бути корисними для вибору придатних фармацевтично прийнятних ексципієнтів. Приклади включають Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), and The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Фармацевтичні композиції за даним винаходом отримують з використанням процедур і способів, відомих фахівцям у даній галузі. Деякі із способів, зазвичай використовуваних у даній галузі, описані в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

У одному аспекті, винахід направлений на тверду пероральну лікарську форму, як-от таблетка або капсула, що включає терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом і розчинник або наповнювач. Придатні розчинники і наповнювачі включають лактозу, сахарозу, дектрозу, маніт, сорбіт, крохмаль (наприклад, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль і заздалегідь желатинізований крохмаль), целюлозу і її похідні (наприклад, мікрокристалічну целюлозу), сульфат кальцію і двозаміщений фосфат кальцію. Пероральна тверда лікарська форма також може включати зв'язуюче. Придатні зв'язуючі включають крохмаль (наприклад, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль і заздалегідь желатинізований крохмаль), желатин, аравійську камедь, альгінат натрію, альгінову кислоту, трагакант, гуарову камедь, повідон і целюлозу і її похідні (наприклад, мікрокристалічну целюлозу). Пероральна тверда лікарська форма також може включати розпушувач. Придатні розпушувачі включають кросповідон, натрій крохмальгліколят, кароскармелозу, альгінову кислоту і натрій карбоксиметилцелюлозу. Пероральна тверда лікарська форма також може включати змащуючу речовину. Придатні змащуючі речовини включають стеаринову кислоту, стеарат магнію, стеарат кальцію і тальк.

У деяких варіантах здійснення даний винахід направлений на фармацевтичну композицію, що включає від 0,01 до 1000 мг однієї або декількох сполук, описаних у даній заявці, або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки і від 0,01 до 5 г одного або декількох фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

Е. Спосіб отримання сполук

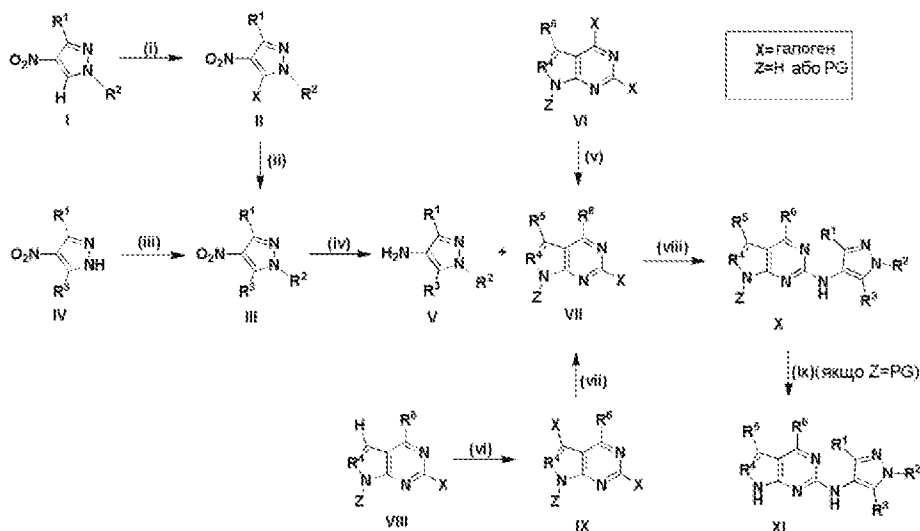
Спосіб, застосовуваний для отримання сполук, описаних у даній заявці, залежить від бажаних сполук. Такі чинники, як вибір конкретного замісника і різні можливі положення

конкретного замісника - всі грають роль у шляху, якому необхідно слідувати для отримання конкретних сполук за даним винаходом. Такі чинники легко зможе визначити середній фахівець у даній галузі.

Як правило, сполуки за даним винаходом можна отримати з використанням стандартних технологій, відомих з рівня техніки, і відомими способами, аналогічними їм. Загальні способи для отримання сполуки за даним винаходом описані нижче. Всі вихідні речовини і реагенти, описані в загальних експериментальних схемах нижче, є комерційно доступними, або їх можна отримати способами, відомими фахівцям у даній галузі. Фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що, якщо описаний замісник, несумісний з описаними способами синтезу, цей замісник можна захистити відповідною захисною групою, яка стійка до реакційних умов. Захисну групу можна видалити у придатний момент у послідовності реакцій з отриманням бажаної проміжної сполуки або цільової сполуки. Придатні захисні групи і способи захисту різних замісників і видалення захисту з використанням таких придатних захисних груп добре відомі фахівцям у даній галузі; їх приклади можна знайти в T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). У деяких випадках замісник може бути спеціально вибраний так, щоб він був реакційноздатним у використовуваних реакційних умовах. У таких обставинах реакційні умови перетворюють вибраний замісник в інший замісник, який або є корисним як проміжна сполука, або є бажаним замісником у цільовій сполуці.

Загальні схеми 1-3 представляють ілюстративні способи синтезу для отримання сполук за даним винаходом.

Загальна схема 1



Загальна схема 1 представляє приклад синтезу для отримання сполук X і XI. Захисна група може являти собою будь-яку придатну захисну групу (PG), таку як 4-метилбензол-1-сульфоніл (Ts) або трет-бутилкарбоксилат (Boc). У загальній Схемі 1, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 мають значення, визначені у Формулі (I).

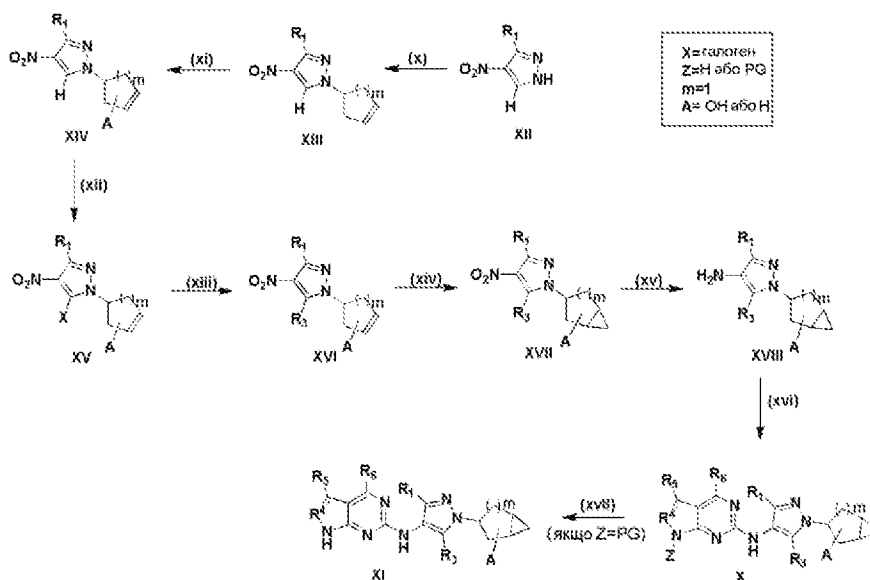
Проміжні сполуки II можна отримати шляхом взаємодії проміжних сполук I з галогеновими реагентами, такими як C_2Cl_6 , на стадії (i) у присутності придатних основ, таких як n-BuLi, у придатних розчинниках, таких як ТГФ при придатних температурах, таких як від $-78^\circ C$ до $0^\circ C$. Проміжні сполуки III можна отримати шляхом реакції сполучення за методом Сузукі проміжних сполук II з бороновими кислотами або складними ефірами боронових кислот на стадії (ii) з використанням придатних паладієвих каталізаторів, таких як $Pd(PPh_3)_4$, у присутності придатних основ, таких як Na_2CO_3 , у придатних розчинниках, таких як 1,4-діоксан, при придатних температурах, таких як від $90^\circ C$ до $130^\circ C$.

Проміжні сполуки IV піддають взаємодії з придатними алкілюючими реагентами на стадії (iii) у присутності придатних основ, таких як NaNH, у придатних розчинниках, таких як DMF, при придатних температурах, таких як від $25^\circ C$ до $90^\circ C$, що може забезпечити проміжні сполуки III. Аміно проміжні сполуки V можна отримати шляхом взаємодії проміжних сполук III з придатними відновниками, такими як водень, у присутності придатних каталізаторів, таких як Pd/C, у полярних розчинниках, таких як метанол, при відповідних температурах, таких як від $25^\circ C$ до $100^\circ C$, на стадії (iv).

Стадію (v) можна здійснити шляхом взаємодії проміжних сполук VI з алкоксидами натрію у присутності придатних полярних розчинників, таких як EtOH, при придатних температурах, таких як від 70°C до 90°C, з отриманням проміжних сполук VII. Проміжні сполуки IX можна отримати шляхом взаємодії проміжних сполук VIII на стадії (vi) з придатними реагентами, такими як NIS, у придатних розчинниках, таких як DMF, при придатних температурах, таких як від 0°C до 25°C. Проміжні сполуки IX, які піддають взаємодії з придатними реагентами, такими як CuCN, у присутності придатних мідних або паладієвих каталізаторів у придатних розчинниках, таких як DMF, при придатних температурах, таких як від 90°C до 130°C, можуть забезпечити проміжні сполуки VII на стадії (vii).

Стадія (viii) може являти собою реакцію сполучення за Бухвальдом шляхом взаємодії проміжних сполук VII з проміжними сполуками V з використанням придатних паладієвих каталізаторів, таких як Pd(dppf)Cl_2 , у присутності придатних основ, таких як K_2CO_3 , і придатних лігандів, таких як X-Phos, у придатних розчинниках, таких як 1,4-діоксан, при придатних температурах, таких як від 90°C до 120°C , для отримання сполуки X. Якщо $\text{Z}=\text{PG}$, сполуку XI можна отримати шляхом взаємодії сполуки X з придатними основами, такими як NaOH , у придатних розчинниках, таких як MeOH , при придатних температурах, таких як від 25°C до 60°C , на стадії (ix).

Загальна схема 2



Загальна схема 2 представляє приклад синтезу для отримання сполук X і XI. Захисна група може являти собою будь-яку придатну захисну групу, таку як 4-метилбензол-1-сульфоніл (Ts) або трет-бутилкарбоксилат (Boc). У загальній Схемі 2, R¹, R³, R⁴, R⁵ і R⁶ мають значення, визначені у Формулі (I).

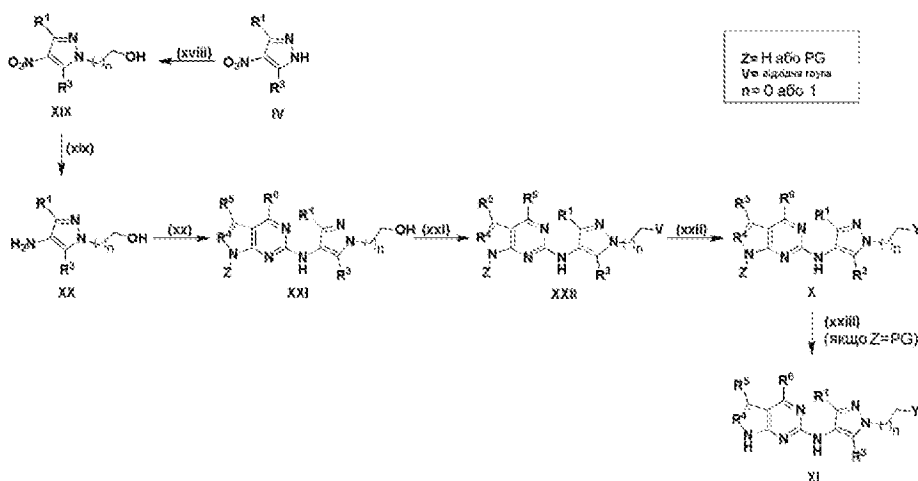
Проміжні сполуки XIII можна отримати шляхом взаємодії проміжних сполук XII з придатними алкілюючими реагентами на стадії (x) у присутності придатних основ, таких як K_2CO_3 , у придатних розчинниках, таких як CH_3CN , при придатних температурах, таких як від $25^\circ C$ до $90^\circ C$. Стадію (xi) можна здійснити шляхом взаємодії проміжних сполук XIII з окислювачами, такими як SeO_2 , у придатних розчинниках, таких як 1,4-діоксан, при придатних температурах, таких як від $80^\circ C$ до $100^\circ C$, з отриманням проміжних сполук XIV.

Проміжні сполуки XV можна отримати шляхом взаємодії проміжних сполук XIV з галогеновими реагентами, такими як C_2Cl_6 , на стадії (xii) у присутності придатних основ, таких як $n-BuLi$, у придатних розчинниках, таких як ТГФ, при придатних температурах, таких як від $-78^{\circ}C$ до $0^{\circ}C$. Проміжні сполуки XVI можна отримати шляхом реакції сполучення за методом Сузуки проміжних сполук XV з бороновими кислотами або складними ефірами боронових кислот на стадії (xiii) з використанням придатних паладієвих каталізаторів, таких як $Pd(PPh_3)_4$, у присутності придатних основ, таких як Na_2CO_3 , у придатних розчинниках, таких як 1,4-діоксан, при придатних температурах, таких як від $90^{\circ}C$ до $130^{\circ}C$.

Стадію (xiv) можна здійснити шляхом взаємодії проміжних сполук XVI з карбенами у придатних розчинниках, таких як DCM, при придатних температурах, таких як від 0°C до 25°C, з отриманням проміжних сполук XVII. Аміно проміжні сполуки XVIII можна отримати шляхом

взаємодії проміжних сполук XVII з придатними відновниками, такими як водень, у присутності придатних каталізаторів, таких як Pd/C, у полярних розчинниках, таких як метанол, при придатних температурах, таких як від 25°C до 60°C, на стадії (xv). Стадія (xvi) може являти собою реакції сполучення за Бухвальдом шляхом взаємодії проміжних сполук XVIII з проміжними сполуками VII з використанням придатних паладієвих каталізаторів, таких як Pd(dppf)Cl₂, у присутності придатних основ, таких як K₂CO₃, і придатних лігандів, таких як X-Phos, у придатних розчинниках, таких як 1,4-діоксан, при придатних температурах, таких як від 90°C до 120°C, для отримання сполуки X. Якщо Z=PG, сполуку XI можна отримати шляхом взаємодії сполуки X з придатними основами, такими як NaOH, у придатних розчинниках, таких як MeOH, при придатних температурах, таких як від 25°C до 60°C, на стадії (xvii).

Загальна схема 3



Загальна схема 3 представляє приклад синтезу для отримання сполук X і XI. Захисна група може являти собою будь-яку придатну захисну групу, таку як 4-метилбензол-1-сульфоніл (Ts) або трет-бутилкарбоксилат (Boc). Відхідна група може являти собою будь-яку придатну відхідну групу, таку як галоген (Cl, Br, I) або метансульфонат. У загальній Схемі 3 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ і Y мають значення, визначені у Формулі (I).

Проміжні сполуки XIX можна отримати шляхом взаємодії проміжних сполук IV з придатними алкілюючими реагентами на стадії (xviii) у присутності придатних основ, таких як K₂CO₃, у придатних розчинниках, таких як DMF, при придатних температурах, таких як від 25°C до 90°C. Аміно проміжні сполуки XX можна отримати шляхом взаємодії проміжних сполук XIX з придатними відновниками, такими як водень, у присутності придатних каталізаторів, таких як Pd/C, у полярних розчинниках, таких як метанол, при придатних температурах, таких як від 25°C до 60°C, на стадії (xix). Стадія (xx) може являти собою реакції сполучення за Бухвальдом шляхом взаємодії проміжних сполук XX з проміжними сполуками VII в Схемі 1 з використанням придатних паладієвих каталізаторів, таких як Pd(dppf)Cl₂, у присутності придатних основ, таких як K₂CO₃, і придатних лігандів, таких як X-Phos, у придатних розчинниках, таких як 1,4-діоксан, при придатних температурах, таких як від 90°C до 120°C, для отримання проміжної сполуки XXI. Проміжні сполуки XXI піддають взаємодії з придатними галогеновими реагентами, такими як MsCl, у присутності придатних основ, таких як Et₃N, на стадії (xxi) у придатних розчинниках, таких як DCM, при придатних температурах, таких як від 0°C до 25°C, з отриманням проміжних сполук XXII. Стадію (xxii) можна здійснити шляхом взаємодії проміжних сполук XXII з різними амінами у присутності придатних основ, таких як K₂CO₃, у придатних розчинниках, таких як DMF, при придатних температурах, таких як від 25°C до 120°C, з отриманням сполук X. Якщо Z=PG, сполуку XI можна отримати шляхом взаємодії сполуки X з придатними основами, такими як NaOH, у придатних розчинниках, таких як MeOH, при придатних температурах, таких як від 25°C до 60°C, на стадії (xxiii).

Вихідні речовини і реагенти, описані в представлених вище схемах, або є комерційно доступними, або їх легко можна отримати з комерційно доступних сполук з використанням процедур, відомих середньому фахівцеві в даній галузі.

Приклади

Загальні експериментальні процедури

Наступні описи й приклади ілюструють даний винахід. Ці приклади не призначені для обмеження обсягу даного винаходу, а швидше для забезпечення керівництва для фахівця-

хіміка для отримання й використання сполук, композицій і способів даного винаходу. Хоча описані конкретні варіанти здійснення даного винаходу, фахівцям-хімікам буде зрозуміло, що можливі різні зміни і модифікації без відступу від суті й обсягу даного винаходу.

Реакції в мікрохвильових умовах здійснювали на наступному устаткуванні: Smith Creator (купували в Personal Chemistry, Forbora/MA, тепер належить Biotage), Emrys Optimizer (купували в Personal Chemistry) і CEM Explorer (від компанії CEM Discover, Matthews/NC).

Можна використовувати традиційні методи для здійснення реакцій та очищення продуктів Прикладів.

Посилання в Прикладах нижчі, що стосуються сушки органічних шарів або фаз, можуть відноситися до сушки розчину над сульфатом магнію або сульфатом натрію і відфільтровування осушувального агента відповідно до традиційних методів. Продукти, як правило, можна отримати шляхом видалення розчинника випаровуванням при зниженому тиску.

Очищення сполук у Прикладах можна здійснити традиційними способами, такими як хроматографія і перекристалізація, з використанням придатних розчинників. Хроматографічні способи відомі фахівцям і включають, наприклад, колонкову хроматографію, флеш-хроматографію, ВЕРХ (високо-ефективну рідинну хроматографію) і МДАР (мас-направлене автоматичне очищення, також вказується як мас-направлене РХМС очищення). МДАР описана, наприклад, в W. Goetzinger et al, Int. J. Mass Spectrom., 2004, 238, 153-162.

Пластики з тонким шаром з Analtech Силікагелю GF і E. Merck Силікагелю 60 F-254 використовували для тонкошарової хроматографії. Як флеш-хроматографію, так і хроматографію з гравітаційним елюванням здійснювали на E. Merck Kieselgel 60 (230-400 меш) силікагелі. Препаративну ВЕРХ здійснювали з використанням Gilson Preparative System з використанням колонки Luna 5мкм C18(2) 100A з оберненою фазою, елюючи з 10-80 градієнтом (0,1 %TFA в CH₃CN/0,1 % водний розчин TFA) або 10-80 градієнтом (CH₃CN/вода). Combi-Flash систему, використовувану для очищення в даному винаході, купували в Isco, Inc. Combi-Flash очищення здійснювали з використанням колонки із заздалегідь введеною насадкою SiO₂, детектора з УФ довжиною хвилі при 254 нм і змішаних розчинниках.

Терміни "Combi-Flash", "Biotage®", "Biotage 75" і "Biotage SP4®", коли використовуються в даній заявці, відносяться до комерційно доступних автоматичних систем очищення з використанням заздалегідь заповнених силікагелем картриджів.

Кінцеві сполуки були охарактеризовані за допомогою РХМС (умови вказані нижче) або ЯМР. Структури регіоізомерів і стереоізомерів були приписані на підставі ЯМР спектроскопії з використанням констант взаємодії та/або ядерного ефекту Оверхаузера (NOE) або інших аналітичних методів, відомих фахівцям у даній галузі. ¹H-ЯМР спектри реєстрували з використанням Bruker Avance 400МГц спектрометра. CDCl₃ являє собою дейтеріохлороформ, DMSO-d₆ являє собою гексадейтерійдиметилсульфоксид, і CD₃OD (або MeOD) являє собою тетрадейтеріометанол. Хімічні зсуви вказані в мілійонних долях (м.д.) нижче від ділянки внутрішнього стандарту тетраметилсилану (TMS) або ЯМР розчинника. Абревіатури для ЯМР даних наступні: с=синглет, д=дублет, т=триплет, кв.=квартет, м=мультиплет, дд=дублет дублетів, дт=дублет триплетів, уяв.=уявний, шир.=широкий. J вказує константу взаємодії ЯМР, виміряну в герцах. Мас-спектри отримували на устаткуванні з використанням методу електророзпилювальної (ES) іонізації. Всі температури вказані в градусах Цельсія. Всі інші абревіатури такі, як описано в ACS Style Guide (American Chemical Society, Washington, DC, 1986).

Абсолютну стереохімію можна визначити способами, відовими фахівцям у даній галузі, наприклад рентгенівським методом або методом коливального кругового дихроїзму (VCD).

У описаних далі процедурах, після кожної вихідної речовини зазвичай є посилання на проміжну сполуку. Це зроблено просто для допомоги фахівцям-хімікам. Вихідна речовина необов'язково може бути отримана з партії, яка вказана.

РХМС умови:

1) Кислотні умови:

Рухома фаза: вода, що містить 0,05 % TFA/0,05 % CH₃CN

Колонка: Agilent SB-C18 4,6×30 мм-1,8 мікрон

Детекція: MS і діодно-матричний детектор (PDA)

2) Лужні умови:

Рухома фаза: вода, що містить 10 ммоль NH₄HCO₃/CH₃CN

Колонка: XBridgeTM C18 4,6×50 мм-3,5 мікрон

Детекція: MS і діодно-матричний детектор (PDA)

3) Лужні умови:

Рухома фаза: вода, що містить 0,02 % $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{CH}_3\text{CN}$

Колонка: Welch Ultimate XB-C18 5мкм 4,6×33мм

Детекція: MS і діодно-матричний детектор (PDA)

MDAP Умови:

5 1) Кислотні умови:

Устаткування: Waters instrument

Колонка: Sunfire Prep C18 колонка (5 мкм, 19×50 мм)

Рухома фаза: вода, що містить 0,05 % $\text{TFA}/\text{CH}_3\text{CN}$.

2) Лужні умови:

10 Устаткування: Waters instrument

Колонка: Xbridge Prep C18 колонка (5 мкм, 19×50 мм)

Рухома фаза: вода, що містить 0,04 % аміаку/ CH_3CN .

Умови препаративної ВЕРХ

Устаткування: Waters instrument

15 Колонка: Xbridge Prep C18 колонка OBD (10 мкм, 19×250 мм)

Рухома фаза: вода, що містить 0,08 % аміаку/ацетонітрил.

Устаткування для виділення методом хіральної ВЕРХ:

20 1) Gilson Gx-281 Prep LC (манометричний модуль Gilson 806, динамічний змішувач Gilson 811D, пристрій для маніпуляції з рідинами Gilson Gx-281 prep, Gilson 306 насос ×2, детектор Gilson 156)

2) Agilent 1200 series Prep LC (Agilent G1361A Prep насос ×2, Agilent G2260A Prep ALS, Agilent G1315D DAD Детектор, Agilent G1364B Prep FC)

25 3) Thar SFC Prep 80 (TharSFC ABPR1, TharSFC SFC Prep 80 CO_2 насос, TharSFC насос для сорозчинника, TharSFC охолодний теплообмінник і циркулююча баня, TharSFC масовий витратомір, TharSFC статичний змішувач, TharSFC інжекційний модуль, Gilson УФ детектор, модуль TharSFC для збору фракцій).

Умови аналізу методом хіральної ВЕРХ:

Устаткування: Agilent 1200 series HPLC або Thar Analytical SFC

Колонка і рухома фаза: описані нижче в прикладах.

30 [α]_D отримували з використанням автоматичного поляриметра: SGW®-1.

Абревіатури і джерела ресурсів

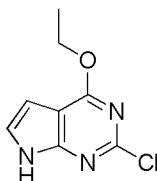
Наступні абревіатури і ресурси використовуються в даному описі нижче:

ACN	Ацетонітрил
Водн.	водний
Boc_2O	Ди-трет-бутилдикарбонат
n-BuLi	Бутил
CbzCl	Бензилхлорформіат
DAST	Трифторид діетиламіносірки
dba	Дибензиліденацетон
DBU	1,8-Дізабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCE	1,2-Дихлоретен
DCM	Дихлорметан
DIAD	Діізопропілазодикарбоксилат
DIPEA	N, N-Діізопропілетиламін
DMA	N, N-диметилацетамід
DMF	Диметилформамід
DMAP	4-Диметиламінопіридин
DMSO	Диметилсульфоксид
dppf	1,1'-Біс(дифенілфосфіно)фероцен
EA	Етилацетат
Et	Етил
Et_2O	Діетиловий ефір
EtOAc	Етилацетат
LDA	Діізопропіламід літію
LiAlH_4	Літійалюмінійгідрид
LHMDS (або LiHMDS)	Біс(триметилсиліл)амід літію
Me	Метил
MsCl	Метансульфонілхлорид

NIS	N-Иодсукцинімід
NaBH ₄	Борогідрид натрію
HOAc	Оцтова кислота
SEMCl	(2-(Хлорметоксі)етил)триметилсилан
SOCl ₂	Тіонілхлорид
TBAF	Тетрабутиламоній фторид
TEA	Триетиламін
TFA	Трифтороцтова кислота
ТГФ	Тетрагідрофуран
PE	Петролейний ефір
X-Phos	4,5-Біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен

Опис D1

2-хлор-4-етоксі-7Н-піроло[2,3-d]піримідин (D1)



5 Спосіб А: Розчин 2,4-дихлор-7Н-піроло-[2,3-d]-піримідину (500 мг, 2,66 ммоль) і етоксиду натрію (181 мг, 2,66 ммоль) в етанолі (8 мл) і ТГФ (8,00 мл) перемішували при 90 °С протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури і упарювали. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (РЕ: ЕА=25:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D1 (300 мг, 1,214 ммоль, 45,7 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

10 РХМС: 198 [M+1]⁺. t_R=1523 хв. (РХМС умова 2)

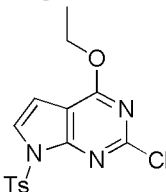
Спосіб В: Розчин 2,4-дихлор-7Н-піроло-[2,3-d]-піримідину (13 г, 69,1 ммоль), етоксид натрію (5,65 г, 83 ммоль) в етанолі (100 мл) нагрівали протягом ночі при 90 °С. Суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали воду. Тверду речовину, що утворилася, потім фільтрували і сушили з отриманням вказаної в заголовку сполуки D1 (10,0 г, 50,6 ммоль, 73,2 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

15 РХМС: 198 [M+1]⁺. t_R=1,871 хв. (РХМС умова 2)

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 12,23 (шир.с, 1Н), 7,38 (д, J=3,4 Гц, 1Н), 6,50 (д, J=3,4 Гц, 1Н), 4,51 (кв., J=7,1 Гц, 2Н), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3Н).

Опис D2

2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7Н-піроло-[2,3-d]-піримідин(D2)

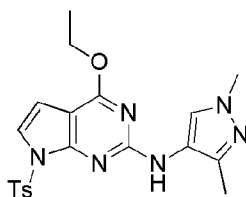


25 До розчину 2-хлор-4-етоксі-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D1)(8 г, 40,5 ммоль) у DMF (50 мл) додавали гідрид натрію (1,619 г, 40,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Потім до цієї суміші додавали 4-метилбензол-1-сульфонілхлорид (7,72 г, 40,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували ще протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли водою (450 мл) і фільтрували. Відфільтровану тверду речовину промивали водою (90 мл) і сушили з отриманням вказаної в заголовку сполуки D2 (10 г, 26,2 ммоль, 64,6 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

30 РХМС: 352 [M+H]⁺. t_R=1,871 хв. (РХМС умова 2)

Опис D3

N-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-4-етоксі-7-тозил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (D3)

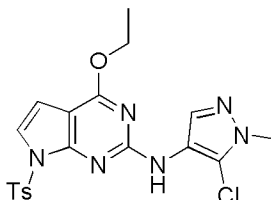


До розчину 2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7Н-піроло-[2,3-*d*]-піримідину (який можна отримати відповідно до D2) (200 мг, 0,568 ммоль), гідрохлориду 1,3-диметил-1Н-піразол-4-аміну (105 мг, 0,568 ммоль) і (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (49,3 мг, 0,085 ммоль) в 1,4-діоксані (2,0 мл) і воді (0,2 мл) додавали карбонат калію (157 мг, 1,137 ммоль) і PdCl₂(pddf) (46,4 мг, 0,057 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90°C. Суміш потім охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc (25 мл) і водою (20 мл). Органічний шар промивали водою (20 мл), сушили над Na₂SO₄ і упарювали. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM: MeOH=25:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D3 (100 мг, 0,234 ммоль, 41,2 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

PXMC: 427 [M+H]⁺, t_R=1,75 хв. (PXMC умова 2)

Опис D4

N-(5-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-етоксі-7-тозил-7Н-піроло-[2,3-*d*]-піримідин-2-амін (D4)

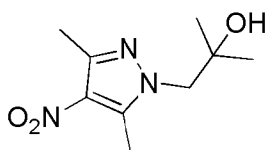


Розчин 2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7Н-піроло-[2,3-*d*]-піримідину (який можна отримати відповідно до D2) (100 мг, 0,284 ммоль) і 3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-аміну (44,9 мг, 0,341 ммоль), карбонату калію (79 мг, 0,568 ммоль), PdCl₂(pddf)-CH₂Cl₂ (23,21 мг, 0,028 ммоль) і дициклогексил(2",4",6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (20,33 мг, 0,043 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) і воді (0,300 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 100°C протягом 2 годин. Розчинник випаровували і неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки D4 (100 мг, 0,190 ммоль, 66,9 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

PXMC: 447 [M+H]⁺, t_R=1,542 хв. (PXMC умова 2)

Опис D5

1-(3,5-диметил-4-нітро-1Н-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-ол (D5)

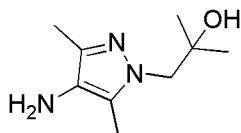


До розчину 3,5-диметил-4-нітро-1Н-піразолу (1,0 г, 7,09 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали 2,2-диметилоксиран (1,788 г, 24,80 ммоль) і DBU (2,136 мл, 14,17 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 20 годин. Суміш гасили водою та екстрагували за допомогою DCM (20 мл ×3). Об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM: MeOH=20:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D5 (800 мг, 3,75 ммоль, 52,9 % вихід).

PXMC: 214 [M+H]⁺, t_R=1,06 хв. (PXMC умова 2)

Опис D6

1-(4-аміно-3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-ол (D6)

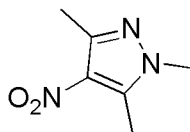


До розчину 1-(3,5-диметил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-олу (який можна отримати відповідно до D5)(800 мг, 3,75 ммоль) у метанолі (15 мл) додавали Pd/C (100 мг, 0,094 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом ночі в атмосфері водню при кімнатній температурі. Суміш фільтрували через шар Целіту і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM: MeOH=20:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D6 (680 мг, 3,66 ммоль, 98 % вихід).

PXMC: 184 [M+H]⁺, t_R=0,74 хв. (PXMC умова 2)

Опис D7

1,3,5-триметил-4-нітро-1H-піразол (D7)



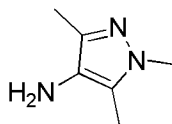
До розчину 3,5-диметил-4-нітро-1H-піразолу (1,0 г, 7,09 ммоль) у ТГФ (25 мл) додавали формальдегід (0,255 г, 8,50 ммоль) при 0°C. Після перемішування протягом 30 хвилин додавали NaCNBH₃ (0,668 г, 10,63 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Суміш гасили водою та екстрагували за допомогою DCM (20 мл ×3). Об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM: MeOH=20:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D7 (850 мг, 4,99 ммоль, 70,5 % вихід) у вигляді жовтого масла.

PXMC: 156,1 [M+H]⁺. t_R=1,35 хв. (PXMC умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 3,73 (3H, c), 2,54 (3H, c), 2,36 (3H, s).

Опис D8

1,3,5-триметил-1H-піразол-4-амін (D8)



Розчин 1,3,5-триметил-4-нітро-1H-піразолу (який можна отримати відповідно до D7)(850 мг, 5,48 ммоль) і Pd/C (146 мг, 0,137 ммоль) у метанолі (15 мл) перемішували протягом ночі в атмосфері водню при кімнатній температурі. Суспензію фільтрували через Целіт і фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOH (10 мл ×3). Фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM: MeOH=20:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D8 (650 мг, 4,88 ммоль, 89 % вихід) у вигляді жовтого масла.

PXMC: 126,1 [M+H]⁺, t_R=0,69 хв. (PXMC умова 2)

Опис D9

трет-бутил-(3-хлор-1H-піразол-4-іл)карбамат (D9)



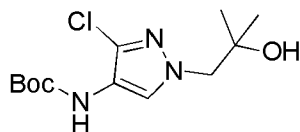
До розчину 3-хлор-1H-піразол-4-аміну (1 г, 8,51 ммоль) (який можна отримати, наприклад, слідуючи вказівкам PCT Int. Appl., WO2011048082), (Boc)₂O (2,043 г, 9,36 ммоль) у ТГФ (50 мл) і воді (5 мл) при 20°C додавали карбонат натрію (1,984 г, 18,72 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 20°C протягом 16 годин. Суміш гасили водою і потім розподіляли між етилацетатом (50 мл) і розчином NaHCO₃ (50 мл). Органічний шар упарювали у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки D9 (1,5 г, 6,89 ммоль, 81 % вихід) у вигляді жовтого масла.

PXMC: 218 [M+H]⁺. t_R=1,416 хв. (PXMC умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ: 10,78-11,60 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 6,29 (шир.с, 1H), 1,52 (с, 9H).

Опис D10

5 трет-бутил-(3-хлор-1-(2-гідроксі-2-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл)карбамат (D10)



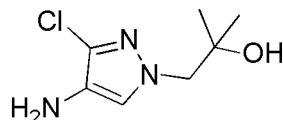
До розчину трет-бутил-(3-хлор-1H-піразол-4-іл)карбамату (який можна отримати відповідно до D9) (320 мг, 1,470 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали DBU (0,443 мл, 2,94 ммоль) і 2,2-диметилоксиран (318 мг, 4,41 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 20 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті і промивали 1H розчином HCl, водою і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM:CH₃OH=20:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D10 (260 мг, 0,610 ммоль, 41,5 % вихід).

PXMC: 290 [M+H]⁺. t_R=1,186 хв. (PXMC умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄): δ 7,79 (шир.с, 1H), 3,99 (с, 2H), 1,52 (с, 9H), 1,18 (с, 6H).

Опис D11

15 1-(4-аміно-3-хлор-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-ол (D11)



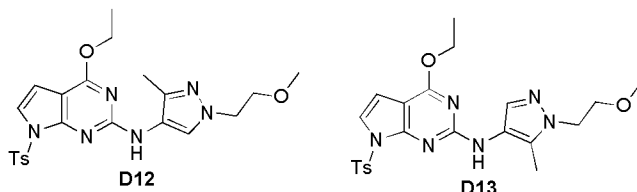
20 Розчин трет-бутил-(3-хлор-1-(2-гідроксі-2-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл)карбамату (який можна отримати відповідно до D10) (100 мг, 0,345 ммоль) і HCl (3 мл, 12,00 ммоль, 4M у діоксані) перемішували при 35°C протягом 12 годин. Розчинник випаровували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки D11 (50 мг, 0,264 ммоль, 76 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

25 PXMC: 190 [M+H]⁺. t_R=1,046 хв. (PXMC умова 2)

Опис D12 і D13

4-етоксі-N-(1-(2-метоксіетил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-амін (D12)

30 4-етоксі-N-(1-(2-метоксіетил)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-амін (D13)

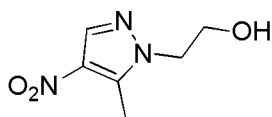


Розчин 2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідину (який можна отримати відповідно до D2) (318 мг, 2,047 ммоль), суміші 1-(2-метоксіетил)-3-метил-1H-піразол-4-аміну і 1-(2-метоксіетил)-5-метил-1H-піразол-4-аміну (318 мг, 2,047 ммоль) (яку можна отримати відповідно до міжнародної заявки РСТ 2012062783) дициклогексил(2'',4'',6''-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (148 мг, 0,256 ммоль), карбонату калію (471 мг, 3,41 ммоль) і PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (139 мг, 0,171 ммоль) в 1,4-діоксані (2,0 мл) і воді (0,2 мл) перемішували протягом ночі при 90°C. Потім суміш розбавляли водою (100 мл) і екстрагували етилацетатом (2×40 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили за допомогою Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=3:1) з отриманням суміші вказаних у заголовку сполук D12 і D13 (650 мг, 0,995 ммоль, 58,3 % вихід) у вигляді масла.

PXMC: 471 [M+H]⁺. t_R=1,76 хв. (PXMC умова 2)

Опис D14

45 2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-етанол (D14)



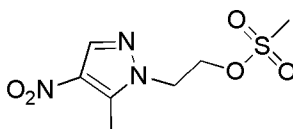
До розчину 3-метил-4-нітро-1H-піразолу (2,0 г, 15,74 ммоль) і 1,3-діоксолан-2-ону (6,93 г, 79 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) додавали гідроксид натрію (1,888 г, 47,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 15 годин. Суміш потім розбавляли водою (100 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки D14 (400 мг, 2,337 ммоль, 14,85 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 172 [M+H]⁺. t_R=1,130 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,11 (с, 1H), 4,17-4,26 (м, 2H), 3,99-4,13 (м, 2H), 2,77 (т, 1H), 2,68 (с, 3H).

Опис D15

2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)етил-метансульфонат (D15)

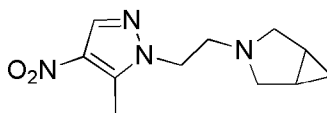


До розчину 2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-етанолу (який можна отримати відповідно до D14) (200 мг, 1,169 ммоль) і DIPEA (0,204 мл, 1,169 ммоль) у ТГФ (5 мл) додавали гіпохлористий метансульфоновий ангідрид (0,210 мл, 1,169 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Суміш розбавляли водним розчином NaHCO₃ (20 мл), екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D15 (300 мг, 0,951 ммоль, 81 % вихід) у вигляді масла.

РХМС: 250 [M+H]⁺. t_R=1,316 хв. (РХМС умова 2)

Опис D16

3-(2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-етил)-3-азабіцикло-[3,1,0]гексан (D16)



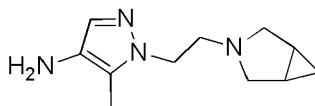
Розчин 2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)етил-метансульфонату (який можна отримати відповідно до D15) (288 мг, 1,155 ммоль), 3-азабіцикло[3.1.0]гексану (80 мг, 0,962 ммоль) і карбонату калію (399 мг, 2,89 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) перемішували протягом ночі при 80°C. Суміш концентрували й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D16 (150 мг, 0,552 ммоль, 57,4 % вихід) у вигляді масла.

РХМС: 237 [M+H]⁺. t_R=1,612 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,08 (с, 1H), 4,11 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,79-2,98 (м, 4H), 2,64 (с, 3H), 2,39 (д, J=7,8 Гц, 2H), 1,25-1,37 (м, 2H), 0,54 (кв., J=3,8 Гц, 1H), 0,33 (тд, J=7,7, 4,3 Гц, 1H)

Опис D17

1-(2-(3-азабіцикло-[3,1,0]-гексан-3-іл)етил)-5-метил-1H-піразол-4-амін (D17)

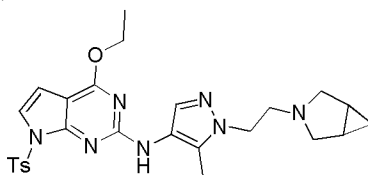


Розчин 3-(2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-етил)-3-азабіцикло-[3,1,0]гексану (який можна отримати відповідно до D16) (200 мг, 0,846 ммоль) і Pd/C (45,0 мг, 0,042 ммоль) у метанолі (20 мл) перемішували протягом ночі при 20°C в атмосфері водню. Суміш фільтрували і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (DCM:MeOH=10:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D17 (150мг, 0,727 ммоль, 86 % вихід) у вигляді масла.

РХМС: 151 [M+H]⁺. t_R=1,207 хв. (РХМС умова 2)

Опис D18

N-(1-(2-(3-азабіцкло-[3.1.0]-гексан-3-іл)етил)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (D18)

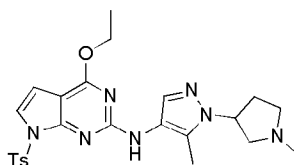


Розчин 2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідину (який можна отримати відповідно до D2) (200 мг, 0,568 ммоль), D17 (117 мг, 0,568 ммоль), PdCl₂(dppf) (46,4 мг, 0,057 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфін) (49,3 мг, 0,085 ммоль) і карбонату калію (157 мг, 1,137 ммоль) в 1,4-діоксані (2,0 мл) і воді (0,2 мл) перемішували протягом ночі при 90°C. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc (25 мл) і водою (20 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і упарювали. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:3) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D18 (100 мг, 0,165 ммоль, 29,0 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

PXMC: 522 [M+H]⁺. t_R=1,869 хв. (PXMC умова 2)

Опис D19

(±)-4-етоксі-N-(5-метил-1-(1-метил-піролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-амін(D19)

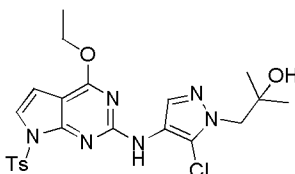


До розчину 5-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)-1H-піразол-4-аміну (237 мг, 1,313 ммоль), 2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідину (який можна отримати відповідно до D2) (420 мг, 1,194 ммоль) і (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс- (дифенілфосфін) (104 мг, 0,179 ммоль) в 1,4-діоксані (2,0 мл) і воді (0,2 мл) додавали карбонат калію (330 мг, 2,388 ммоль) і PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (97 мг, 0,119 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90°C. Суміш розбавляли водою (100 мл) та екстрагували етилацетатом (2×40 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили за допомогою Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (DCM:MeOH=3:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D19 (240 мг, 0,498 ммоль, 41,7 % вихід) у вигляді чорної твердої речовини.

PXMC: 495,7 [M+H]⁺. t_R=1,58 хв. (PXMC умова 2)

Опис D20

1-(5-хлор-4-((4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-ол (D20)



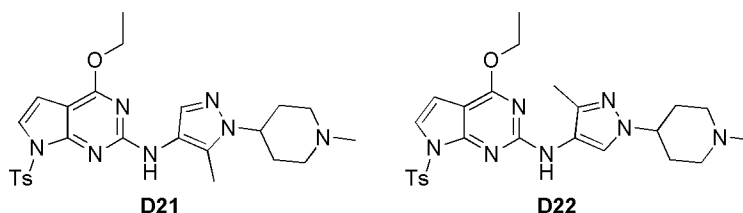
До розчину 2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідину (який можна отримати відповідно до D2) (224 мг, 0,638 ммоль), 1-(4-аміно-5-хлор-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-олу, (110 мг, 0,580 ммоль) (який можна отримати відповідно до міжнародної заявки РСТ WO2012062783) і (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл) біс(дифенілфосфін) у 1,4-діоксані (3 мл) і воді (0,300 мл) додавали PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (47,4 мг, 0,058 ммоль) і карбонат натрію (123 мг, 1,160 ммоль). Суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню при 90°C протягом 45 хв. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл ×3). Об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM:MeOH=20:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D20 (200 мг, 0,285 ммоль, 49,2 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

PXMC: 504,5 [M+H]⁺. t_R=1,614 хв. (PXMC умова 2)

Опис D21 і D22

4-етоксі-N-(5-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-амін (D21)

5 4-етоксі-N-(3-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-амін (D22)

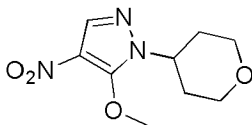


До розчину 2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідину (який можна отримати відповідно до D2) (362 мг, 1,029 ммоль), суміші 5-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-аміну і 3-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-аміну (200 мг, 1,029 ммоль), (яку можна отримати відповідно до міжнародної заявки РСТ WO 2012062783), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (89 мг, 0,154 ммоль) в 1,4-діоксані (2,0 мл) і воді (0,2 мл) додавали карбонат калію (285 мг, 2,059 ммоль) і PdCl₂(dppf) (84 мг, 0,103 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90°C протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc (25 мл) і водою (20 мл). Органічний шар промивали водою (20 мл), сушили над Na₂SO₄ і упарювали. Неочищену речовину очищали на системі Biotage з отриманням суміші вказаних у заголовку сполук D11 і D12 (130 мг, 0,140 ммоль, 13,63 % вихід) у вигляді жовтого масла.

PXMC: 510,1 [M+H]⁺. t_R=1,45 хв. (PXMC умова 2)

Опис D23

20 5-метоксі-4-нітро-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол(D23)

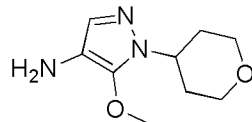


До розчину 5-хлор-4-нітро-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразолу (200 мг, 0,863 ммоль) (який можна отримати відповідно до міжнародної заявки РСТ WO2012062783) у DMF (3 мл) повільно додавали гідрид натрію (51,8 мг, 2,159 ммоль) в атмосфері азоту при 0°C. Суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв. Додавали метанол (41,5 мг, 1,295 ммоль) і суміш перемішували при 0°C ще протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили водним розчином NH₄Cl і упарювали. Неочищену речовину очищали на системі Biotage з отриманням вказаної в заголовку сполуки D23 (140 мг, 0,592 ммоль, 68,5 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

PXMC: 228 [M+H]⁺. t_R=1,503 хв. (PXMC умова 2)

Опис D24

30 5-метоксі-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-амін (D24)

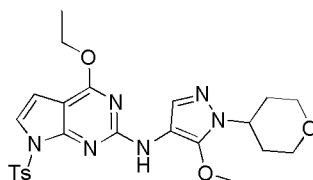


Розчин 5-метоксі-4-нітро-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразолу (який можна отримати відповідно до D23) (200 мг, 0,880 ммоль), гідрохлориду амонію (235 мг, 4,40 ммоль) і заліза (246 мг, 4,40 ммоль) у воді (2 мл) і етанолі (2,000 мл) перемішували протягом ночі при 70°C в атмосфері азоту. Суміш концентрували і залишок розчиняли в етанолі і фільтрували. Фільтрат упарювали з отриманням вказаної в заголовку сполуки D24 (160 мг, 0,811 ммоль, 92 % вихід) у вигляді коричневого масла, яке використовували на наступній стадії безпосередньо.

PXMC: 198 [M+H]⁺. t_R=0,896 хв. (PXMC умова 2)

Опис D25

40 4-етоксі-N-(5-метоксі-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-амін(D25)

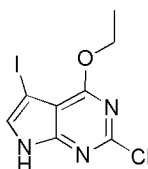


До розчину 2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7Н-піроло-[2,3-d]-піримідину (який можна отримати відповідно до D2) (241 мг, 0,686 ммоль), 5-метоксі-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-піразол-4-аміну (який можна отримати відповідно до D24) (123 мг, 0,624 ммоль) і дициклогексил-(2',4',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (44,6 мг, 0,094 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) і воді (0,300 мл) додавали PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (50,9 мг, 0,062 ммоль) і карбонат натрію (132 мг, 1,247 ммоль). Суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню при 90°C протягом 45 хв. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл ×3). Об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM: MeOH=20:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D25 (80 мг, 0,106 ммоль, 17,02 % вихід).

PXMC: 513 [M+H]⁺. t_R=1,961 хв. (PXMC умова 2)

Опис D26

2-хлор-4-етоксі-5-йод-7Н-піроло-[2,3-d]-піримідин (D26)



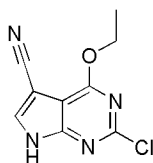
До розчину 2-хлор-4-етоксі-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D1)(500 мг, 2,53 ммоль) у DMF (5 мл) додавали NIS (683 мг, 3,04 ммоль) однією порцією. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш розбавляли водним розчином Na₂S₂O₃ і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D26 (800 мг, 2,473 ммоль, 98 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини.

PXMC: 324 [M+H]⁺. t_R=3,210 хв. (PXMC умова 1)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 7,59 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,51 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 1,40 (т, 3H).

Опис D27

2-хлор-4-етоксі-7Н-піроло-[2,3-d]піримідин-5-карбонітрил (D27)

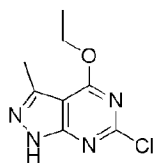


До розчину 2-хлор-4-етоксі-5-йод-7Н-піроло-[2,3-d]-піримідину (який можна отримати відповідно до D26) (610 мг, 1,886 ммоль) в DMA (5 мл) додавали ціанід міді (I) (507 мг, 5,66 ммоль). Реакційну суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 2 годин. Суміш розбавляли етилацетатом і промивали водою. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=3:2) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D27 (200 мг, 0,898 ммоль, 47,6 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

PXMC: 223 [M+H]⁺. t_R=2,777 хв. (PXMC умова 1)

Опис D28

6-хлор-4-етоксі-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин (D28)



До розчину етанолу (0,227 г, 4,93 ммоль) у ТГФ (60 мл) додавали гідрид натрію (0,591, 14,78 ммоль) на крижаній бані. Через 20 хвилин додавали 4,6-дихлор-3-метил-1H-піразоло-[3,4-d]-піримідин (1 г, 4,93 ммоль). Реакційну суміш поступово нагрівали до кімнатної температури і потім перемішували протягом ночі. Потім суміш розбавляли водою (20 мл), концентрували для

5

видалення розчинника і розбавляли етилацетатом (220 мл). Органічний шар промивали водою (60 мл ×2), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину

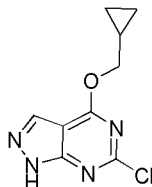
використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Вихід: 86 %.

PXMC: 213 [M+H]⁺. t_R=2,775 хв. (PXMC умова 1)

Опис D29

10

6-хлор-4-(циклопропілметоксі)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (D29)



До розчину циклопропілметанол (1,908 г, 26,5 ммоль) у ТГФ (200 мл) додавали гідрид натрію (3,17 г, 79 ммоль) на крижаній бані. Після перемішування протягом 30 хвилин додавали 4,6-дихлор-1H-піразоло-[3,4-d]-піримідин (5 г, 26,5 ммоль). Реакційну суміш поступово нагрівали до

15

кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Потім суміш розбавляли водою (80 мл), концентрували для видалення розчинника і розбавляли етилацетатом (220 мл). Органічний шар

промивали водою (80 мл ×2), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену

речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Вихід: 84 %.

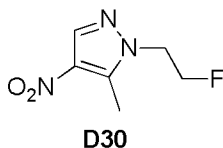
PXMC: 225 [M+H]⁺. t_R=2,918 хв. (PXMC умова 1)

20

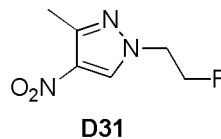
Опис D30 і D31

1-(2-фторетил)-5-метил-4-нітро-1H-піразол (D30)

1-(2-фторетил)-3-метил-4-нітро-1H-піразол (D31)



D30



D31

Розчин 5-метил-4-нітро-1H-піразолу (2,0 г, 15,74 ммоль), 1-бром-2-фторетану (2,197 г, 17,31 ммоль) і Cs₂CO₃ (10,25 г, 31,5 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл) перемішували протягом ночі при 60°C. Суміш фільтрували і розчин концентрували у вакуумі з отриманням суміші вказаних у заголовку сполук D30 (2,6 г, 6,01 ммоль, 38,2 % вихід) і D31 (2,6 г, 9,01 ммоль, 57,3 % вихід) у вигляді жовтого масла.

25

PXMC: 174 [M+H]⁺. t_R=1,161 хв. (PXMC умова 2)

30

Опис D32 і D33

1-(2-фторетил)-5-метил-1H-піразол-4-амін (D32)

1-(2-фторетил)-3-метил-1H-піразол-4-амін (D33)



D32



D33

Розчин суміші 1-(2-фторетил)-5-метил-4-нітро-1H-піразол (яку можна отримати відповідно до D30) і 1-(2-фторетил)-3-метил-4-нітро-1H-піразолу (який можна отримати відповідно до D31) (D30 і D31 разом, 1200 мг, 2,772 ммоль) і Pd/C (100 мг, 0,940 ммоль) у метанолі (20 мл) перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 2 годин. Неочищену речовину потім фільтрували і розчин концентрували з отриманням суміші вказаних у заголовку

35

сполук D32 (500 мг, 1,397 ммоль, 50 % вихід) і D33 (500 мг, 2,096 ммоль, 75 % вихід) у вигляді

40

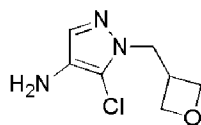
жовтого масла.

D32: PXMC: 144 [M+H]⁺. t_R=0,64 хв. (PXMC умова 1)

D33: PXMC: 144 [M+H]⁺. t_R=0,73 хв. (PXMC умова 1)

Опис D34

5-хлор-1-(оксетан-3-іл-метил)-1H-піразол-4-амін (D34)



Розчин 5-хлор-4-нітро-1-(оксетан-3-ілметил)-1Н-піразолу (290 мг, 1,333 ммоль) (який можна отримати відповідно до публікації патентної заявки США № 20130079321) і заліза (372 мг, 6,66 ммоль) в етанолі (2 мл) і воді (2,000 мл) перемішували при 80°C протягом 1 години. Суміш

5

фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки D34 (140 мг, 0,746 ммоль, 56,0 % вихід) у вигляді

твердої речовини.

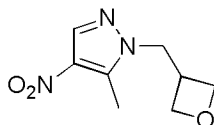
РХМС: 188 [M+H]⁺. t_R=0,76 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 7,07 (с, 1H), 4,54-4,70 (м, 2H), 4,38 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,25 (д, J=7,5 Гц, 2H), 3,90-4,08 (м, 2H), 3,33-3,37 (м, 1H).

10

Опис D35

5-метил-4-нітро-1-(оксетан-3-ілметил)-1Н-піразол (D35)



До розчину метилборонової кислоти (413 мг, 6,89 ммоль), 5-хлор-4-нітро-1-(оксетан-3-ілметил)-1Н-піразолу (500 мг, 2,298 ммоль) і карбонату натрію (731 мг, 6,89 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) і воді (0,400 мл) додавали продукт приєднання PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (188 мг, 0,230 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 75°C в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=5:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D35 (280

15

20

мг, 1,278 ммоль, 55,6 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

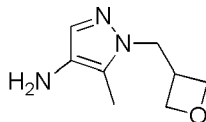
РХМС: 198 [M+H]⁺. t_R=1,421 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,06 (с, 1H), 4,79-4,91 (м, 2H), 4,52 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,39 (д, J=7,5 Гц, 2H), 3,42-3,62 (м, 1H), 2,59-2,73 (м, 3H).

Опис D36

5-метил-1-(оксетан-3-ілметил)-1Н-піразол-4-амін (D36)

25



Розчин 5-метил-4-нітро-1-(оксетан-3-ілметил)-1Н-піразолу (який можна отримати відповідно до D35) (260 мг, 1,319 ммоль) і заліза (368 мг, 6,59 ммоль) в етанолі (2 мл) і воді (2,000 мл) перемішували при 80°C протягом 1 години. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки D36 (275 мг, 0,822 ммоль, 62,4 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

30

РХМС: 168 [M+H]⁺. t_R=0,32 хв. (РХМС умова 2)

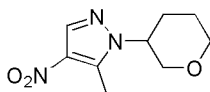
¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 7,65 (с, 1H), 5,23 (шир.с, 1H), 4,71 (шир.с, 2H), 4,43 (ddd, J=11,2, 8,3, 2,8 Гц, 2H), 4,15-4,25 (м, 2H), 3,55 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,25 (с, 3H).

35

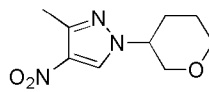
Опис D37 і D38

(±)-5-метил-4-нітро-1-(тетрагідро-2Н-піран-3-іл)-1Н-піразол (D37)

(±)-3-метил-4-нітро-1-(тетрагідро-2Н-піран-3-іл)-1Н-піразол (D38)



D37



D38

До розчину 5-метил-4-нітро-1Н-піразолу (1,5 г, 11,80 ммоль) і тетрагідро-2Н-піран-3-ілметансульфонату (3,19 г, 17,70 ммоль) у DMF (15 мл) додавали карбонат калію (2,447 г, 17,70 ммоль) і перемішували протягом ночі при 90 °С. Суміш розбавляли водою та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар концентрували у вакуумі й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=2: 1) і додатково очищали препаративною ВЕРХ з

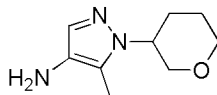
40

отриманням суміші вказаних у заголовку сполук D37 і D38 (500 мг, 50 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

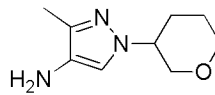
РХМС: 212 $[M+H]^+$. $t_R=1,266$ хв. (РХМС умова 2)

Опис D39 і D40

- 5 (±)-5-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-1H-піразол-4-амін (D39)
(±)-3-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-1H-піразол-4-амін (D40)



D39



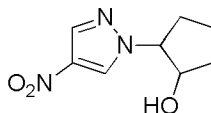
D40

Розчин суміші (±)-5-метил-4-нітро-1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-1H-піразолу (який можна отримати відповідно до D37) і (±)-3-метил-4-нітро-1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-1H-піразолу (який можна отримати відповідно до D38) (D37 і D38 разом, 450мг, 2,131 ммоль) і заліза (595 мг, 10,65 ммоль) в етанолі (2 мл) і воді (2,000 мл) перемішували при 80°C близько 1 години. Суміш фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:1) з отриманням суміші вказаних у заголовку сполук D39 і D40 (150 мг, 0,828 ммоль, 38,8 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС: 182 $[M+H]^+$. $t_R=0,98$ хв. (РХМС умова 2)

Опис D41

(±)-транс-2-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклопентанол (D41)



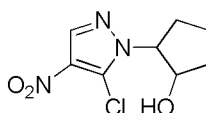
Розчин 4-нітро-1H-піразолу (5,0 г, 44,2 ммоль), 6-оксабіцикло-[3.1.0]-гексану (4,46 г, 53,1 ммоль) (який можна отримати відповідно до Tetrahedron, 64(39), 9253-9257; 2008) і Cs_2CO_3 (18,73 г, 57,5 ммоль) у DMF (40 мл) нагрівали протягом ночі при 80°C. Суміш додавали у воду (300 мл), екстрагували за допомогою EA. Органічний шар концентрували та очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=2:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D41 (7,0 г, 33,4 ммоль, 75 % вихід) у вигляді масла.

РХМС: 198 $[M+H]^+$. $t_R=1,118$ хв. (РХМС умова 2)

^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,21 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 4,32-4,48 (м, 2H), 2,73 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 2,30-2,42 (м, 1H), 2,07-2,25 (м, 2H), 1,86-2,00 (м, 2H), 1,71-1,83 (м, 1H).

Опис D42

(±)-транс-2-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклопентанол (D42)



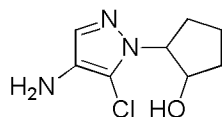
До розчину (±)-транс-2-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклопентанолу (який можна отримати відповідно до D41) (3,5 г, 17,75 ммоль) у безводному ТГФ (100 мл) при перемішуванні в атмосфері азоту при -78°C додавали розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (53,2 мл, 53,2 ммоль) у ТГФ по краплях протягом 15 хвилин. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин. Додавали розчин перхлоретану (10,50 г, 44,4 ммоль) у ТГФ (100 мл) і суміш перемішували протягом 3 годин при -78°C в атмосфері азоту. Суміш гасили водним розчином NH_4Cl та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар концентрували й очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D42 (1,3 г, 5,61 ммоль, 31,6 % вихід) у вигляді масла.

РХМС: 232 $[M+H]^+$. $t_R=1,258$ хв. (РХМС умова 2)

^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,20 (с, 1H), 4,60-4,73 (м, 2H), 2,14-2,37 (м, 2H), 1,91-2,08 (м, 3H), 1,70-1,82 (м, 1H).

Опис D43

(±)-транс-2-(4-аміно-5-хлор-1H-піразол-1-іл)циклопентанол (D43)

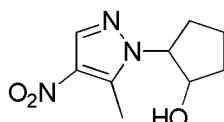


Суміш (±)-транс-2-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклопентанолу (який можна отримати відповідно до D42) (500 мг, 2,159 ммоль) і заліза (1205 мг, 21,59 ммоль) в етанолі (40 мл) і воді (40,0 мл) перемішували протягом ночі при 20°C. Суміш фільтрували і концентрували.
 5 Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (DCM: MeOH=10:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D43 (350 мг, 1,649 ммоль, 76 % вихід) у вигляді масла.

PXMC: 202 [M+H]⁺. t_R=0,944 хв. (PXMC умова 2)

Опис D44

(±)-транс-2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклопентанол (D44)



10

До суміші (±)-транс-2-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклопентанолу (який можна отримати відповідно до D42) (700 мг, 3,02 ммоль), метилборонової кислоти (543 мг, 9,07 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) і воді (2,000 мл) додавали PdCl₂(dppf) (111 мг, 0,151 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при 75°C в атмосфері азоту. Суміш концентрували й очищали хроматографією на силікагелі (PE: EA=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D44 (400 мг, 1,515 ммоль, 50,1 % вихід) у вигляді масла.

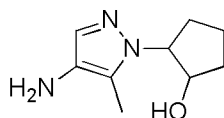
PXMC: 212 [M+H]⁺. t_R=1,265 хв. (PXMC умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,10 (с, 1H), 4,56-4,68 (м, 1H), 4,32-4,46 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,08-2,24 (м, 3H), 1,86-1,98 (м, 2H), 1,68-1,82 (м, 1H).

15

Опис D45

(±)-транс-2-(4-аміно-5-метил-1H-піразол-1-іл)циклопентанол (D45)



20

Розчин (±)-транс-2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклопентанолу (який можна отримати відповідно до D44) (400 мг, 1,894 ммоль) і Pd/C (101 мг, 0,095 ммоль) у метанолі (20 мл) перемішували протягом ночі при 20°C в атмосфері водню. Суміш фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (DCM:MeOH=10:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D45 (300 мг, 1,407 ммоль, 74,3 % вихід) у вигляді масла.

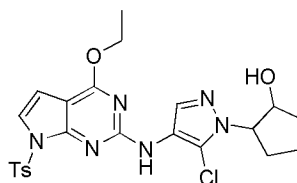
25

PXMC: 182 [M+H]⁺. t_R=1,057 хв. (PXMC умова 2)

Опис D46

(±)-транс-2-(5-хлор-4-((4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)циклопентанол (D46)

30



До розчину 2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідину (який можна отримати відповідно до D2) (600 мг, 1,705 ммоль) (±)-транс-2-(4-аміно-5-хлор-1H-піразол-1-іл)циклопентанолу (який можна отримати відповідно до D43) (344 мг, 1,705 ммоль) і (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (148 мг, 0,256 ммоль) в 1,4-діоксані (2,0 мл) і воді (0,2 мл) додавали карбонат калію (471 мг, 3,41 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (139 мг, 0,171 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90°C. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc (25 мл) і водою (20 мл). Органічний шар промивали водою (20 мл), сушили над Na₂SO₄ і упарювали у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою

35

40

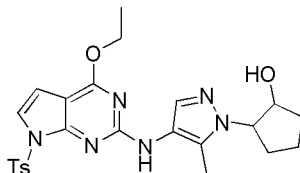
хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:3) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D46 (350 мг, 0,555 ммоль, 32,5 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 517 [M+H]⁺. t_R=1,820 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,36 (шир.с, 1H), 7,97 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,23-7,32 (м, 5H), 6,46-6,57 (м, 1H), 4,72 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,54-4,62 (м, 1H), 4,49 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,15 (кв., J=7,3 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,30-2,37 (м, 1H), 2,18-2,27 (м, 1H), 2,08-2,15 (м, 1H), 1,90-1,99 (м, 2H), 1,72-1,83 (м, 1H), 1,43 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Опис D47

(±)-транс-2-(4-((4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)циклопентанол (D47)



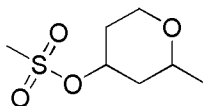
До розчину 2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідину (який можна отримати відповідно до D2) (500 мг, 1,421 ммоль) (±)-транс-2-(4-аміно-5-метил-1H-піразол-1-іл)циклопентанолу (який можна отримати відповідно до D45) (300 мг, 1,655 ммоль) і (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (123 мг, 0,213 ммоль) в 1,4-діоксані (2,0 мл) і воді (0,2 мл) додавали карбонат калію (393 мг, 2,84 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (116 мг, 0,142 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90°C. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc (25 мл) і водою (20 мл). Органічний шар промивали водою (20 мл), сушили над Na₂SO₄ і упарювали у вакуумі. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:3) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D47 (250 мг, 0,337 ммоль, 23,73 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 497 [M+H]⁺. t_R=1,547 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,70-7,80 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,13-7,25 (м, 4H), 6,42 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,22 (шир.с, 1H), 4,59-4,70 (м, 1H), 4,38-4,47 (м, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,13-2,28 (м, 3H), 1,82-1,98 (м, 2H), 1,74 (дкв., J=12,8, 8,2 Гц, 1H), 1,38 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Опис D48

(±)-2-метил-тетрагідро-2H-піран-4-іл-метансульфонат (D48)

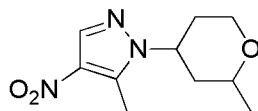


До розчину 2-метилтетрагідро-2H-піран-4-олу (1 г, 8,61 ммоль) і DIPEA (2,255 мл, 12,91 ммоль) в DCM (10 мл) при перемішуванні при 0°C додавали розчин метансульфонілхлориду (0,356 мл, 10,33 ммоль) в DCM (2 мл) по краплях. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали насичений розчин NaHCO₃ і суміш екстрагували за допомогою DCM (10 мл ×3). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі з отриманням D48 (1,1 г, 5,66 ммоль, 65,8 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 4,70-4,87 (м, 1H), 4,04 (ддд, J=12,0, 4,9, 1,6 Гц, 1H), 3,31-3,52 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,01-2,20 (м, 2H), 1,73-1,87 (м, 1H), 1,44-1,57 (м, 1H), 1,20-1,26 (м, 3H).

Опис D49

(±)-5-метил-1-(2-метил-тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4-нітро-1H-піразол (D49)

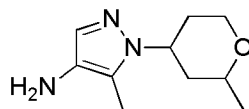


Розчин 5-метил-4-нітро-1H-піразолу (3,04 г, 23,89 ммоль) (±)-2-метил-тетрагідро-2H-піран-4-іл-метансульфонату (який можна отримати відповідно до D48) (5,8 г, 29,9 ммоль) і Cs₂CO₃ (9,73 г, 29,9 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) перемішували протягом ночі при 80°C. Суміш фільтрували і розчин упарювали. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки D49 (870 мг, 3,86 ммоль, 16,1 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

РХМС: 226 [M+H]⁺. t_R=1,52 хв. (РХМС умова 2)

Опис D50

(±)-5-метил-1-(2-метил-тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-піразол-4-амін (D50)



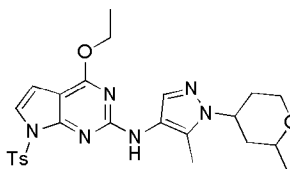
Розчин (±)-5-метил-1-(2-метил-тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-нітро-1Н-піразолу (який можна отримати відповідно до D49) (220 мг, 0,977 ммоль) і заліза (545 мг, 9,77 ммоль) в етанолі (4 мл) і воді (4,00 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш фільтрували і розчин концентрували. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (DCM: MeOH=10:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D50 (200 мг, 0,727 ммоль, 74,5 % вихід) у вигляді чорного масла.

РХМС: 196 [M+H]⁺. t_R=1,16 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,15 (с, 1H), 4,43 (м, J=4,5 Гц, 1H), 4,20-4,30 (м, J=9,3, 6,3, 6,3, 6,3, 3,0 Гц, 1H), 4,11 (тд, J=10,9, 3,0 Гц, 2H), 3,76-3,89 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,98-2,09 (м, 2H), 1,88-1,97 (м, 1H), 1,74 (дт, J=9,2, 4,7 Гц, 1H), 1,20 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Опис D51

(±)-4-етоксі-N-(5-метил-1-(2-метил-тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-7-тозил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (D51)



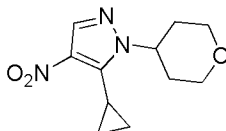
До розчину 2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7Н-піроло-[2,3-d]-піримідину (який можна отримати відповідно до D2) (541 мг, 1,536 ммоль) (±)-5-метил-1-(2-метил-тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-піразол-4-аміну (який можна отримати відповідно до D50) (200 мг, 1,024 ммоль) і (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (73,2 мг, 0,154 ммоль) в 1,4-діоксані (2,0 мл) і воді (0,2 мл) додавали карбонат калію (283 мг, 2,049 ммоль) і PdCl₂(dppf) (84 мг, 0,102 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90°C. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc (100 мл) і водою (80 мл). Органічний шар промивали водою (80 мл), сушили над Na₂SO₄ і упарювали у вакуумі. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=3:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D51 (300 мг, 0,382 ммоль, 37,3 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 511 [M+H]⁺. t_R=1,62 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,70-7,86 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,12-7,21 (м, 3H), 6,42 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,62 (т, J=4,4 Гц, 1H), 4,43 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,27-4,37 (м, 1H), 4,16-4,26 (м, 1H), 3,88 (дт, J=11,5, 4,4 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,14-2,23 (м, 1H), 2,11 (дт, J=8,7, 4,5 Гц, 2H), 1,82 (ддд, J=13,9, 9,0, 5,0 Гц, 1H), 1,38 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,19 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Опис D52

5-циклопропіл-4-нітро-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-піразол (D52)

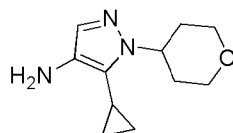


До розчину циклопропілборонової кислоти (556 мг, 6,48 ммоль), 5-хлор-4-нітро-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-піразолу (500 мг, 2,159 ммоль) і карбонату натрію (458 мг, 4,32 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) і воді (0,300 мл) додавали PdCl₂(pddf) (176 мг, 0,216 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 3 годин в атмосфері азоту. Розчинник випаровували і неочищену речовину очищали на системі Biotage з отриманням вказаної у заголовку сполуки D52 (300 мг, 1,151 ммоль, 53,3 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 328 [M+H]⁺. t_R=1,304 хв. (РХМС умова 2)

Опис D53

5-циклопропіл-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-піразол-4-амін (D53)

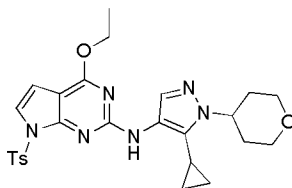


Розчин 5-циклопропіл-4-нітро-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразолу (який можна отримати відповідно до D52) (200 мг, 0,843 ммоль), гідрохлориду амонію (225 мг, 4,21 ммоль) і заліза (235 мг, 4,21 ммоль) у воді (2 мл) і етанолі (2,000 мл) перемішували при 70°C в атмосфері азоту протягом ночі. Розчинник випаровували і неочищену речовину розчиняли в етанолі і фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D53 (150 мг, 0,651 ммоль, 77 % вихід) у вигляді коричневого масла.

РХМС: 208 [M+H]⁺. t_R=0,995 хв. (РХМС умова 2)

Опис D54

N-(5-циклопропіл-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-амін (D54)

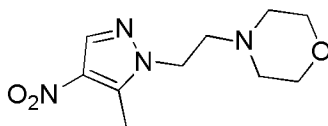


Розчин 2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідину (який можна отримати відповідно до D2) (18,67 мг, 0,053 ммоль), 5-циклопропіл-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-аміну (який можна отримати відповідно до D53) (10 мг, 0,048 ммоль), карбонату натрію (10,23 мг, 0,096 ммоль), PdCl₂(pddf)-CH₂Cl₂ (3,94 мг, 4,82 мкмоль) і (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (3,45 мг, 7,24 мкмоль) в 1,4-діоксані (3 мл) і воді (0,300 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 45 хвилин. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл ×3). Об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (DCM:MeOH=20:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D54 (18 мг, 0,024 ммоль, 50,0 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 523 [M+H]⁺. t_R=1,834 хв. (РХМС умова 2)

Опис D55

4-(2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)етил)-морфолін (D55)



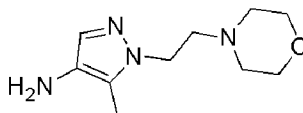
Розчин 2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)етил-метансульфонату (який можна отримати відповідно до D15) (200 мг, 0,802 ммоль), морфоліну (80 мг, 0,918 ммоль) і карбонату калію (381 мг, 2,75 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) перемішували протягом ночі при 80°C. Суміш концентрували й очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D55 (150мг, 0,312 ммоль, 34,0 % вихід) у вигляді масла.

РХМС: 241 [M+H]⁺. t_R=1,120 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,10 (с, 1H), 4,16-4,24 (м, 2H), 3,62-3,74 (м, 4H), 2,80 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,44-2,52 (м, 4H).

Опис D56

5-метил-1-(2-морфоліноетил)-1H-піразол-4-амін (D56)

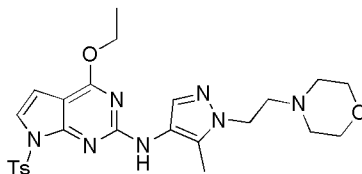


Розчин 4-(2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)етил)-морфоліну (який можна отримати відповідно до D55) (150мг, 0,624 ммоль) і Pd/C (33,2 мг, 0,031 ммоль) у метанолі (5 мл) перемішували протягом ночі при 20°C в атмосфері водню. Суміш фільтрували і розчин концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D56 (100 мг, 0,476 ммоль, 76 % вихід) у вигляді масла.

PXMC: 211 [M+H]⁺. t_R=1,008 хв. (PXMC умова 2)

Опис D57

4-етоксі-N-(5-метил-1-(2-морфоліноетил)-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (D57)



5

До розчину 2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D2) (150 мг, 0,426 ммоль), 5-метил-1-(2-морфоліноетил)-1H-піразол-4-аміну (який можна отримати відповідно до D56) (100 мг, 0,476 ммоль) і (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (37,0 мг, 0,064 ммоль) в 1,4-діоксані (2,0 мл) і воді (0,2 мл) додавали карбонат калію (118 мг, 0,853 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (34,8 мг, 0,043 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90°C. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc (25 мл) і водою (20 мл). Органічний шар промивали водою (20 мл), сушили над Na₂SO₄ і упарювали у вакуумі, потім очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D57 (70 мг, 0,109 ммоль, 25,6 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

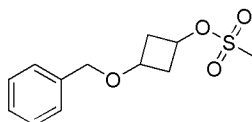
10

15

PXMC: 525 [M+H]⁺. t_R=1,743 хв. (PXMC умова 2)

Опис D58

3-бензилокси-циклобутилметансульфонат (D58)



20

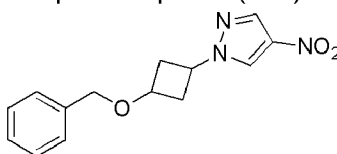
Розчин DIPEA (5,33 мл, 30,5 ммоль) і 3-(бензилокси)циклобутанолу (3,63 г, 20,34 ммоль) в DCM (10 мл) охолоджували до 0°C і додавали метансульфонілхлорид (2,33 г, 20,34 ммоль). Суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш потім розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл) і промивали водним розчином NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D58 (3,3 г, 12,87 ммоль, 63,3 % вихід) у вигляді безбарвного масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення

25

PXMC: 257 [M+H]⁺. t_R=1,460 хв. (PXMC умова 2)

Опис D59

1-(3-(бензилокси)-циклобутил)-4-нітро-1H-піразол (D59)



30

До розчину 4-нітро-1H-піразолу (765 мг, 6,77 ммоль) і 3-бензилокси-циклобутилметансульфонату (який можна отримати відповідно до D58) (2601 мг, 10,15 ммоль) у DMF (15 мл) додавали карбонат калію (1403 мг, 10,15 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при 90°C. Реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc і органічний шар концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=5:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D59 (1,4 г, 5,12 ммоль, 76 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

35

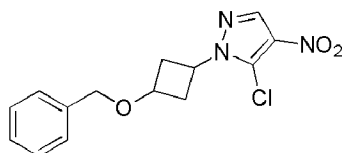
PXMC: 274 [M+H]⁺. t_R=1,499 хв. (PXMC умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 8,98 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,25-7,44 (м, 5H), 5,01-5,18 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,30-4,40 (м, 1H), 2,64-2,75 (м, 2H), 2,48-2,61 (м, 2H).

40

Опис D60

1-(3-(бензилокси)циклобутил)-5-хлор-4-нітро-1H-піразол (D60)



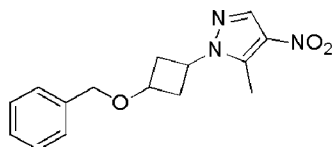
До розчину 1-(3-(бензилокси)-циклобутил)-4-нітро-1H-піразолу (який можна отримати відповідно до D59) (1,4 г, 5,12 ммоль) у безводному ТГФ (10 мл) при перемішуванні в атмосфері азоту при -70°C додавали розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (3,43 г, 20,49 ммоль) у ТГФ (10 мл) протягом 15 хвилин. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хв. Додавали розчин перхлоретану (3,64 г, 15,37 ммоль) у ТГФ (10 мл) і суміш перемішували при -78°C в атмосфері азоту протягом 2 годин. Суміш гасили водним розчином NH₄Cl та екстрагували за допомогою EtOAc (2×100 мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили за допомогою Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=10:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D60 (700 мг, 2,275 ммоль, 44,4 % вихід) у вигляді масла.

PXMC: 308 [M+H]⁺. t_R=1,79 хв. (PXMC умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 8,53 (с, 1H), 7,25-7,40 (м, 5H), 5,09-5,25 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,32-4,41 (м, 1H), 2,65-2,77 (м, 2H), 2,54-2,65 (м, 2H).

Опис D61

1-(3-(бензилокси)-циклобутил)-5-метил-4-нітро-1H-піразол (D61)

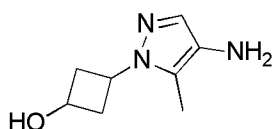


До розчину метилборонової кислоти (233 мг, 3,90 ммоль), 1-(3-(бензилокси) циклобутил)-5-хлор-4-нітро-1H-піразолу (який можна отримати відповідно до D60) (400 мг, 1,300 ммоль) і карбонату натрію (413 мг, 3,90 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) і воді (0,300 мл) додавали продукт приєднання PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (106 мг, 0,130 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 75°C в атмосфері азоту. Суміш потім концентрували і неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=10:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D61 (130 мг, 27,8 %).

PXMC: 288 [M+H]⁺. t_R=1,549 хв. (PXMC умова 2)

Опис D62

3-(4-аміно-5-метил-1H-піразол-1-іл)циклобутанол (D62)

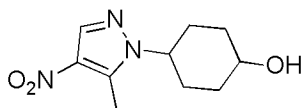


Розчин 1-(3-(бензилокси)-циклобутил)-5-метил-4-нітро-1H-піразолу (який можна отримати відповідно до D61) (200 мг, 0,696 ммоль) і Pd/C (50 мг, 0,047 ммоль) у метанолі (20 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки D62 (100 мг, 0,598 ммоль, 86 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

PXMC: 168 [M+H]⁺. t_R=0,693 хв. (PXMC умова 2)

Опис D63

(±)-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклогексанол (D63)



Розчин 5-метил-4-нітро-1H-піразолу (2,053 г, 16,16 ммоль), циклогексан-1,4-діїлдиметансульфонату (5,5 г, 20,20 ммоль) і Cs₂CO₃ (6,58 г, 20,20 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) нагрівали при 90°C протягом 40 годин. Суміш концентрували й очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=10:1) з отриманням неочищеного продукту (1,1 г, 2,502 ммоль, 12,39 % вихід),

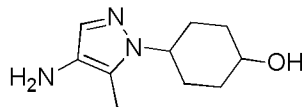
який додатково очищали препаративною ВЕРХ, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (180 мг, 0,757 ммоль) у вигляді безбарвного масла.

РХМС: 226 [M+H]⁺. t_R=1,02 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): 8,18 (с, 1H), 4,69-4,93 (м, 1H), 4,05-4,09 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,33-2,49 (м, 1H), 2,07-2,20 (м, 4H), 1,97-2,01 (м, 2H), 1,87-1,93 (м, 1H).

Опис D64

(±)-4-(4-аміно-5-метил-1H-піразол-1-іл)циклогексанол (D64)

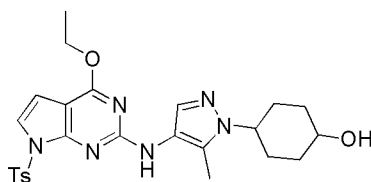


Розчин D63 (170 мг, 0,755 ммоль) і заліза (421 мг, 7,55 ммоль) в етанолі (6 мл) і воді (6,00 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш фільтрували і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D64 (160 мг, 0,492 ммоль, 65,1 % вихід) у вигляді чорного масла.

РХМС: 196 [M+H]⁺. t_R=1,03 хв. (РХМС умова 2)

Опис D65

(±)-4-(4-((4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)циклогексанол (D65)

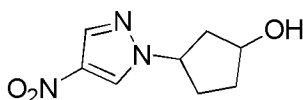


До розчину 2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідину (який можна отримати відповідно до D2) (432 мг, 1,229 ммоль) (±)-4-(4-аміно-5-метил-1H-піразол-1-іл)циклогексанолу (який можна отримати відповідно до D64) (160 мг, 0,819 ммоль) і дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (58,6 мг, 0,123 ммоль) в 1,4-діоксані (2,0 мл) і воді (0,2 мл) додавали карбонат калію (226 мг, 1,639 ммоль) і PdCl₂(pddf) (66,9 мг, 0,082 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90°C. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc (25 мл) і водою (20 мл). Органічний шар промивали водою (20 мл), сушили над Na₂SO₄ і упарювали у вакуумі, потім очищали хроматографією на силікагелі (DCM:MeOH=20:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D65 (100 мг, 0,143 ммоль, 17,45 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС: 511 [M+H]⁺. t_R=1,93 хв. (РХМС умова 2)

Опис D66

(±)-3-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклопентанол (D66)

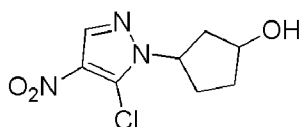


Розчин 4-нітро-1H-піразолу (1,3 г, 11,50 ммоль), 3-гідроксициклопентилметансульфонату (3 г, 16,65 ммоль) і Cs₂CO₃ (7,49 г, 22,99 ммоль) у DMF (20 мл) перемішували при 90°C протягом 4 годин. Суміш розбавляли водою та екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили за допомогою Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D66 (1,3 г, 5,80 ммоль, 50,5 % вихід) у вигляді масла.

РХМС: 198 [M+H]⁺. t_R=1,39 хв. (РХМС умова 2)

Опис D67

(±)-3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-циклопентанол (D67)

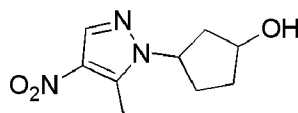


До розчину ($\pm$)-3-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклопентанолу (який можна отримати відповідно до D66) (1,3 г, 6,59 ммоль) у безводному ТГФ (20 мл) при перемішуванні в атмосфері азоту при -70°C додавали розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (19,78 мл, 19,78 ммоль, 1М у ТГФ) по краплях протягом 15 хвилин. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин. Додавали розчин перхлоретану (3,12 г, 13,19 ммоль) у ТГФ (20 мл) і суміш перемішували протягом 2 годин при -78°C в атмосфері азоту. Суміш гасили водним розчином NH_4Cl . Потім суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2×100 мл), промивали насиченим сольовим розчином, сушили за допомогою Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=5:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D67 (1,1 г, 4,23 ммоль, 64,1 % вихід) у вигляді масла.

PXMC: 232 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,56$ хв. (PXMC умова 2)

Опис D68

($\pm$)-3-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклопентанол (D68)



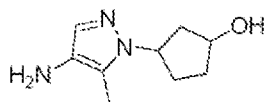
До розчину метилборонової кислоти (0,775 г, 12,95 ммоль) ($\pm$)-3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-циклопентанолу (який можна отримати відповідно до D67) (1 г, 4,32 ммоль) і карбонату натрію (1,373 г, 12,95 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) і воді (4,00 мл) додавали продукт приєднання $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,353 г, 0,432 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90°C. Потім додавали воду (100 мл) і потім екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Об'єднану органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили за допомогою Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=3:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D68 (500 мг, 2,367 ммоль, 54,8 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

PXMC: 212 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,12$ хв. (PXMC умова 2)

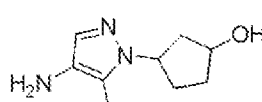
Опис D69 і D70

($\pm$)-транс-3-(4-аміно-5-метил-1H-піразол-1-іл)циклопентанол (D69)

($\pm$)-цис-3-(4-аміно-5-метил-1H-піразол-1-іл)циклопентанол (D70)



D69 транс-ізомер



D70 цис-ізомер

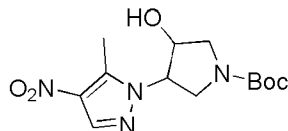
Розчин ($\pm$)-3-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклопентанолу (який можна отримати відповідно до D68) (500 мг, 2,367 ммоль) і Pd/C (650 мг, 6,11 ммоль) у метанолі (20 мл) перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш потім фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=3:1) з отриманням вказаних у заголовку сполук D69 (50 мг, 0,276 ммоль, 11,65 % вихід) і D70 (270 мг, 1,490 ммоль, 62,9 % вихід) у вигляді білих твердих речовин.

D69: PXMC: 182 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=0,82$ хв. (PXMC умова 2)

D70: PXMC: 182 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,03$ хв. (PXMC умова 2)

Опис D71

($\pm$)-трет-бутил 3-гідроксі-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піролідін-1-карбоксилат (D71)

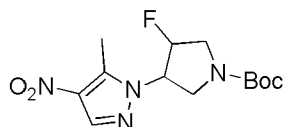


Розчин 5-метил-4-нітро-1H-піразолу (5,0 г, 39,3 ммоль), трет-бутил 6-окса-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-3-карбоксилату (8,74 г, 47,2 ммоль) (який можна отримати відповідно до публікації патентної заявки США № 20070037853) і Cs_2CO_3 (16,66 г, 51,1 ммоль) у DMF (20 мл) нагрівали до 80°C протягом ночі. Суміш додавали у воду (300 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc . Органічний шар концентрували й очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=2:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (5,0 г, 11,21 ммоль, 28,5 % вихід) у вигляді масла.

PXMC: 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,543$ хв. (PXMC умова 2)

Опис D72

(±)-трет-бутил 3-фтор-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піролідин-1-карбоксилат (D72)



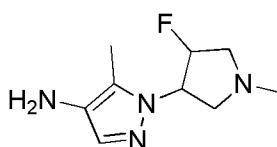
До розчину DAST (7,61 мл, 57,6 ммоль) в DCM (30 мл) додавали розчин (±)-трет-бутил 3-гідроксі-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піролідин-1-карбоксилату (який можна отримати відповідно до D71) (6,0 г, 19,21 ммоль) в DCM (200 мл) при 0°C. Суміш потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 4 годин. Суміш розбавляли 10 % розчином NaHCO₃ і екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар промивали 10 % розчином NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=4:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D72 (500

мг, 1,432 ммоль, 7,45 % вихід) у вигляді масла.

PXMC: 315 [M+H]⁺. t_R=1,683 хв. (PXMC умова 2)

Опис D73

(±)-1-(4-фтор-1-метилпіролідин-3-іл)-5-метил-1H-піразол-4-амін (D73)

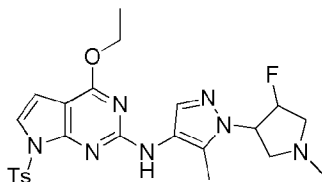


Розчин LiAlH₄ (72,5 мг, 1,909 ммоль, 1M у ТГФ) і (±)-трет-бутил 3-фтор-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піролідин-1-карбоксилату (який можна отримати відповідно до D72) (200 мг, 0,636 ммоль) у ТГФ (5 мл) перемішували протягом ночі при 60°C протягом ночі в атмосфері азоту. Суміш гасили водою, концентрували й очищали хроматографією на силікагелі (EA:MeOH=20:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D73 (100 мг, 0,444 ммоль, 69,8 % вихід).

PXMC: 199 [M+H]⁺. t_R=1,093 хв. (PXMC умова 2)

Опис D74

(±)-4-етоксі-N-(1-(4-фтор-1-метилпіролідин-3-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (D74)

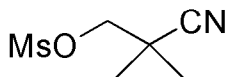


Розчин 2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідину (який можна отримати відповідно до D2) (150 мг, 0,426 ммоль) (±)-1-(4-фтор-1-метилпіролідин-3-іл)-5-метил-1H-піразол-4-аміну (який можна отримати відповідно до D73) (90 мг, 0,454 ммоль), карбонату калію (118 мг, 0,853 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (37,0 мг, 0,064 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (34,8 мг, 0,043 ммоль) в 1,4-діоксані (2,0 мл) і воді (0,2 мл) перемішували при 90°C протягом 6 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc (25 мл) і водою (20 мл). Органічний шар промивали водою (20 мл), сушили над Na₂SO₄ і упарювали у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:3) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D74 (70 мг, 0,061 ммоль, 14,39 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

PXMC: 514 [M+H]⁺. t_R=1,595 хв. (PXMC умова 2)

Опис D75

2-ціано-2-метилпропілметансульфонат (D75)

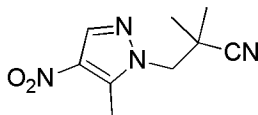


До розчину 3-гідроксі-2,2-диметилпропаннітрилу (1,3 г, 13,11 ммоль) і DIPEA (2,290 мл, 13,11 ммоль) при 0°C в ТГФ (50 мл) додавали гіпохлористий метансульфоновий ангідрид (2,358 мл, 13,11 ммоль) і суміш потім перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водним розчином NaHCO_3 (20 мл), екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D75 (2,0 г, 10,16 ммоль, 77 % вихід) у вигляді масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 4,13 (с, 2H), 3,13 (с, 3H), 1,45 (с, 6H).

Опис D76

2,2-диметил-3-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропаннітрил (D76)



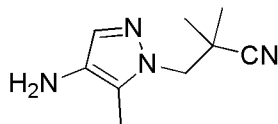
Розчин 5-метил-4-нітро-1H-піразолу (1,2 г, 9,44 ммоль) і 2-ціано-2-метилпропілметансульфонату (який можна отримати відповідно до D75) (1,8 г, 10,16 ммоль) і K_2CO_3 (3,91 г, 28,3 ммоль) у DMF (20 мл) перемішували протягом ночі при 80°C. Суміш концентрували й очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки D76 (230 мг, 1,005 ммоль, 10,65 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

ПХМС: 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,465$ хв. (ПХМС умова 2)

^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 8,33 (с, 1H), 4,40 (с, 2H), 2,68 (с, 3H), 1,38 (с, 6H).

Опис D77

3-(4-аміно-5-метил-1H-піразол-1-іл)-2,2-диметилпропаннітрил (D77)



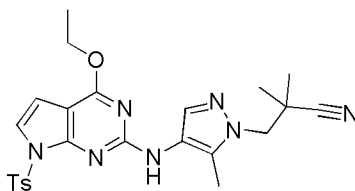
Розчин 2,2-диметил-3-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропаннітрилу (який можна отримати відповідно до D76) (150 мг, 0,720 ммоль) і заліза (402 мг, 7,20 ммоль) в етанолі (4 мл) і воді (4,00 мл) перемішували протягом ночі при 20°C. Суміш концентрували й очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=3:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D77 (100 мг, 0,561 ммоль, 78 % вихід) у вигляді масла.

ПХМС: 179 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=0,934$ хв. (ПХМС умова 2)

^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 6,96 (с, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,63 (шир.с, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,31 (с, 6H).

Опис D78

3-(4-((4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)-2,2-диметилпропаннітрил (D78)



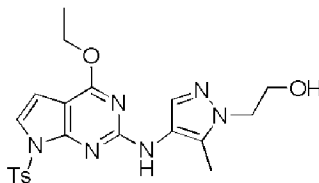
До розчину 2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідину (який можна отримати відповідно до D2) (150 мг, 0,426 ммоль), 3-(4-аміно-5-метил-1H-піразол-1-іл)-2,2-диметилпропаннітрилу (який можна отримати відповідно до D77) (100 мг, 0,561 ммоль) і (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (37,0 мг, 0,064 ммоль) в 1,4-діоксані (2,0 мл) і воді (0,2 мл) додавали карбонат калію (118 мг, 0,853 ммоль) і $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (34,8 мг, 0,043 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 6 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc (25 мл) і водою (20 мл). Органічний шар промивали водою (20 мл), сушили над Na_2SO_4 і упарювали у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=3:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D78 (80 мг, 0,128 ммоль, 30,0 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

ПХМС: 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,613$ хв. (ПХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 8,73 (с, 1H), 7,78-7,95 (м, 2H), 7,22-7,37 (м, 4H), 6,53 (д, J=3,8 Гц, 1H), 4,28 (шир.с, 2H), 3,98-4,08 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,99 (с, 2H), 1,41 (с, 6H), 1,18 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Опис D79

5 2-(4-((4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)-етанол (D79)

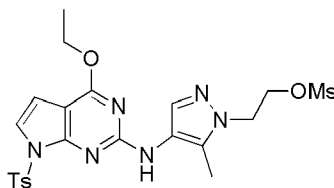


10 Розчин 2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідину (який можна отримати відповідно до D2) (600 мг, 1,705 ммоль), 2-(4-аміно-5-метил-1H-піразол-1-іл)етанолу (289 мг, 2,047 ммоль)(який можна отримати відповідно до міжнародної заявки РСТ WO2012062783), карбонату калію (707мг, 5,12 ммоль), X-Phos (122 мг, 0,256 ммоль) і продукту приєднання PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (139 мг, 0,171 ммоль) у 1,4-діоксані (16 мл) і воді (4 мл) перемішували протягом ночі при 90°C. Суміш концентрували і неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (ЕА) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D79 (500 мг, 0,931 ммоль, 54,6 % вихід) у вигляді жовтого масла.

15 РХМС: 457 [M+H]⁺. t_R=1,464 хв. (РХМС умова 2)

Опис D80

2-(4-((4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)-етил метансульфонат (D80)

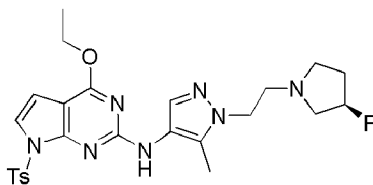


20 Розчин 2-(4-((4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)-етанолу (який можна отримати відповідно до D79) (500 мг, 1,095 ммоль) і DIPEA (212 мг, 1,643 ммоль) в DCM (10 мл) охолоджували до 0°C і додавали метансульфонілхлорид (125 мг, 1,095 ммоль) і перемішували протягом 2 годин. До суміші додавали EtOAc (50 мл) і промивали водним розчином NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D80 (550 мг, 1,029 ммоль, 94 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

25 РХМС: 534 [M+H]⁺. t_R=1,531 хв. (РХМС умова 2)

Опис D81

30 (R)-4-етоксі-N-(1-(2-(3-фторпіролідин-1-іл)етил)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (D81)

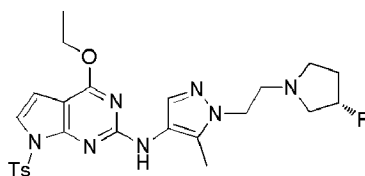


35 Розчин (R)-3-фторпіролідину (23,66 мг, 0,266 ммоль), 2-(4-((4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)-етилметансульфонату (який можна отримати відповідно до D80) (95 мг, 0,177 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл) перемішували протягом ночі при 80°C. Суміш концентрували й очищали колонковою хроматографією з використанням EtOAc, з отриманням вказаної в заголовку сполуки D81 (50 мг, 0,087 ммоль, 49,1 % вихід) у вигляді жовтого масла.

40 РХМС: 528 [M+H]⁺. t_R=1,578 хв. (РХМС умова 2)

Опис D82

(S)-4-етоксі-N-(1-(2-(3-фторпіролідин-1-іл)етил)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (D82)

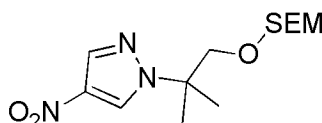


Розчин (S)-3-фторпіролідину (37,5 мг, 0,421 ммоль), 2-(4-((4-етоксі-7-тозил-7Н-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1Н-піразол-1-іл)-етилметансульфонату (який можна отримати відповідно до D80) (150 мг, 0,281 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) перемішували протягом ночі при 80°C. Суміш концентрували і неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D82 (90 мг, 0,162 ммоль, 57,8 % вихід) у вигляді жовтого масла.

PXMC: 528 [M+H]⁺. t_R=1,539 хв. (PXMC умова 2)

Опис D83

1-(2-метил-1-((2-(триметилсиліл)етоксі)метоксі)пропан-2-іл)-4-нітро-1Н-піразол (D83)



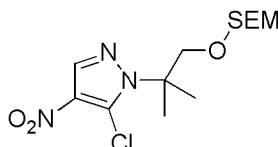
Розчин 2-метил-2-(4-нітро-1Н-піразол-1-іл)пропан-1-олу (2 г, 10,80 ммоль)(який можна отримати відповідно до міжнародної заявки РСТ WO2012062783) і гідриду натрію (0,864 г, 21,60 ммоль) у DMF (30 мл) перемішували на крижаній бані протягом 30 хвилин. Додавали SEMCl (2,299 мл, 12,96 ммоль) і потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш потім гасили водою (100 мл) і екстрагували діетиловим ефіром (50 мл ×3). Органічний шар сушили і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=10:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D83 (1,2 г, 3,61 ммоль, 33,5 % вихід) у вигляді жовтого масла.

PXMC: 314 [M+H]⁺. t_R=2,09 хв. (PXMC умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 8,91 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,30-3,45 (м, 3H), 2,55 (шир.с, 1H), 1,60 (с, 6H), 0,79-0,94 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

Опис D84

5-Хлор-1-(2-метил-1-((2-(триметилсиліл)етоксі)метоксі)пропан-2-іл)-4-нітро-1Н-піразол (D84)



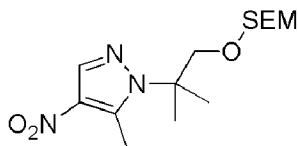
До розчину 1-(2-метил-1-((2-(триметилсиліл)етоксі)метоксі)пропан-2-іл)-4-нітро-1Н-піразолу (який можна отримати відповідно до D83) (1,2 г, 3,80 ммоль) у безводному ТГФ (30 мл) при перемішуванні в атмосфері азоту при -70°C додавали розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (11,41 мл, 11,41 ммоль, 1М у ТГФ) по краплях протягом 20 хвилин. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин. Додавали розчин перхлоретану (1,351 г, 5,71 ммоль) і суміш перемішували протягом 1 години при -78°C в атмосфері азоту. Суміш гасили водним розчином NH₄Cl. Потім суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2×100 мл), промивали насиченим сольовим розчином, сушили за допомогою Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=30:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D84 (1,2 г, 3,43 ммоль, 90 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

PXMC: 322 [M+H]⁺. t_R=2,17 хв. (PXMC умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,13 (с, 1H), 4,58-4,69 (м, 2H), 3,89-3,99 (м, 2H), 3,41-3,59 (м, 2H), 1,70-1,84 (м, 6H), 0,79-0,97 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

Опис D85

5-метил-1-(2-метил-1-((2-(триметилсиліл)-етоксі)-метоксі)пропан-2-іл)-4-нітро-1Н-піразол (D85)



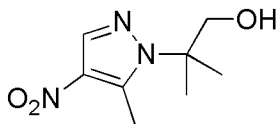
Розчин 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинану (0,897 г, 7,15 ммоль), 5-хлор-1-(2-метил-1-((2-(триметилсиліл)етоксі)метоксі)пропан-2-іл)-4-нітро-1H-піразолу (який можна отримати відповідно до D84) (1,0 г, 2,86 ммоль), карбонату натрію (0,909 г, 8,57 ммоль) і продукту приєднання $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,467 г, 0,572 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) і воді (0,400 мл) об'єднували в товстостінній скляній пробірці і перемішували при 90°C протягом 40 годин. Потім суміш розбавляли водою (100 мл) і екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Об'єднану органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили за допомогою Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=30:1) з отриманням вказаної у заголовку сполуки D85 (530 мг, 1,609 ммоль, 56,3 % вихід) у вигляді жовтого масла.

PXMC: 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=2,14$ хв. (PXMC умова 2)

^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,06 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,34-3,56 (м, 2H), 2,71-2,95 (м, 3H), 1,72 (с, 6H), 0,79-0,95 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

Опис D86

2-метил-2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропан-1-ол (D86)



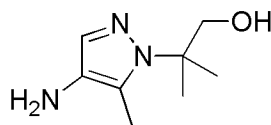
Розчин 5-метил-1-(2-метил-1-((2-(триметилсиліл)-етоксі)-метоксі)пропан-2-іл)-4-нітро-1H-піразолу (який можна отримати відповідно до D85) (500 мг, 1,518 ммоль) і хлористого водню (15 мл, 60,0 ммоль, 4M у воді) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Суміш обробляли насиченим розчином NaHCO_3 до досягнення pH=8. Суміш потім екстрагували за допомогою EtOAc (2×50 мл). Органічний шар сушили за допомогою Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D86 (270 мг, 1,355 ммоль, 89 % вихід) у вигляді коричневого масла.

PXMC: 200 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=0,83$ хв. (PXMC умова 2)

^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,06 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 3,94 (с, 2H), 2,83 (с, 3H), 1,46-1,75 (м, 6H).

Опис D87

2-(4-аміно-5-метил-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-1-ол (D87)



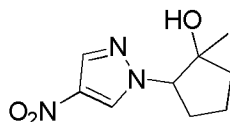
Розчин 2-метил-2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропан-1-олу (який можна отримати відповідно до D86) (260 мг, 1,305 ммоль) і Pd/C (290 мг, 2,73 ммоль) у метанолі (30 мл) перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш потім фільтрували і розчин концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D87 (200 мг, 1,064 ммоль, 81 % вихід) у вигляді коричневого масла.

PXMC: 170 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=0,72$ хв. (PXMC умова 2)

^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,27 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 3,88 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,49 м.д. (с, 6H).

Опис D88

(±)-Транс-1-метил-2-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)-циклопентанол (D88)



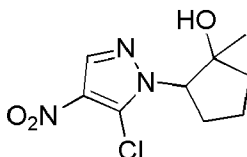
Розчин 4-нітро-1H-піразолу (10 г, 88 ммоль), 1-метил-6-оксабіцикло-[3.1.0]-гексану (13,02 г, 133 ммоль) (який можна отримати відповідно до міжнародної заявки РСТ WO2013055577) і K_2CO_3 (24,44 г, 177 ммоль) у DMF (200 мл) перемішували протягом ночі при 120°C. Суміш додавали в крижану воду і потім екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар потім концентрували і неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=5:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D88 (4,0 г, 18,94 ммоль, 21,41 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 212 $[M+H]^+$. $t_R=1,196$ хв. (РХМС умова 2)

1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,20-8,23 (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 4,47 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 2,09-2,24 (м, 2H), 1,79-1,91 (м, 2H), 1,51 (с, 3H), 1,19-1,25 (м, 2H).

Опис D89

($\pm$)-Транс-2-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-1-метилциклопентанол (D89)



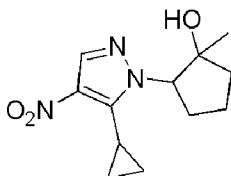
До розчину ($\pm$)-Транс-1-метил-2-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)-циклопентанолу (який можна отримати відповідно до D88) (6,5 г, 30,8 ммоль) у безводному ТГФ (100 мл) в атмосфері азоту при -78°C додавали біс(триметилсиліл)амід літію (92 мл, 92 ммоль, 1M у ТГФ) по краплях протягом 15 хвилин. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин. Потім додавали розчин перхлоретану (18,21 г, 77 ммоль) у безводному ТГФ (100 мл) і суміш перемішували при -78°C протягом 3 годин при -78°C в атмосфері азоту. Суміш гасили водним розчином NH_4Cl і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар концентрували і неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=5:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D89 (5,0 г, 19,13 ммоль, 62,2 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 246 $[M+H]^+$. $t_R=1,513$ хв. (РХМС умова 2)

1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,19 (с, 1H), 4,77 (дд, $J=5,6, 8,0$ Гц, 1H), 2,33-2,49 (м, 2H), 1,94-2,08 (м, 3H), 1,75-1,87 (м, 1H), 1,02 (с, 3H).

Опис D90

($\pm$)-Транс-2-(5-циклопропіл-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-1-метилциклопентанол (D90)



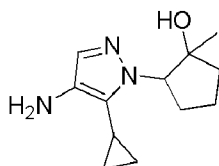
Розчин ($\pm$)-транс-2-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-1-метилциклопентанолу (який можна отримати відповідно до D89) (1,5 г, 6,11 ммоль), циклопропілборонової кислоти (0,524 г, 6,11 ммоль), $PdCl_2(dppf)$ (4,47 г, 6,11 ммоль) і Na_2CO_3 (0,647 г, 6,11 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) і воді (2,000 мл) перемішували при 75°C в атмосфері азоту протягом 6 годин. Суміш концентрували і неочищену речовину безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=6:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D90 (600 мг, 2,388 ммоль, 39,1 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 252 $[M+H]^+$. $t_R=1,540$ хв. (РХМС умова 2)

1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,07 (с, 1H), 4,88-5,03 (м, 1H), 2,24-2,44 (м, 2H), 1,87-2,04 (м, 3H), 1,73-1,84 (м, 1H), 1,26-1,32 (м, 1H), 0,99 (с, 3H), 0,63-0,69 (м, 2H), 0,56 (кв.д, $J=2,8, 5,6$ Гц, 2H).

Опис D91

($\pm$)-Транс-2-(4-аміно-5-циклопропіл-1H-піразол-1-іл)-1-метилциклопентанол (D91)



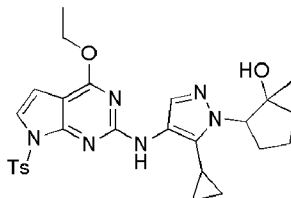
Розчин (±)-транс-2-(5-циклопропіл-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-1-метилциклопентанолу (який можна отримати відповідно до D90) (550 мг, 2,189 ммоль) і Pd/C (116 мг, 0,109 ммоль) у метанолі (20 мл) при перемішуванні протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню. Суміш фільтрували і розчин концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки

5 D91 (400 мг, 1,808 ммоль, 83 % вихід) у вигляді жовтого масла.

PXMC: 222 [M+H]⁺. t_R=1,184 хв. (PXMC умова 2)

Опис D92

(±)-Транс-2-(5-циклопропіл-4-((4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)-1-метилциклопентанол (D92)



10

Розчин 2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідину (який можна отримати відповідно до D2) (700 мг, 1,990 ммоль) (±)-транс-2-(4-аміно-5-циклопропіл-1H-піразол-1-іл)-1-метилциклопентанолу (який можна отримати відповідно до D91) (440 мг, 1,990 ммоль), карбонату калію (550 мг, 3,98 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл) біс(дифенілфосфіну) (173 мг, 0,298 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (162 мг, 0,199 ммоль) в 1,4-діоксані (2,0 мл) і воді (0,2 мл) перемішували при 90°C протягом 6 годин. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc (25 мл) і промивали водою (20 мл). Органічний шар сушили і концентрували. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=6:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки

15

20 D92 (300 мг, 0,498 ммоль, 25,01 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

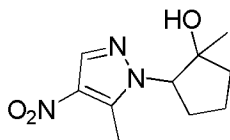
PXMC: 537 [M+H]⁺. t_R=1,822 хв. (PXMC умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,00 (с, 1H), 7,93 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,18-7,24 (м, 3H), 6,45 (д, J=3,8 Гц, 1H), 4,88 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,45 (кв., J=7,11 Гц, 2H), 2,34-2,53 (м, 5H), 1,88-2,13 (м, 3H), 1,80-1,85 (м, 1H), 1,45-1,56 (м, 1H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,96-1,10 (м, 5H), 0,83-0,91 (м, 1H), 0,63-0,72 (м, 1H).

25

Опис D93

(±)-Транс-1-метил-2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклопентанол (D93)



30

Розчин (±)-транс-2-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-1-метилциклопентанолу (який можна отримати відповідно до D89) (1,5 г, 6,11 ммоль), метилборонової кислоти (0,366 г, 6,11 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,48 г, 0,611 ммоль) і Na₂CO₃ (0,647 г, 6,11 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) і воді (2,000 мл) перемішували при 75°C в атмосфері азоту протягом 6 годин. Суміш концентрували і неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=6:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки

D93 (500 мг, 2,064 ммоль, 33,8 % вихід) у вигляді жовтого масла.

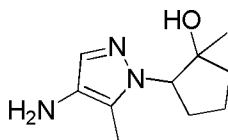
PXMC: 226 [M+H]⁺. t_R=1,121 хв. (PXMC умова 2)

35

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,10 (с, 1H), 4,52 (т, J=7,6 Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,41-2,55 (м, 1H), 2,24-2,39 (м, 1H), 1,75-2,05 (м, 4H), 0,98 (с, 3H).

Опис D94

(±)-Транс-2-(4-аміно-5-метил-1H-піразол-1-іл)-1-метилциклопентанол (D94)



40

Суміш (±)-транс-1-метил-2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклопентанолу (D93) (500 мг, 2,220 ммоль) і Pd/C (118 мг, 0,111 ммоль) у метанолі (20 мл) перемішували протягом ночі при 20°C в атмосфері водню. Суміш фільтрували і розчин концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки

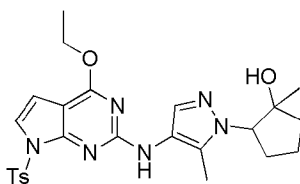
D94 (350 мг, 1,792 ммоль, 81 % вихід) у вигляді жовтого масла.

PXMC: 196 [M+H]⁺. t_R=1,056 хв. (PXMC умова 2)

45

Опис D95

(±)-Транс-2-(4-((4-етоксі-7-тозил-7Н-піроло-[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1Н-піразол-1-іл)-1-метилциклопентанол (D95)

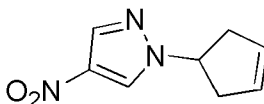


Розчин 2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7Н-піроло-[2,3-d]-піримідину (який можна отримати відповідно до D2) (650 мг, 1,848 ммоль) (±)-транс-2-(4-аміно-5-метил-1Н-піразол-1-іл)-1-метилциклопентанолу (який можна отримати відповідно до D94) (350 мг, 1,792 ммоль), карбонату калію (511 мг, 3,70 ммоль), (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-дііл) біс(дифенілфосфіну) (160 мг, 0,277 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (151 мг, 0,185 ммоль) в 1,4-діоксані (2,0 мл) і воді (0,2 мл) перемішували при 90°C протягом 6 годин. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc (25 мл) і промивали водою (20 мл). Органічний шар сушили і концентрували. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=6:1) з отриманням вказаної у заголовку сполуки D95 (300 мг, 0,505 ммоль, 27,3 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

PXMC: 511 [M+H]⁺. t_R=1,767 хв. (PXMC умова 2)

Опис D96

1-(циклопент-3-ен-1-іл)-4-нітро-1Н-піразол (D96)



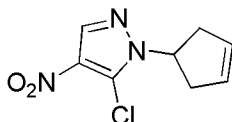
Розчин 4-нітро-1Н-піразолу (750 мг, 6,63 ммоль), циклопент-3-ен-1-ілметансульфонату (1614 мг, 9,95 ммоль) і K₂CO₃ (1375 мг, 9,95 ммоль) у DMF (20 мл) перемішували при 90°C протягом 1 години. Суміш розбавляли водою та екстрагували за допомогою EA двічі. Органічний шар потім сушили і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=2:1) з отриманням вказаної у заголовку сполуки D96 (1,20 г, 6,54 ммоль, 99 % вихід) у вигляді жовтого масла.

PXMC: 180 [M+H]⁺. t_R=2,750 хв. (PXMC умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 8,16 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 5,80-5,88 (м, 2H), 5,05 (тт, J=8,1,3,9 Гц, 1H), 2,93-3,10 (м, 2H), 2,62-2,84 (м, 2H).

Опис D97

5-хлор-1-(циклопент-3-ен-1-іл)-4-нітро-1Н-піразол (D97)



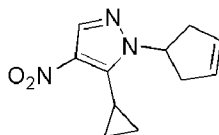
До розчину 1-(циклопент-3-ен-1-іл)-4-нітро-1Н-піразолу (який можна отримати відповідно до D96) (750 мг, 4,19 ммоль) у ТГФ (20 мл) додавали LHMDs (1М у ТГФ) (9 мл, 9,00 ммоль) при -78°C в атмосфері азоту. Після перемішування при -78 °C протягом 30 хвилин додавали по краплях перхлоретан (1486 мг, 6,28 ммоль) у ТГФ (20 мл) і отриману суміш перемішували при -78°C ще протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl (50 мл) і екстрагували за допомогою EA двічі. Об'єднаний органічний шар потім концентрували й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D97 (704 мг, 3,06 ммоль, 73,2 % вихід) у вигляді жовтого масла.

PXMC: 214 [M+H]⁺. t_R=3,226 хв. (PXMC умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 8,11 (с, 1H), 5,65-5,78 (м, 2H), 5,10-5,24 (м, 1H), 2,71-2,94 (м, 4H).

Опис D98

1-(циклопент-3-ен-1-іл)-5-циклопропіл-4-нітро-1Н-піразол (D98)



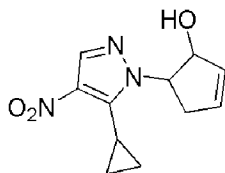
Розчин 5-хлор-1-(циклопент-3-ен-1-іл)-4-нітро-1H-піразолу (який можна отримати відповідно до D97) (500 мг, 2,341 ммоль), циклопропілборонової кислоти (503 мг, 5,85 ммоль), карбонату натрію (744 мг, 7,02 ммоль) і продукту приєднання $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (96 мг, 0,117 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) і воді (1,00 мл) перемішували в атмосфері азоту при 90°C протягом ночі. Суміш розбавляли за допомогою DCM, промивали водою. Органічний шар сушили і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=1: 1) з отриманням вказаної у заголовку сполуки D98 (386 мг, 1,673 ммоль, 71,5 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 220 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3,313$ хв. (РХМС умова 2)

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 8,09 (с, 1H), 5,77-5,88 (м, 2H), 5,39-5,53 (м, 1H), 2,74-3,02 (м, 4H), 1,88 (тт, $J=8,4, 5,6$ Гц, 1H), 1,21-1,34 (м, 2H), 0,77-0,92 (м, 2H).

Опис D99

($\pm$)-Транс-5-(5-циклопропіл-4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклопент-2-енол (D99)



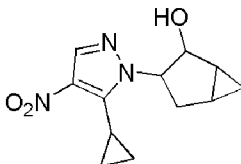
Розчин 1-(циклопент-3-ен-1-іл)-5-циклопропіл-4-нітро-1H-піразолу (який можна отримати відповідно до D98) (385 мг, 1,756 ммоль) і діоксиду селену (585 мг, 5,27 ммоль) в 1,4-діоксані (9 мл), воді (0,2 мл) і піридині (0,02 мл) перемішували при 80°C протягом ночі. Суміш фільтрували і фільтрат упарювали. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D99 (91 мг, 0,371 ммоль, 21,15 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 236 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=2,418$ хв. (РХМС умова 2)

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 8,03 (с, 1H), 5,73-5,98 (м, 2H), 5,19 (шир.с, 1H), 5,10 (дт, $J=5,59, 8,38$ Гц, 1H), 2,83-2,97 (м, 1H), 2,58-2,79 (м, 1H), 1,85 (тт, $J=5,53, 8,53$ Гц, 1H), 1,16-1,27 (м, 4H).

Опис D100

($\pm$)-Транс-3-(5-циклопропіл-4-нітро-1H-піразол-1-іл)біцикл-[3.1.0]-гексан-2-ол (D100)



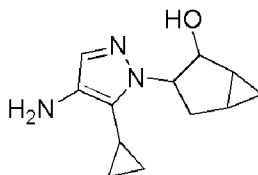
До розчину ($\pm$)-транс-5-(5-циклопропіл-4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклопент-2-енолу (який можна отримати відповідно до D99) (85 мг, 0,361 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфері азоту додавали діетилцинк (1M у гептані) (1,807 мл, 1,807 ммоль) по краплях. Через 15 хвилин суміш обробляли дийодметаном (0,292 мл, 3,61 ммоль) по краплях при 0°C. Суміш потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NH_4Cl (10 мл) і потім екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:1) з отриманням вказаної у заголовку сполуки D100 (45 мг, 0,181 ммоль, 50,0 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=2,559$ хв. (РХМС умова 2)

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 8,02 (с, 1H), 4,94 (шир.с, 1H), 4,44 (дт, $J=7,64, 10,15$ Гц, 1H), 2,31-2,44 (м, 1H), 2,14 (дд, $J=7,70, 12,59$ Гц, 1H), 1,70-1,79 (м, 1H), 1,60 (тд, $J=4,03, 7,27$ Гц, 1H), 1,43-1,50 (м, 1H), 1,18 (д, 2H), 0,85-0,95 (м, 1H), 0,62-0,70 (м, 2H), 0,52-0,61 (м, 1H).

Опис D101

($\pm$)-Транс-3-(4-аміно-5-циклопропіл-1H-піразол-1-іл)біцикл-[3.1.0]-гексан-2-ол (D101)

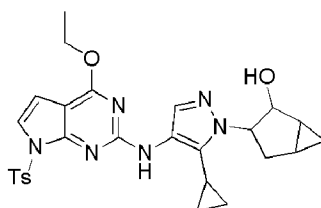


Розчин (±)-транс-3-(5-циклопропіл-4-нітро-1H-піразол-1-іл)біцикл-[3.1.0]-гексан-2-олу (який можна отримати відповідно до D100) (45 мг, 0,181 ммоль) і Pd/C (19,21 мг, 0,018 ммоль) у метанолі (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували з отриманням вказаної у заголовку сполуки D101 (37,3 мг, 0,170 ммоль, 94 % вихід) у вигляді жовтого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХМС: 220 [M+H]⁺. t_R=1,359 хв. (РХМС умова 2)

Опис D102

(±)-Транс-3-(5-циклопропіл-4-((4-етоксі-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)біцикл-[3.1.0]-гексан-2-ол (D102)

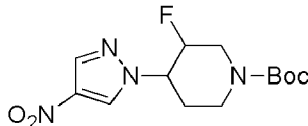


Розчин (±)-транс-3-(4-аміно-5-циклопропіл-1H-піразол-1-іл)біцикл-[3.1.0]-гексан-2-олу (який можна отримати відповідно до D101) (34 мг, 0,155 ммоль), 2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D2) (65,5 мг, 0,186 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (3,70 мг, 7,75 мкмоль), продукту приєднання PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6,33 мг, 7,75 мкмоль) і карбонату калію (64,3 мг, 0,465 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) і воді (1 мл) перемішували при 100°C в умовах мікрохвильового опромінення протягом 2 годин. Суміш безпосередньо концентрували насухо і неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=1: 3) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D102 (40 мг, 0,071 ммоль, 45,8 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 535 [M+H]⁺. t_R=3,075 хв. (РХМС умова 2)

Опис D103

трет-бутил 3-фтор-4-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D103)

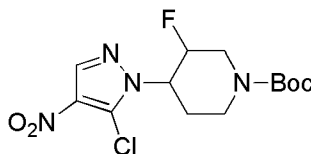


До розчину трет-бутил 3-фтор-4-((метилсульфоніл)оксі)піперидин-1-карбоксилату (14,93 г, 50,2 ммоль) (який можна отримати відповідно до міжнародної заявки РСТ 2012062783) у DMF (25,0 мл) додавали K₂CO₃ (13,88 г, 100 ммоль) і 4-нітро-1H-піразол (5,68 г, 50,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90°C протягом ночі. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували за допомогою DCM (20 мл ×3). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=4:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D103 (10,0 г, 31,2 ммоль, 62,1 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 259,1 [M-56+H]⁺. t_R=1,45 хв. (РХМС умова 2)

Опис D104

трет-бутил 4-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-3-фторпіперидин-1-карбоксилат (D104)



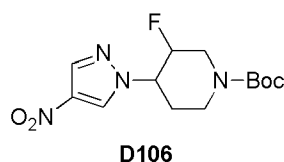
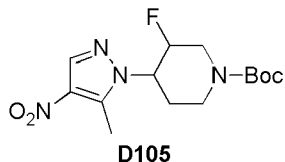
До розчину трет-бутил-3-фтор-4-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (який можна отримати відповідно до D103) (10,0 г, 31,8 ммоль) у безводному ТГФ (50,0 мл) в атмосфері азоту при -70°C додавали біс(триметилсиліл)амід літію (127 мл, 127 ммоль, 1M у ТГФ) по краплях протягом 15 хвилин. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин. Додавали розчин перхлоретану (22,60 г, 95 ммоль) у безводному ТГФ (50,0 мл) і суміш перемішували протягом 2 годин при -78°C в атмосфері азоту. Суміш гасили водним розчином NH₄Cl і екстрагували за допомогою EtOAc (2×100 мл). Органічний шар сушили за допомогою Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали хроматографією на

силікагелі (PE:EA=4:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D104 (6,0 г, 15,31 ммоль, 48,1 % вихід) у вигляді жовтого масла.

PXMC: 293 [M-56+H]⁺. t_R=1,55 хв. (PXMC умова 2)

Опис D105 і D106

- 5 трет-бутил 3-фтор-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D105)
трет-бутил 3-фтор-4-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D106)

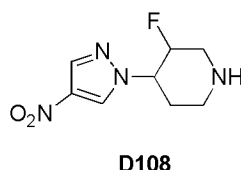
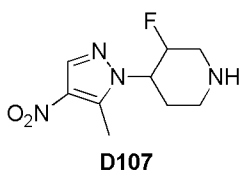


- 10 Розчин метилборонової кислоти (3,09 г, 51,6 ммоль), трет-бутил 4-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-3-фторпіперидин-1-карбоксилату (який можна отримати відповідно до D104) (D105 і D106 разом 6,0 г, 17,20 ммоль), продукту приєднання PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,405 г, 1,720 ммоль) і карбонату натрію (5,47 г, 51,6 ммоль) в 1,4-діоксані (30 мл) і воді (3,0 мл) об'єднували в товстостінній скляній пробірці і перемішували протягом ночі при 75°C. Суміш виливали у воду та екстрагували за допомогою DCM (20 мл ×3). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на діоксиді кремнію (PE:EA=4:1) з отриманням суміші вказаних у заголовку сполук D105 і D106 (2,0 г, 6,09 ммоль, 35,4 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

D105: PXMC: 273,1 [M-56+H]⁺. t_R=1,53 хв. (PXMC умова 2)

Опис D107 і D108

- 15 3-фтор-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин (D107)
20 3-фтор-4-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин (D108)



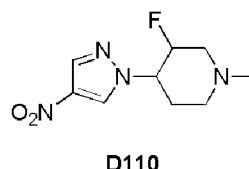
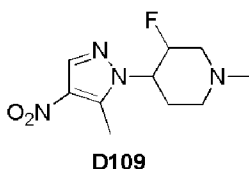
- 25 До розчину трет-бутил 3-фтор-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (який можна отримати відповідно до D105) і трет-бутил 3-фтор-4-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (який можна отримати відповідно до D106) (D105 і D106 разом 6,0 г, 18,27 ммоль) в DCM (50 мл) додавали TFA (14,08 мл, 183 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили водним розчином NaHCO₃ і екстрагували за допомогою DCM (20 мл ×3). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM:MeOH=20:1) з отриманням суміші вказаних у заголовку сполук D107 і D108 (4,0 г, 17,53 ммоль, 96 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

D107: PXMC: 229,1 [M+H]⁺. t_R=1,11 хв. (PXMC умова 2)

D108: PXMC: 215. [M+H]⁺. t_R=1,04 хв. (PXMC умова 2)

Опис D109 і D110

- 35 3-фтор-1-метил-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин (D109)
3-фтор-1-метил-4-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин (D110)



- 40 До розчину 3-фтор-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидину (який можна отримати відповідно до D107) і 3-фтор-4-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидину (який можна отримати відповідно до D108) (D107 і D108 разом 4,0 г, 17,53 ммоль) і формальдегіду (1,579 г, 52,6 ммоль) у метанолі (5,0 мл) додавали AcOH (0,100 мл, 1,753 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 65°C протягом 2 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до 0°C, додавали триацетоксиборогідрид натрію (3,71 г, 17,53 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували змішаним розчинником DCM і MeOH (10:1, 20 мл ×3). Об'єднані органічні шари сушили над

Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=2:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D109 і D110 (3,0 г, 12,38 ммоль, 70,7 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

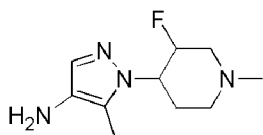
D109: PXMC: 243,1 [M+H]⁺. t_R=1,47 хв. (PXMC умова 2)

5 D110: PXMC: 229 [M+H]⁺. t_R=1,41 хв. (PXMC умова 2)

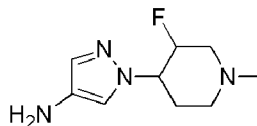
Опис D111 і D112

1-(3-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-амін (D111)

1-(3-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-амін (D112)



D111



D112

10 До розчину 3-фтор-1-метил-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидину (який можна отримати відповідно до D109) і 3-фтор-1-метил-4-(4-нітро-1H-піразол-1-іл) піперидину (який можна отримати відповідно до D110) (D109 і D110 разом 3,0 г, 12,38 ммоль) в етанолі (10,0 мл) і воді (10,0 мл) додавали залізо (1,383 г, 24,77 ммоль) і хлорид амонію (0,331 г, 6,19 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш фільтрували

15 через шар Целіту і промивали за допомогою EtOH (10 мл ×3). Фільтрат концентрували і неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM:MeOH=20:1) з отриманням суміші вказаних у заголовку сполук D111 і D112 (1,5 г, 7,07 ммоль, 57,1 % вихід) у вигляді жовтого масла.

D111: PXMC: 213,1 [M+H]⁺. t_R=0,94 хв. (PXMC умова 2)

20 D112: PXMC: 199,2 [M+H]⁺. t_R=0,67 хв. (PXMC умова 2)

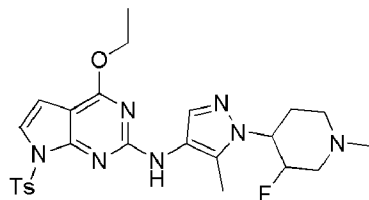
Опис D113 і D114

4-етоксі-N-(1-(3-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло-

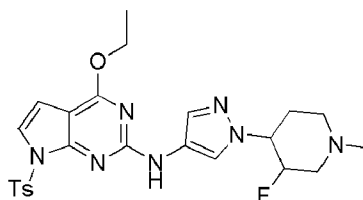
[2,3-d]піримідин-2-амін (D113)

4-етоксі-N-(1-(3-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло-[2,3-

25 d]піримідин-2-амін (D114)



D113



D114

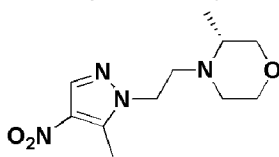
Розчин 2-хлор-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D2) (180 мг, 0,512 ммоль), 1-(3-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-аміну (який можна отримати відповідно до D111) і 1-(3-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-аміну (який можна отримати відповідно до D112) (D111 і D112 разом 108 мг, 0,512 ммоль), K₂CO₃ (212 мг, 1,535 ммоль), X-Phos (73,2 мг, 0,153 ммоль) і продукту приєднання PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (84 мг, 0,102 ммоль) в 1,4-діоксані (1,50 мл) і воді (0,20 мл) в атмосфері азоту перемішували протягом ночі при 90°C. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували за допомогою DCM (20 мл ×3). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=2:1) з отриманням суміші вказаних у заголовку сполук D113 і D114 (250 мг, 0,256 ммоль, 50,1 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

D113: PXMC: 528,3 [M+H]⁺. t_R=1,57 хв. (PXMC умова 2)

D114: PXMC: 514 [M+H]⁺. t_R=1,57 хв. (PXMC умова 2)

40 Опис D115

(R)-3-метил-4-(2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)етил)морфолін (D115)

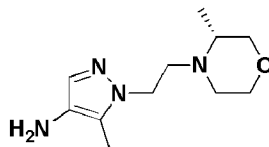


До розчину D15 (125 мг, 0,502 ммоль) у DMF (10 мл) додавали (R)-3-метилморфолін (50,7 мг, 0,502 ммоль) і K₂CO₃ (208 мг, 1,505 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі і потім гасили водою, екстрагували за допомогою DCM (20 мл ×3). Об'єднані екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=4:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D115 (80,0 мг, 0,315 ммоль, 62,7 % вихід).

PXMC: 255 [M+H]⁺. t_R=1,13 хв. (PXMC умова 2)

Опис D116

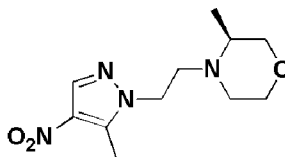
(R)-5-метил-1-(2-(3-метилморфоліно)етил)-1H-піразол-4-амін (D116)



Розчин D115 (80,0 мг, 0,315 ммоль) і Pd/C (84 мг, 0,079 ммоль) у метанолі (20 мл) перемішували в атмосфері водню протягом ночі при кімнатній температурі. Суспензію фільтрували через шар Целіту і фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOH (10 мл ×3). Об'єднані фільтрати концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D116 (60 мг, 0,267 ммоль, 85 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

Опис D117

(S)-3-метил-4-(2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)етил)морфолін (D117)

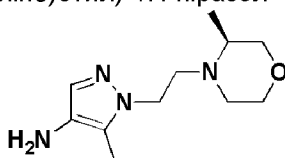


До розчину D15 (120 мг, 0,481 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали (S)-3-метилморфолін (80 мг, 0,791 ммоль) і K₂CO₃ (328 мг, 2,373 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 80°C. Суміш концентрували й очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки D117 (90 мг, 0,354 ммоль, 44,7 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

PXMC: 255 [M+H]⁺. t_R=1,21 хв. (PXMC умова 2)

Опис D118

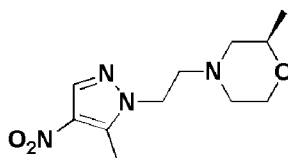
(S)-5-метил-1-(2-(3-метилморфоліно)етил)-1H-піразол-4-амін (D118)



Розчин D117 (90 мг, 0,354 ммоль) і Pd/C (50 мг, 0,047 ммоль) у метанолі (20 мл) перемішували в атмосфері водню протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш фільтрували через діатоміт, фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки D118 (60 мг, 0,118 ммоль, 33,3 % вихід) у вигляді жовтого масла.

Опис D119

(R)-2-метил-4-(2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)етил)морфолін (D119)

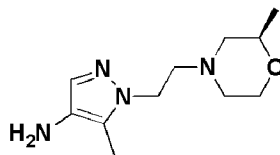


До розчину D15 (200 мг, 0,80 ммоль) у DMF (10 мл) додавали (R)-2-метилморфолін (97 мг, 0,963 ммоль) і K₂CO₃ (333 мг, 2,407 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при 90°C. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували за допомогою DCM (20 мл ×3). Об'єднані екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D119 (180 мг, 0,708 ммоль, 88 % вихід).

PXMC: 255 [M+H]⁺. t_R=1,19 хв. (PXMC умова 2)

Опис D120

(R)-5-метил-1-(2-(2-метилморфоліно)етил)-1H-піразол-4-амін (D120)

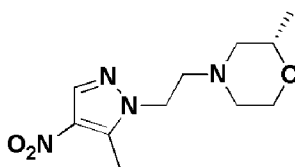


5 Розчин D119 (180 мг, 0,708 ммоль) і Pd/C (18,83 мг, 0,018 ммоль) у метанолі (10 мл) перемішували в атмосфері водню протягом ночі при кімнатній температурі. Суспензію фільтрували через шар Целіту і фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOH (10 мл ×3). Об'єднані фільтрати концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D120 (120 мг, 0,535 ммоль, 76 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

10 PXMC: 225 [M+H]⁺. t_R=0,89 хв. (PXMC умова 2)

Опис D121

(S)-2-метил-4-(2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)етил)морфолін (D121)

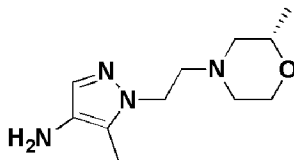


15 До розчину D15 (240 мг, 0,963 ммоль) у DMF (5 мл) додавали (S)-2-метилморфолін (146 мг, 1,444 ммоль) і K₂CO₃ (200 мг, 1,444 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при 90°C. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc та очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки D121 (140 мг, 0,551 ммоль, 57,2 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

PXMC: 255 [M+H]⁺. t_R=1,20 хв. (PXMC умова 2)

20 Опис D122

(S)-5-метил-1-(2-(2-метилморфоліно)етил)-1H-піразол-4-амін (D122)

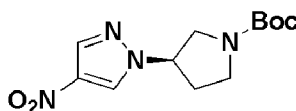


25 Розчин D121 (200 мг, 0,787 ммоль) і Pd/C (50 мг, 0,047 ммоль) у метанолі (20 мл) перемішували в атмосфері водню протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш фільтрували через діатоміт, фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки D122 (120 мг, 0,118 ммоль, 14,96 % вихід) у вигляді жовтого масла.

PXMC: 225 [M+H]⁺. t_R=0,93 хв. (PXMC умова 2)

Опис D123

(R)-трет-бутил 3-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піролідин-1-карбоксилат (D123)



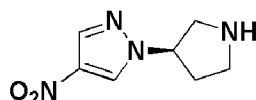
30 До розчину 4-нітро-1H-піразолу (1 г, 8,84 ммоль), трифенілфосфіну (2,78 г, 10,61 ммоль) і (S)-трет-бутил 3-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (1,656 г, 8,84 ммоль) у ТГФ (60 мл) додавали по краплях DIAD (2,264 мл, 11,50 ммоль) при 0°C в атмосфері азоту. Суміш потім повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Розчинник випаровували і неочищену речовину безпосередньо очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D123 (2,31 г, 8,18 ммоль, 93 % вихід) у вигляді жовтого масла.

35 PXMC: 227 [M-t-Bu+H]⁺. t_R=3,136 хв. (PXMC умова 1)

40 ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,19 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 3,46-3,98 (м, 5H), 2,34-2,51 (м, 2H), 1,49 (с, 9H).

Опис D124

(R)-4-нітро-1-(піролідин-3-іл)-1H-піразол (D124)



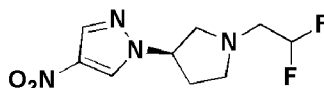
Розчин D123 (2,31 г, 8,18 ммоль) і TFA (12,61 мл, 164 ммоль) в DCM (50 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш розбавляли за допомогою DCM і промивали 2н розчином NaOH. Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D124 (1,39 г, 7,63 ммоль, 93 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 183 [M+H]⁺. t_R=0,58 хв. (РХМС умова 1)

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,26 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 4,84 (д, J=1,96 Гц, 1H), 3,16-3,39 (м, 3H), 2,92-3,09 (м, 1H), 2,31-2,48 (м, 1H), 2,09-2,27 (м, 1H).

Опис D125

(R)-1-(1-(2,2-дифторетил)піролідин-3-іл)-4-нітро-1H-піразол (D125)

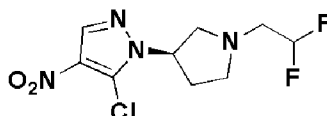


Розчин D124 (1,39 г, 7,63 ммоль), 2,2-дифторетил 4-метилбензолсульфонату (2,343 г, 9,92 ммоль) і K₂CO₃ (3,16 г, 22,89 ммоль) у DMF (20 мл) перемішували протягом ночі при 90°C. Суміш розбавляли водою та екстрагували за допомогою ЕА. Органічний шар сушили і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D125 (1,508 г, 4,53 ммоль, 59,4 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 247 [M+H]⁺. t_R=1,14 хв. (РХМС умова 1)

Опис D126

(R)-5-хлор-1-(1-(2,2-дифторетил)піролідин-3-іл)-4-нітро-1H-піразол (D126)



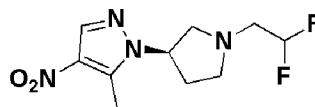
До розчину D121 (1,500 г, 4,51 ммоль) у ТГФ (25 мл) додавали LHMDs (1М у ТГФ, 9,02 мл, 9,02 ммоль) при -78°C в атмосфері азоту. Після перемішування при -78°C протягом 30 хвилин додавали по краплях перхлоретан (1,601 г, 6,76 ммоль) у ТГФ (25 мл) і отриману суміш перемішували при -78°C ще протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl (100 мл) і екстрагували за допомогою ЕА двічі. Об'єднані органічні шари потім концентрували й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D126 (492 мг, 1,753 ммоль, 38,9 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 281 [M+H]⁺. t_R=1,526 хв. (РХМС умова 1)

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,21 (с, 1H), 5,68-6,16 (м, 1H), 5,04-5,22 (м, 1H), 3,20-3,35 (м, 1H), 2,85-3,10 (м, 5H), 2,19-2,56 (м, 2H).

Опис D127

(R)-1-(1-(2,2-дифторетил)піролідин-3-іл)-5-метил-4-нітро-1H-піразол (D127)

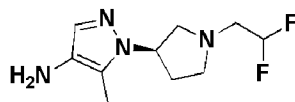


Розчин D126 (265 мг, 0,944 ммоль), метилборонової кислоти (0,329 мл, 4,72 ммоль), Na₂CO₃ (300 мг, 2,83 ммоль) і продукту приєднання PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (77 мг, 0,094 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) і воді (1 мл) перемішували в атмосфері азоту при 120°C протягом 24 годин. Розчин розбавляли за допомогою ЕА і промивали водою. Органічний шар сушили і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=1:1) з отриманням вказаної у заголовку сполуки D127 (223 мг, 0,591 ммоль, 62,6 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 261 [M+H]⁺. t_R=1,500 хв. (РХМС умова 1)

Опис D128

(R)-1-(1-(2,2-дифторетил)піролідин-3-іл)-5-метил-1H-піразол-4-амін (D128)

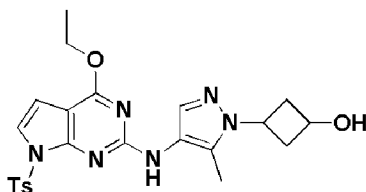


Розчин D127 (223 мг, 0,591 ммоль) і Pd/C (6,29 мг, 0,059 ммоль) у метанолі (20 мл) перемішували в атмосфері водню протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш фільтрували і розчин упарювали з отриманням неочищеного продукту D128 (186,2 мг, 0,518 ммоль, 88 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 231 [M+H]⁺. t_R=2,390 хв. (РХМС умова 1)

Опис D129

3-(4-((4-етоксі-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)циклобутанол (D129)



10

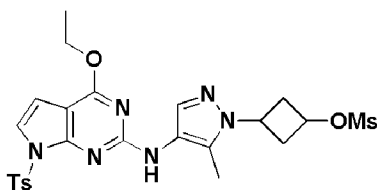
Розчин D2 (315 мг, 0,895 ммоль), D62 (180 мг, 1,074 ммоль), K₂CO₃ (371 мг, 2,69 ммоль), X-phos (64,0 мг, 0,134 ммоль) і продукту приєднання PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (73,1 мг, 0,090 ммоль) в 1,4-діоксані (0,8 мл) і воді (0,2 мл) перемішували протягом ночі при 90°C. Суміш концентрували й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D129 (311 мг, 0,580 ммоль, 64,8 % вихід) у вигляді жовтого масла.

15

РХМС: 483 [M+H]⁺. t_R=1,48 хв. (РХМС умова 2)

Опис D130

3-(4-((4-етоксі-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)циклобутилметансульфонат (D130)



20

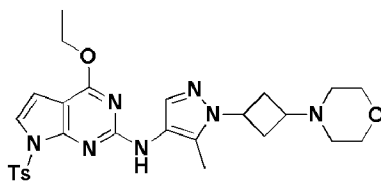
До розчину D129 (311 мг, 0,644 ммоль) у метанолі (20 мл) додавали DIPEA (0,113 мл, 0,644 ммоль) і MsCl (0,050 мл, 0,644 ммоль). Суміш фільтрували через діатоміт, фільтрат концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D130 (360 мг, 0,424 ммоль, 65,8 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

25

РХМС: 561 [M+H]⁺. t_R=1,568 хв. (РХМС умова 2)

Опис D131

4-етоксі-N-(5-метил-1-(3-морфоліноциклобутил)-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (D131)



30

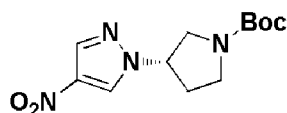
До розчину D130 (360 мг, 0,642 ммоль) в ацетонітрилі (12 мл) додавали морфолін (0,839 мл, 9,63 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 4 годин в умовах мікрохвильового опромінення і потім безпосередньо очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням EA з отриманням вказаної в заголовку сполуки D131 (200 мг, 0,337 ммоль, 52,5 % вихід) у вигляді жовтого масла.

35

РХМС: 552 [M+H]⁺. t_R=1,549 хв. (РХМС умова 2)

Опис D132

(S)-трет-бутил 3-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піролідин-1-карбоксилат (D132)



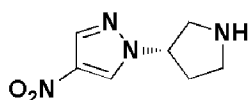
До розчину 4-нітро-1H-піразолу (1 г, 8,84 ммоль), трифенілфосфіну (2,78 г, 10,61 ммоль) і (R)-трет-бутил 3-гідроксипіролідін-1-карбоксилату (1,656 г, 8,84 ммоль) у ТГФ (50 мл) додавали по краплях DIAD (2,264 мл, 11,50 ммоль) при 0°C в атмосфері азоту. Суміш потім повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Розчинник випаровували і неочищений продукт безпосередньо очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=2:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D132 (2,23 г, 7,90 ммоль, 89 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 227 [M-t-Bu+H]⁺. t_R=2,295 хв. (РХМС умова 1)

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,20 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 3,50-3,94 (м, 5H), 2,43 (д, J=6,36 Гц, 2H), 1,49 (с, 9H).

Опис D133

(S)-4-нітро-1-(піролідін-3-іл)-1H-піразол (D133)



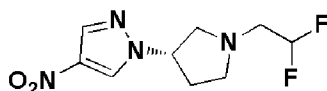
Розчин D132 (2,23 г, 7,90 ммоль) і TFA (12,17 мл, 158 ммоль) в DCM (100 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Суміш розбавляли за допомогою DCM і промивали водою. До водного шару потім додавали 2н розчин NaOH і екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D133 (1,39 г, 7,63 ммоль, 97 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 183 [M+H]⁺. t_R=0,60 хв. (РХМС умова 1)

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,26 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 4,99 (дт, J=6,14, 12,41 Гц, 1H), 4,84 (д, J=1,96 Гц, 1H), 3,19-3,45 (м, 3H), 2,89-3,13 (м, 1H), 2,31-2,50 (м, 1H), 2,10-2,27 (м, 1H).

Опис D134

(S)-1-(1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-іл)-4-нітро-1H-піразол (D134)

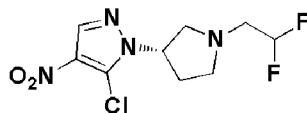


Розчин D133 (1,39 г, 7,63 ммоль), 2,2-дифторетил 4-метилбензолсульфонату (2,343 г, 9,92 ммоль) і K₂CO₃ (3,16 г, 22,89 ммоль) у DMF (20 мл) перемішували протягом ночі при 90°C. Суміш розбавляли водою та екстрагували за допомогою ЕА. Об'єднаний органічний шар сушили і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D134 (1,54 г, 5,07 ммоль, 66,4 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 247 [M+H]⁺. t_R=0,954 хв. (РХМС умова 1)

Опис D135

(S)-5-хлор-1-(1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-іл)-4-нітро-1H-піразол (D135)



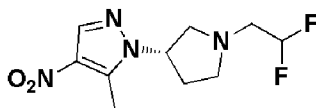
До розчину D134 (1,64 г, 6,66 ммоль) у ТГФ (25 мл) додавали LHMDs (1М у ТГФ, 13,32 мл, 13,32 ммоль) при -78°C в атмосфері азоту. Після перемішування при -78°C протягом 30 хвилин додавали по краплях перхлоретан (1,892 г, 7,99 ммоль) у ТГФ (25 мл) і отриману суміш перемішували при -78°C ще протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl (100 мл) і екстрагували за допомогою ЕА двічі. Об'єднані органічні шари концентрували й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D135 (552 мг, 1,790 ммоль, 26,9 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 281 [M+H]⁺. t_R=1,526 хв. (РХМС умова 1)

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,22 (с, 1H), 5,73-6,10 (м, 1H), 5,05-5,17 (м, 1H), 3,28 (т, J=8,80 Гц, 1H), 2,91-3,07 (м, 5H), 2,29-2,49 (м, 2H).

Опис D136

(S)-1-(1-(2,2-дифторетил)піролідин-3-іл)-5-метил-4-нітро-1H-піразол (D136)



5

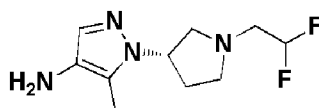
Розчин D130 (552 мг, 1,967 ммоль), метилборонової кислоти (0,821 мл, 11,80 ммоль), K₂CO₃ (1087 мг, 7,87 ммоль) і продукту приєднання PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (161 мг, 0,197 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) і воді (1 мл) перемішували в умовах мікрохвильового опромінення при 120°C протягом 3 годин. Розчинник випаровували і неочищену речовину безпосередньо очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D136 (287 мг, 1,079 ммоль, 54,8 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 261 [M+H]⁺. t_R=1,436 хв. (РХМС умова 1)

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,12 (с, 1H), 5,67-6,15 (м, 1H), 4,82-4,98 (м, 1H), 3,26 (т, J=8,68 Гц, 1H), 2,86-3,08 (м, 5H), 2,69 (с, 3H), 2,19-2,49 (м, 2H).

Опис D137

(S)-1-(1-(2,2-дифторетил)піролідин-3-іл)-5-метил-1H-піразол-4-амін (D137)



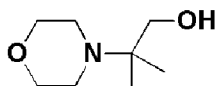
Розчин D136 (287 мг, 1,103 ммоль) і Pd/C (117 мг, 0,110 ммоль) у метанолі (20 мл) перемішували в атмосфері водню протягом 2 годин. Суміш фільтрували і розчин упарювали з отриманням вказаної в заголовку сполуки D137 (176 мг, 0,746 ммоль, 67,6 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 231 [M+H]⁺. t_R=2,384 хв. (РХМС умова 1)

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,20 (с, 1H), 5,66-6,12 (м, 1H), 4,75 (тд, J=7,2, 14,61 Гц, 1H), 3,21 (т, J=8,44 Гц, 1H), 2,83-3,06 (м, 5H), 2,67 (шир.с, 2H), 2,27-2,41 (м, 2H), 2,19 (с, 3H).

Опис D138

2-метил-2-морфолінопропан-1-ол (D138)



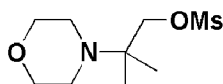
До розчину етил 2-метил-2-морфолінопропаноату (3,8 г, 18,88 ммоль) у ТГФ (30 мл) додавали LiAlH₄ (2,87 г, 76 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 25°C. Реакційну суміш гасили водою і 10 % розчином NaOH. Суміш фільтрували через шар Целіту і фільтрувальний шар промивали за допомогою ТГФ (10 мл). Об'єднані фільтрати концентрували й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=1:2) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D138 (2,5 г, 15,70 ммоль, 83 % вихід).

РХМС: 160 [M+H]⁺. t_R=0,70 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 3,72 (м, 4H), 3,33 (с, 2H), 2,55 (м, 4H), 1,03 (с, 6H).

Опис D139

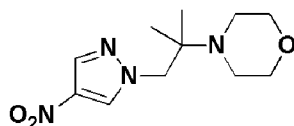
2-метил-2-морфолінопропілметансульфонат (D139)



До розчину D138 (2,2 г, 13,82 ммоль) і DIPEA (4,83 мл, 27,6 ммоль) в DCM (10 мл) додавали метансульфонілхлорид (1,283 мл, 16,58 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. Суміш гасили водним розчином NaHCO₃ і екстрагували за допомогою DCM (20 мл×3). Об'єднані екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D139 (3,28 г, 13,82 ммоль, 100 % вихід).

Опис D140

4-(2-метил-1-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропан-2-іл)морфолін (D140)



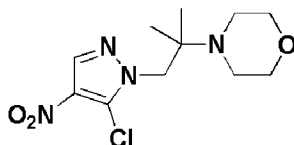
До розчину 4-нітро-1H-піразолу (1,560 г, 13,80 ммоль) і D139 (3,27 г, 13,80 ммоль) у DMF (10 мл) додавали K_2CO_3 (5,72 г, 41,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90°C. Суміш гасили водою та екстрагували за допомогою DCM (20 мл $\times$ 3). Об'єднані екстракти сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=4:1) з отриманням вказаної в заголовку

сполуки D140 (1,50 г, 5,90 ммоль, 42,7 % вихід).

PXMC: 255 $[M+H]^+$. $t_R=1,19$ хв. (PXMC умова 2)

Опис D141

4-(1-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-іл)морфолін (D141)



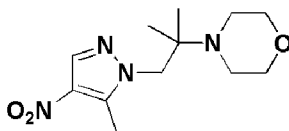
До розчину D140 (1,50 г, 5,90 ммоль) у ТГФ (100 мл) додавали LiHMDS (1M у ТГФ, 23,60 мл, 23,60 ммоль) при -78°C в атмосфері азоту. Після перемішування при -78°C протягом 30 хвилин додавали перхлоретан (4,19 г, 17,70 ммоль) у ТГФ (100 мл) і суміш перемішували ще протягом 2 годин при -78°C в атмосфері азоту. Реакційну суміш гасили водним розчином NH_4Cl . Суміш екстрагували за допомогою EA (100 мл $\times$ 2), промивали насиченим сольовим розчином, сушили за допомогою Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=4:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D141 (1,1 г, 3,15 ммоль, 53,4 % вихід) у вигляді жовтого масла.

PXMC: 289 $[M+H]^+$. $t_R=1,34$ хв. (PXMC умова 2)

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8,18 (с, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,70 (м, 4H), 2,66 (м, 4H), 1,11 (с, 6H).

Опис D142

4-(2-метил-1-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропан-2-іл)морфолін (D142)



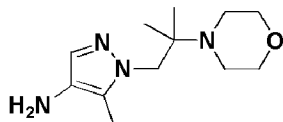
Розчин D141 (1,1 г, 3,81 ммоль), метилборонової кислоти (0,684 г, 11,43 ммоль), Na_2CO_3 (1,211 г, 11,43 ммоль) і продукту приєднання $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,311 г, 0,381 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) і воді (0,3 мл) перемішували при 80°C протягом 12 годин. Розчинник випаровували і неочищену речовину безпосередньо очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=4:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D142 (800 мг, 2,83 ммоль, 74,3 % вихід).

PXMC: 269 $[M+H]^+$. $t_R=1,10$ хв. (PXMC умова 2)

1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d): δ 8,07 (с, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,69 (м, 4H), 2,68 (с, 3H), 2,63 (м, 4H), 1,06 (с, 6H).

Опис D143

4-(2-метил-1-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропан-2-іл)морфолін (D143)



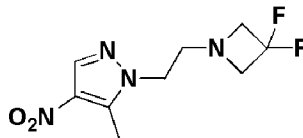
Розчин D142 (800 мг, 2,98 ммоль) і Pd/C (79 мг, 0,075 ммоль) у метанолі (10 мл) перемішували протягом ночі в атмосфері водню. Суміш фільтрували і розчин упарювали з отриманням вказаної в заголовку сполуки D143 (600 мг, 2,439 ммоль, 82 % вихід) у вигляді жовтого масла.

PXMC: 239 $[M+H]^+$. $t_R=0,75$ хв. (PXMC умова 2)

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,15 (с, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,71 (м, 4H), 2,63 (м, 6H), 2,19 (с, 3H), 1,03 (с, 6H).

Опис D144

1-(2-(3,3-дифторазетидин-1-іл)етил)-5-метил-4-нітро-1H-піразол (D144)



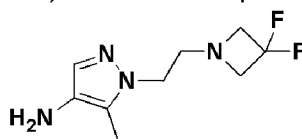
5

До розчину D15 (40,2 мг, 0,161 ммоль) у DMF (8 мл) додавали 3,3-дифторазетидин (10 мг, 0,107 ммоль) і K₂CO₃ (44,5 мг, 0,322 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90°C. Суміш концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D144.

Опис D145

10

1-(2-(3,3-дифторазетидин-1-іл)етил)-5-метил-1H-піразол-4-амін (D145)

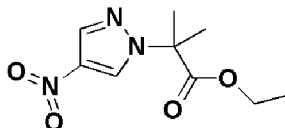


Розчин D144 (20 мг, 0,081 ммоль) і Pd/C (10 мг, 9,40 мкмоль) у метанолі (20 мл) перемішували протягом ночі в атмосфері H₂ (надлиш.). Суміш фільтрували через діатоміт і розчин упарювали з отриманням вказаної в заголовку сполуки D145.

15

Опис D146

етил 2-метил-2-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропаноат (D146)



Суміш 4-нітро-1H-піразолу (10,0 г, 8,85 ммоль), етил 2-бром-2-метилпропаноату (20,7 г, 10,6 ммоль) і K₂CO₃ (24,4 г, 177 ммоль) у DMF (100 мл) перемішували при 80°C протягом 2 годин. Суміш фільтрували через шар Целіту і фільтрат концентрували. Залишок розбавляли за допомогою EtOAc (300 мл), потім промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=15:1 до 8:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D146 (16,7 г, 83 % вихід) у вигляді жовтого масла.

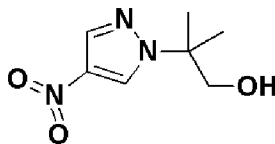
20

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,31 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 4,18 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 1,86 (с, 6H), 1,20 (т, J=6,9 Гц, 3H).

25

Опис D147

2-метил-2-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропан-1-ол (D147)



30

До розчину D146 (17,0 г, 74,8 ммоль) у ТГФ (50 мл) і воді (3 мл) додавали NaBH₄ (5,66 г, 150 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш гасили водним розчином NaHCO₃ і екстрагували за допомогою DCM (20 мл ×3). Об'єднані екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM:CH₃OH=20:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D147 (10,0 г, 54,0 ммоль, 72,2 % вихід).

35

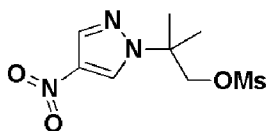
РХМС: 186 [M+H]⁺. t_R=1,12 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,79 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 5,09 (т, J=9,0 Гц, 1H), 3,57 (д, J=9,0 Гц, 2H), 1,48 (с, 6H).

Опис D148

40

2-метил-2-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропілметансульфонат (D148)



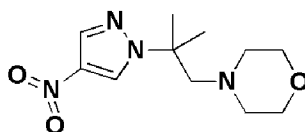
До розчину D147 (5 г, 27,0 ммоль) і DIPEA (9,43 мл, 54,0 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°C додавали розчин MsCl (2,95 мл, 37,8 ммоль) в DCM (10 мл) по краплях. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали насичений розчин

5 NaHCO₃ і суміш екстрагували за допомогою DCM (100 мл ×3). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D148 (6,2 г, 21,90 ммоль, 81 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

PXMC: 264 [M+H]⁺. t_R=1,52 хв. (PXMC умова 2)

Опис D149

10 4-(2-метил-2-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропіл)морфолін (D149)



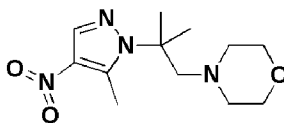
Суміш D148 (6,2 г, 23,55 ммоль) і морфоліну (30 мл, 23,55 ммоль) перемішували при 135°C протягом 7 днів. Потім додавали воду (150 мл) і водну фазу екстрагували за допомогою ЕА (100 мл ×2). Об'єднану органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили

15 над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=10:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D149 (3,7 г, 14,55 ммоль, 61,8 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

PXMC: 255 [M+H]⁺. t_R=1,35 хв. (PXMC умова 2)

Опис D150

20 4-(2-метил-2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропіл)морфолін (D150)



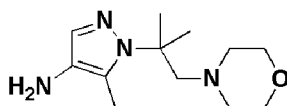
До розчину D149 (1 г, 3,93 ммоль) у ТГФ (100 мл) додавали LiHMDS (1M у ТГФ) (1,974 г, 11,80 ммоль) при -70°C в атмосфері азоту. Після перемішування при -70°C протягом 30 хвилин, додавали йодметан (1,675 г, 11,80 ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78°C

25 в атмосфері азоту. Реакційну суміш гасили водним розчином NH₄Cl. Потім суміш екстрагували за допомогою ЕА, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки D150 (100 мг, 0,373 ммоль, 9,48 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

PXMC: 269 [M+H]⁺. t_R=1,38 хв. (PXMC умова 2)

30 Опис D151

5-метил-1-(2-метил-1-морфолінопропан-2-іл)-1H-піразол-4-амін (D151)



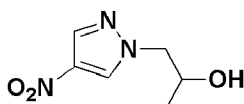
Розчин D150 (100 мг, 0,373 ммоль) і Pd/C (70 мг, 0,658 ммоль) у метанолі (30 мл) перемішували протягом ночі в атмосфері водню. Суміш фільтрували через діатоміт і розчин упарювали з отриманням вказаної в заголовку сполуки D151 (70 мг, 0,294 ммоль, 79 % вихід) у

35 вигляді масла.

PXMC: 239 [M+H]⁺. t_R=1,43 хв. (PXMC умова 2)

Опис D152

(±)-1-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропан-2-ол (D152)



40

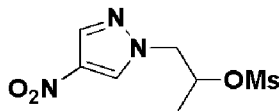
До розчину 4-нітро-1H-піразолу (5 г, 44,2 ммоль) і 2-метилоксирану (5,14 г, 88 ммоль) у DMF (50 мл) додавали Cs_2CO_3 (18,73 г, 57,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 15 годин. Додавали воду (100 мл) і суміш екстрагували за допомогою ЕА. Органічну фазу сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=3:1) з отриманням вказаної в заголовку

сполуки D152 (6 г, 23,14 ммоль, 52,3 % вихід) у вигляді масла.

РХМС: 172 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_{\text{R}}=0,846$ хв. (РХМС умова 2)

Опис D153

(±)-1-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропан-2-ілметансульфонат (D153)

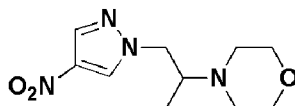


До розчину D152 (6 г, 35,1 ммоль) і DIPEA (6,12 мл, 35,1 ммоль) у ТГФ (50 мл) додавали гіпохлористий метансульфоновий ангідрид (6,30 мл, 35,1 ммоль) і отриману суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали водний розчин NaHCO_3 (20 мл), екстрагували за допомогою ЕА. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D153 (6 г, 17,09 ммоль, 48,8 % вихід) у вигляді масла.

РХМС: 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_{\text{R}}=1,396$ хв. (РХМС умова 2)

Опис D154

(±)-4-(1-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропан-2-іл)морфолін (D154)

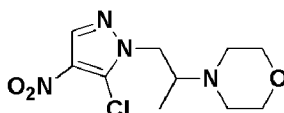


Розчин D153 (5,8 г, 23,27 ммоль), Cs_2CO_3 (15,16 г, 46,5 ммоль) і морфоліну (4,05 г, 46,5 ммоль) в ацетонітрилі (200 мл) перемішували протягом ночі при 80°C. Суміш концентрували й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D154 (5,0 г, 16,65 ммоль, 71,5 % вихід) у вигляді масла.

РХМС: 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_{\text{R}}=1,516$ хв. (РХМС умова 2)

Опис D155

(±)-4-(1-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропан-2-іл)морфолін (D155)

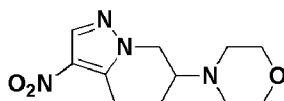


До розчину D154 (4 г, 16,65 ммоль) у ТГФ (50 мл) додавали LiHMDS (1M у ТГФ, 49,9 мл, 49,9 ммоль) при -78°C в атмосфері азоту. Після перемішування при -78°C протягом 30 хвилин додавали перхлоретан (9,85 г, 41,6 ммоль) у ТГФ (50 мл) і суміш перемішували ще протягом 2 годин при -78°C в атмосфері азоту. Реакційну суміш гасили водним розчином NH_4Cl . Суміш екстрагували за допомогою ЕА (100 мл ×2), промивали насиченим сольовим розчином, сушили за допомогою Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=4:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D155 (2,0 г, 5,68 ммоль, 34,1 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_{\text{R}}=1,615$ хв. (РХМС умова 2)

Опис D156

(±)-4-(1-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропан-2-іл)морфолін (D156)



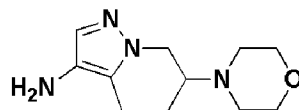
Розчин D155 (1,0 г, 3,64 ммоль), метилборонової кислоти (0,218 г, 3,64 ммоль), Na_2CO_3 (0,386 г, 3,64 ммоль) і продукту приєднання $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (266 мг, 0,364 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) і воді (2 мл) перемішували в атмосфері при 70°C протягом 6 годин. Розчинник випаровували і неочищену речовину безпосередньо очищали колонковою хроматографією на

силікагелі (PE:EA=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D156 (250 мг, 0,853 ммоль, 23,44 % вихід) у вигляді масла.

PXMC: 255 [M+H]⁺. t_R=1,198 хв. (PXMC умова 2)

Опис D157

5 (±)-5-метил-1-(2-морфолінопропил)-1H-піразол-4-амін (D157)

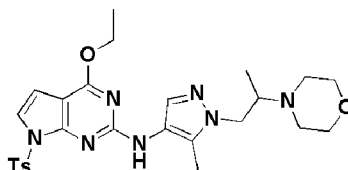


Розчин D156 (250мг, 0,983 ммоль) і Pd/C (52,3 мг, 0,049 ммоль) у метанолі (30 мл) перемішували протягом ночі в атмосфері H₂ (надлишок). Суміш фільтрували через діатоміт і розчин упарювали з отриманням вказаної в заголовку сполуки D157 (200 мг, 0,731 ммоль, 74,4 % вихід) у вигляді масла.

PXMC: 225 [M+H]⁺. t_R=0,86 хв. (PXMC умова 2)

Опис D158

10 (±)-4-етоксі-N-(5-метил-1-(2-морфолінопропіл)-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (D158)

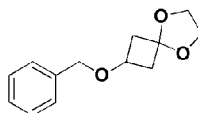


15 Розчин D2 (300 мг, 0,853 ммоль), D157 (191 мг, 0,853 ммоль), K₂CO₃ (236 мг, 1,705 ммоль), X-phos (74,0 мг, 0,128 ммоль) і продукту приєднання PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (69,6 мг, 0,085 ммоль) в 1,4-діоксані (8 мл) і воді (2 мл) перемішували протягом ночі при 90°C. Суміш очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D158 (180 мг, 0,260 ммоль, 30,5 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

PXMC: 540 [M+H]⁺. t_R=1,92 хв. (PXMC умова 1)

Опис D159

20 2-(бензилоксі)-5,8-діоксаспіро[3,4]октан (D159)



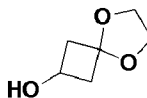
25 До розчину 3-(бензилоксі)циклобутанону (5,000 г, 28,4 ммоль) в толуолі (100,0 мл) додавали етан-1,2-діол (3,17 мл, 56,7 ммоль) і 4-метилбензолсульфонову кислоту (0,489 г, 2,84 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110°C протягом 2 годин з використанням пастки Діна-Старка. Суміш гасили водою та екстрагували змішаним розчинником DCM і MeOH (10:1, 20 мл ×3). Об'єднані екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=4:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D159 (6,0 г, 27,2 ммоль, 96 % вихід).

PXMC: 221 [M+H]⁺. t_R=1,396 хв. (PXMC умова 2)

30 ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 7,33 (м, 5H), 4,35 (с, 2H), 3,88 (м, 1H), 3,78 (м, 4H), 2,48 (м, 2H), 2,19 (м, 2H).

Опис D160

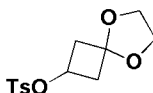
35 5,8-діоксаспіро[3,4]октан-2-ол (D160)



40 Розчин D159 (2,5 г, 11,35 ммоль) і Pd/C (0,302 г, 0,284 ммоль) у метанолі (50 мл) перемішували протягом ночі в атмосфері H₂ (надлишок). Суспензію фільтрували через шар Целіту і розчин концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D160 (1,25 г, 9,60 ммоль, 85 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

Опис D161

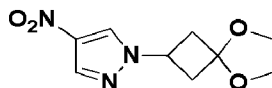
5,8-діоксаспіро[3,4]октан-2-іл 4-метилбензолсульфонат (D161)



До розчину D160 (2,5 г, 19,21 ммоль) в DCM (10 мл) додавали DIPEA (10,07 мл, 57,6 ммоль) і 4-метилбензол-1-сульфонілхлорид (4,39 г, 23,05 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. Суміш гасили водним розчином NaHCO₃ і екстрагували за допомогою DCM (20 мл ×3). Об'єднані екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D161 (5,46 г, 19,21 ммоль, 100 % вихід).

Опис D162

4-нітро-1-(5,8-діоксаспіро[3,4]октан-2-іл)-1H-піразол (D162)



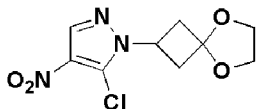
Розчин 4-нітро-1H-піразолу (2,61 г, 23,05 ммоль), K₂CO₃ (7,96 г, 57,6 ммоль) і D161 (5,46 г, 19,21 ммоль) у DMF (10 мл) перемішували протягом ночі при 90°C. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували за допомогою DCM (20 мл ×3). Об'єднані екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM:CH₃OH=20:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D162 (2,2 г, 6,62 ммоль, 34,4 % вихід).

РХМС: 226 [M+H]⁺. t_R=1,03 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,25 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 4,69 (м, 1H), 3,97 (м, 4H), 2,95 (м, 4H).

Опис D163

5-хлор-4-нітро-1-(5,8-діоксаспіро[3,4]октан-2-іл)-1H-піразол (D163)



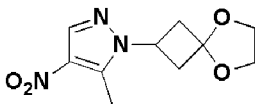
До розчину D162 (2,2 г, 9,77 ммоль) у ТГФ (100 мл) додавали LiHMDS (1M у ТГФ, 39,1 мл, 39,1 ммоль) при -78°C в атмосфері азоту. Після перемішування при -70°C протягом 30 хвилин додавали перхлоретан (6,94 г, 29,3 ммоль) у ТГФ (100 мл) і суміш перемішували ще протягом 2 годин при -78°C в атмосфері азоту. Реакційну суміш гасили водним розчином NH₄Cl. Суміш екстрагували за допомогою ЕА (100 мл ×2), промивали насиченим сольовим розчином, сушили за допомогою Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=4:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D163 (1,1 г, 4,09 ммоль, 41,9 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 260 [M+H]⁺. t_R=1,17 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,21 (с, 1H), 4,86 (м, 1H), 3,96 (м, 4H), 3,09 (м, 2H), 2,86 (м, 2H).

Опис D164

5-метил-4-нітро-1-(5,8-діоксаспіро[3,4]октан-2-іл)-1H-піразол (D164)



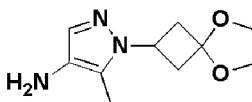
Розчин D163 (1,1 г, 4,24 ммоль), метилборонової кислоти (0,761 г, 12,71 ммоль), Na₂CO₃ (1,347 г, 12,71 ммоль) і продукту приєднання PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,346 г, 0,424 ммоль) в 1,4-діоксані (30 мл) і воді (3 мл) перемішували в атмосфері при 80°C протягом 24 годин. Розчинник випаровували і неочищену речовину безпосередньо очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=4:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D164 (600 мг, 1,933 ммоль, 45,6 % вихід).

РХМС: 240 [M+H]⁺. t_R=1,09 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,12 (с, 1H), 1,61 (м, 1H), 3,97 (м, 4H), 3,11 (м, 2H), 2,82 (м, 2H), 2,64 (с, 3H).

Опис D165

5-метил-1-(5,8-діоксаспіро[3,4]октан-2-іл)-1H-піразол-4-амін (D165)

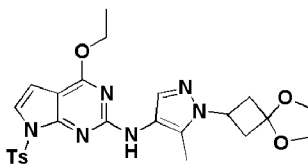


Розчин D164 (600 мг, 2,508 ммоль) і Pd/C (26,7 мг, 0,251 ммоль) у метанолі (10 мл) перемішували протягом ночі в атмосфері H₂ (надлишк.). Суміш фільтрували через діатоміт і розчин упарювали з отриманням вказаної в заголовку сполуки D165 (350 мг, 1,56 ммоль, 62,3 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

РХМС: 210 [M+H]⁺. t_R=0,91 хв. (РХМС умова 2)

Опис D166

4-етоксі-N-(5-метил-1-(5,8-діоксаспіро[3,4]октан-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло [2,3-d]піримідин-2-амін (D166)



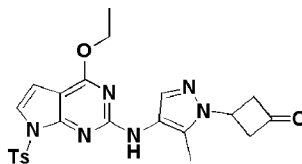
Розчин D2 (500 мг, 1,421 ммоль), D165 (357 мг, 1,705 ммоль), K₂CO₃ (589 мг, 4,26 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (65,1 мг, 0,071 ммоль) в 2-бутанолі (2 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 45 хвилин. Суміш очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням ЕА і додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки D166 (570 мг, 1,039 ммоль, 73,1 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 525 [M+H]⁺. t_R=1,429 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,77 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,20 (м, 3H), 6,43 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,65 (м, 1H), 4,43 (дд, J=9,0 Гц, 2H), 3,96 (м, 4H), 3,16 (м, 2H), 2,82 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,38 (т, J=9,0 Гц, 3H).

Опис D167

3-(4-((4-етоксі-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)циклобутанон (D167)



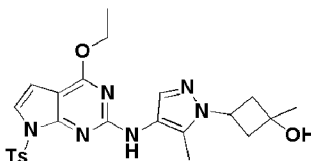
До розчину D166 (550 мг, 1,048 ммоль) в ацетоні (10 мл) і воді (1 мл) додавали 4-метилбензолсульфову кислоту (18,05 мг, 0,105 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 55°C. Суміш виливали у воду та екстрагували за допомогою DCM (20 мл ×3). Об'єднані екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=4:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D167 (350 мг, 0,553 ммоль, 52,8 % вихід).

РХМС: 481 [M+H]⁺. t_R=1,46 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,78 (м, 3H), 7,21 (м, 3H), 6,44 (м, 1H), 6,27 (м, 1H), 5,04 (м, 1H), 4,42 (дд, J=9,0 Гц, 2H), 3,96 (м, 2H), 3,56 (м, 2H), 2,36 (с, 6H), 1,39 (т, J=9,0 Гц, 3H).

Опис D168

3-(4-((4-етоксі-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)-1-метилциклобутанол (D168)



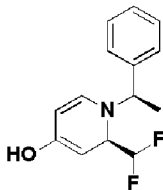
До розчину D167 (350 мг, 0,728 ммоль) у ТГФ (10 мл) додавали метилмагнійбромід (0,607 мл, 1,821 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш гасили водним розчином NaHCO₃ і екстрагували за допомогою DCM (20 мл ×3). Об'єднані екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину

очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM: CH₃OH=20:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D168 (300 мг, 0,604 ммоль, 83 % вихід).

PXMC: 497 [M+H]⁺. t_R=1,41 хв. (PXMC умова 2)

Опис D169

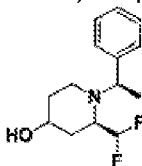
5 (R)-2-(дифторметил)-1-((R)-1-фенілетил)-1,2-дигідропіридин-4-ол (D169)



ZnCl₂ (20 г) в SOCl₂ (10 мл) підтримували при перемішуванні при 100°C протягом 3 годин. Розчинник видаляли і залишок знову розчиняли в толуолі (10 мл). Потім толуол видаляли і суміш сушили при зниженому тиску, потім підтримували в атмосфері N₂. Розчин хлориду цинку (II) (13,39 г, 98 ммоль), (E)-N-(2,2-дифторетиліден)-1-фенілетанаміну (6 г, 32,8 ммоль), (E)-((4-метоксибути-1,3-дієн-2-іл)оксі)триметилсилану (5,64 г, 32,8 ммоль) у ТГФ (20 мл) підтримували при перемішуванні протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш виливали у воду (50 мл) та екстрагували за допомогою ЕА (50 мл ×3). Органічний шар концентрували і неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=2:1 до 1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D169 (2,8 г, 11,14 ммоль, 34,0 % вихід).

Опис D170

10 (±)-(2R)-2-(дифторметил)-1-((R)-1-фенілетил)піперидин-4-ол (D170)

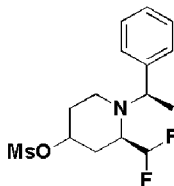


Розчин NaBH₄ (1,518 г, 40,1 ммоль) і D169 (2,8 г, 11,14 ммоль) в етанолі (30 мл) підтримували при перемішуванні при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчинник видаляли. Залишок розбавляли водою (30 мл) і екстрагували за допомогою ЕА (20 мл ×3). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D170 (2,7 г, 10,58 ммоль, 95 % вихід).

PXMC: 256 [M+H]⁺. t_R=1,41 хв. (PXMC умова 2)

Опис D171

25 (±)-(2R)-2-(дифторметил)-1-((R)-1-фенілетил)піперидин-4-іл метансульфонат (D171)

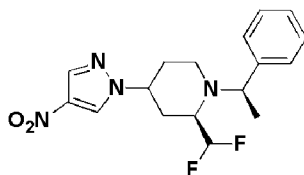


До розчину D170 (1,5 г, 5,88 ммоль) і DIPEA (1,026 мл, 5,88 ммоль) у ТГФ (30 мл) додавали гіпохлористий метансульфононий ангідрид (1,057 мл, 5,88 ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали водний розчин NaHCO₃ (20 мл) і екстрагували за допомогою ЕА. Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D171 (1,5 г, 3,82 ммоль, 65,1 % вихід) у вигляді масла.

PXMC: 334 [M+H]⁺. t_R=1,524 хв. (PXMC умова 2)

Опис D172

35 (±)-(2R)-2-(дифторметил)-4-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)-1-((R)-1-фенілетил)піперидин (D172)



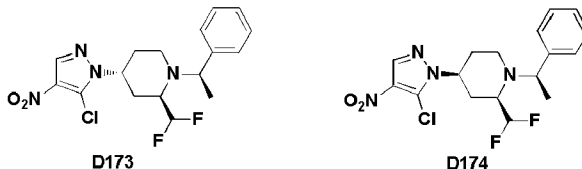
Розчин D171 (1,5 г, 4,50 ммоль), Cs₂CO₃ (2,93 г, 9,00 ммоль) і 4-нітро-1H-піразолу (1,017 г, 9,00 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) перемішували протягом ночі при 80°C. Суміш концентрували й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=10:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D172 (600 мг, 0,856 ммоль, 19,03 % вихід) у вигляді масла.

5 PXMC: 351 [M+H]⁺. t_R=1,450 хв. (PXMC умова 2)

Опис D173 і D174

(2R, 4R)-4-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-2-(дифторметил)-1-((R)-1-фенілетил)піперидин (D173)

10 (2R, 4S)-4-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-2-(дифторметил)-1-((R)-1-фенілетил)піперидин (D174)



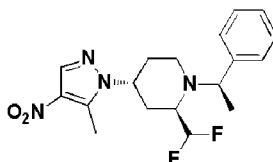
До розчину D172 (600мг, 1,713 ммоль) у ТГФ (50 мл) додавали LiHMDS (1М у ТГФ, 5,14 мл, 5,14 ммоль) при -78°C в атмосфері азоту. Після перемішування при -78°C протягом 30 хвилин додавали перхлоретан (1014 мг, 4,28 ммоль) у ТГФ (50 мл) і суміш перемішували ще протягом 2 годин при -78°C в атмосфері азоту. Реакційну суміш гасили водним розчином NH₄Cl. Суміш екстрагували за допомогою EA (100 мл ×2), промивали насиченим сольовим розчином, сушили за допомогою Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=20:1) з отриманням вказаних у заголовку сполук D173 (230 мг, 0,586 ммоль, 34,2 % вихід) і D174 (230 мг, 0,598 ммоль, 34,9 % вихід) у вигляді жовтих твердих речовин.

20 D173: PXMC: 385 [M+H]⁺. t_R=1,655 хв. (PXMC умова 2)

D174: PXMC: 385 [M+H]⁺. t_R=1,703 хв. (PXMC умова 2)

Опис D175

25 (2R, 4R)-2-(дифторметил)-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-1-((R)-1-фенілетил)піперидин (D175)

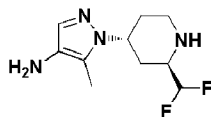


Розчин D173 (200 мг, 0,520 ммоль), метилборонової кислоти (0,780 мл, 1,559 ммоль), Na₂CO₃ (165 мг, 1,559 ммоль) і продукту приєднання PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (42,2 мг, 0,052 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) і воді (1,5 мл) перемішували протягом ночі при 80°C. Розчинник випаровували і неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=3:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D175 (100 мг, 0,198 ммоль, 38,0 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

30 PXMC: 365 [M+H]⁺. t_R=1. 98 хв. (PXMC умова 1)

Опис D176

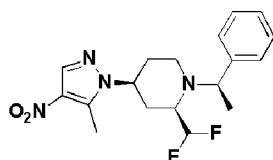
35 1-((2R, 4R)-2-(дифторметил)піперидин-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-амін (D176)



Розчин D175 (100 мг, 0,274 ммоль) і Pd/C (29,2 мг, 0,027 ммоль) у метанолі (20 мл) перемішували в атмосфері водню протягом 2 годин. Суміш фільтрували і фільтрат упарювали насухо з отриманням вказаної в заголовку сполуки D176 (40 мг, 0,174 ммоль, 63,3 % вихід) у вигляді жовтого масла.

40 Опис D177

(2R, 4S)-2-(дифторметил)-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-1-((R)-1-фенілетил)піперидин (D177)



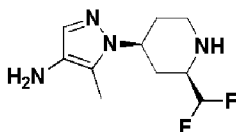
Розчин D174 (230 мг, 0,598 ммоль), метилборонової кислоти (0,125 мл, 1,793 ммоль), Na_2CO_3 (190 мг, 1,793 ммоль) і продукту приєднання $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (48,8 мг, 0,060 ммоль) перемішували в умовах мікрохвильового опромінення при 120°C протягом 4 годин. Суміш розбавляли за допомогою ЕА і концентрували. Неочищену речовину безпосередньо очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=2:1) з отриманням вказаної в заголовку

сполуки D177 (123 мг, 0,338 ммоль, 56,5 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_{\text{R}}=2,614$ хв. (РХМС умова 2)

Опис D178

1-((2R, 4S)-2-(дифторметил)пиперидин-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-амін (D178)

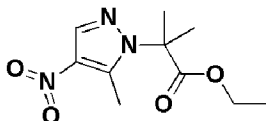


Розчин D177 (123 мг, 0,338 ммоль) і Pd/C (35,9 мг, 0,034 ммоль) у метанолі (20 мл) перемішували в атмосфері водню протягом 2 годин. Суміш фільтрували і фільтрат упарювали з отриманням вказаної в заголовку сполуки D178 (56 мг, 0,243 ммоль, 72,1 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_{\text{R}}=0,244$ хв. (РХМС умова 2)

Опис D179

етил 2-метил-2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропаноат (D179)



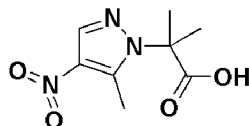
До розчину етил D146 (14,0 г, 61,7 ммоль) у ТГФ (200 мл) додавали LDA (2,0 М, 62 мл, 123,30 ммоль) при температурі нижче -30°C . Суміш перемішували при -30°C протягом 30 хвилин. Потім додавали MeI (17,5 г, 7,7 мл, 123 ммоль) і суміш перемішували при 15°C протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили водою (200 мл) і суміш екстрагували за допомогою EtOAc (300 мл $\times 3$). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ: ЕА=30:1 до 15:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D179 (5,0 г, 34 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_{\text{R}}=1,61$ хв. (РХМС умова 3)

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,08 (с, 1H), 4,26 (кв., $J=5,7$ Гц, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,85 (с, 6H), 1,27 (т, $J=5,4$ Гц, 3H).

Опис D180

2-метил-2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропанова кислота (D180)



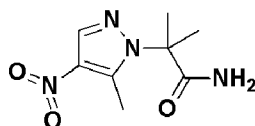
До розчину D179 (5,00 г, 20,7 ммоль) додавали по краплях 1н розчин NaOH (4,0 г, 100 мл, 0,104 міль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин і потім доводили до рН~1,0 1н розчином HCl (20 мл) і потім екстрагували за допомогою ЕА (200 мл $\times 3$). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки D180 у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 212 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_{\text{R}}=1,30$ хв. (РХМС умова 3)

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,09 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 1,91 (с, 6H).

Опис D181

2-метил-2-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропанамід (D181)



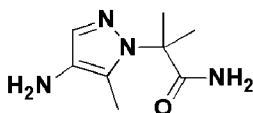
До розчину D180 (4,10 г, 19,2 ммоль) в DCM (100 мл) додавали по краплях оксалілхлорид (4,80 г, 3,7 мл, 38,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 хвилин. Потім додавали по краплях DMF (0,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випаровували, залишок розчиняли в ТГФ (30 мл) і додавали по краплях в NH_4OH (60 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчин концентрували і залишок розподіляли між ЕА (100 мл) і водою (100 мл). Водну фазу екстрагували за допомогою ЕА (100 мл $\times$ 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином NH_4Cl (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і упарювали з отриманням вказаної в заголовку сполуки D181 (3,9 г, 95 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 211 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=0,52$ хв. (РХМС умова 3)

^1H ЯМР (300 МГц, CHLOROFORM-d): δ 8,12 (с, 1H), 5,46 (шир.с, 1H), 5,28 (шир.с, 1H), 2,64 (с, 3H), 1,85 (с, 6H).

Опис D182

2-(4-аміно-5-метил-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропанамід (D182)



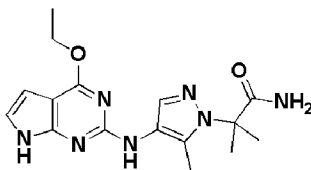
Суміш D181 і Pd/C (400 мг, 20 %) в MeOH (15 мл) перемішували в атмосфері водню протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали на колонці C18 ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}=5:100$) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D182 (820 мг, 48 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС: 183 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=0,36$ хв. (РХМС умова 3)

^1H ЯМР (300 МГц, CHLOROFORM-d): δ 7,20 (с, 1H), 5,34 (шир.с, 1H), 5,25 (шир.с, 1H), 2,73 (шир.с, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,79 (с, 6H).

Опис D183

2-(4-((4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропанамід (D183)



Суміш D182 (660 мг, 3,63 ммоль), D1 (786 мг, 3,99 ммоль), X-phos (345 мг, 0,730 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (327 мг, 0,357 ммоль) і K_2CO_3 (1,5 г, 10,88 ммоль) у діоксані (50 мл) перемішували при 100°C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через Целіт. Фільтрат концентрували й очищали на колонці C18 ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}=40/60$) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D183 (513 мг, 41 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС: 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,63$ хв. (РХМС умова 3)

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): 11,16 (шир.с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,85-6,87 (м, 1H), 6,19-6,22 (м, 1H), 4,41 (кв., $J=7,5$ Гц, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,64 (с, 6H), 1,34 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Опис D184

 $(\pm)$ -(транс)-3-фтор-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-1-(оксетан-3-іл)піперидин (D184)



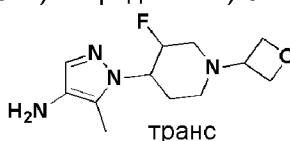
До розчину D105 (1,00 г, 4,38 ммоль), оксетан-3-ону (785 мг, 10,9 ммоль) в DCE (40 мл) додавали по порціях $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,78 г, 13,1 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали водний розчин Na_2CO_3 (30 мл) і суміш потім екстрагували за допомогою DCM (50 мл $\times 2$). Об'єднані органічні шари сушили і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D184 (1,00 г, 80 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС: 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,53$ хв. (РХМС умова 3)

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d): δ 8,14 (с, 1H), 5,07-4,83 (м, 1H), 4,71-4,58 (м, 4H), 4,17-4,04 (м, 1H), 3,70-3,61 (м, 1H), 3,26-3,18 (м, 1H), 2,90-2,84 (м, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,52-2,44 (м, 1H), 2,14-1,93 (м, 3H).

Опис D185

($\pm$)-(транс)-1-(3-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-амін (D185)



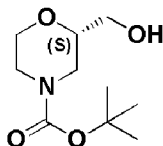
Розчин D184 (500 мг, 1,76 ммоль) і Pd/C (160 мг, 10 %) в MeOH (20 мл) перемішували при 30°C в атмосфері H_2 протягом 2 годин. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією (DCM:MeOH=15:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D185 (420 мг, 94 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,32$ хв. (РХМС умова 3)

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d): δ 7,23 (с, 1H), 5,07-4,83 (м, 1H), 4,69-4,61 (м, 4H), 4,01-3,89 (м, 1H), 3,67-3,60 (м, 1H), 3,49 (с, 1H), 3,21-3,13 (м, 1H), 2,85-2,79 (м, 1H), 2,48-2,34 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,07-1,90 (м, 3H).

Опис D186

(S)-трет-бутил 2-(гідроксиметил)морфолін-4-карбоксилат (D186)



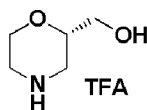
До розчину (S)-4-(трет-бутоксикарбоніл)морфолін-2-карбонової кислоти (2,50 г, 10,8 ммоль) у ТГФ (25 мл) додавали по краплях боран (1 М, 20 мл) при 0°C протягом 15 хвилин. Після додавання реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили за допомогою MeOH/AcOH (9:1, 10 мл) при 0°C. Суміш потім концентрували і залишок виливали в 35 мл води і 35 мл EtOAc. Органічний шар промивали насиченим водним розчином Na_2CO_3 (30 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D186 (2,6 г, 100 %) у вигляді безбарвного масла.

РХМС: 118 $[\text{M}-100+\text{H}]^+$. $t_R=1,96$ хв. (РХМС умова 3)

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d): δ 3,84-3,91 (м, 3H), 3,49-3,68 (м, 4H), 2,70-2,97 (м, 2H), 2,03 (т, 1H), 1,45 (с, 9H);

Опис D187

(S)-морфолін-2-ілметанол TFA сіль (D187)

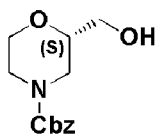


До розчину D186 (2,6 г, 12 ммоль) в DCM (25 мл) додавали TFA (10 мл, 132 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 днів суміш концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D187 (5,0 г, 100 %) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 118 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,75$ хв. (РХМС умова 3)

Опис D188

(S)-бензил 2-(гідроксиметил)морфолін-4-карбоксилат (D188)



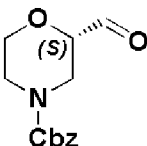
До розчину D187 (700 мг, 5,98 ммоль), Na_2CO_3 (1,27 г, 12,0 ммоль) у діоксані (12 мл) і H_2O (5 мл) додавали CbzCl (1,53 г, 9,00 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин реакційну суміш виливали в 200 мл води та екстрагували за допомогою DCM (30 мл $\times 3$). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Неочищену речовину очищали на колонці C18 ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}=40\%-60\%$) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D188 (870 мг, 58 %) у вигляді безбарвного масла.

РХМС: 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=2,73$ хв. (РХМС умова 3)

^1H ЯМР (300 МГц, H_2O): δ 7,31-7,39 (м, 5H), 5,14 (с, 2H), 3,92-3,99 (м, 3H), 3,50-3,67 (м, 4H), 2,81-3,03 (м, 2H), 2,02 (т, $J=6,3$ Гц, 1H).

Опис D189

(S)-бензил 2-формілморфолін-4-карбоксилат (D189)



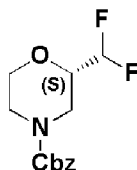
У сухий 100-мл бутель додавали $(\text{COCl})_2$ і безводний DCM (25 мл). Після охолодження розчину до -78°C додавали по краплях DMSO (2,16 г, 27,7 ммоль) у безводному DCM (1,0 мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1 години і повільно додавали розчин D188 (870 мг, 3,46 ммоль) в DCM (1,0 мл). Суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин і додавали TEA (4,20 г, 41,5 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин і при 0°C протягом 30 хвилин. Суміш розбавляли за допомогою DCM (100 мл), промивали водою (30 мл), HCl (1 N, 30 мл), насиченим розчином NaHCO_3 (30 мл) і насиченим сольовим розчином (30 мл), потім сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D189 (1,0 г, 100 %) у вигляді безбарвного масла.

РХМС: 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=2,09$ хв. (РХМС умова 3)

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 9,57 (с, 1H), 7,30-7,38 (м, 5H), 5,75 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,55-4,15 (м, 4H), 3,13-3,43 (м, 2H), 2,73-2,92 (м, 1H)

Опис D190

(S)-бензил 2-(дифторметил)морфолін-4-карбоксилат (D190)



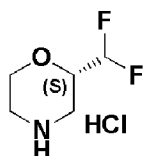
До розчину D189 (1,0 г, 4,0 ммоль) в DCM (15 мл) додавали по краплях DAST (1,3 г, в 3 мл DCM) при -78°C в атмосфері азоту. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали 30 мл насиченого розчину NaHCO_3 . Суміш екстрагували за допомогою DCM (50 мл $\times 2$). Об'єднаний органічний шар промивали водою (30 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі ($\text{PE}:\text{EA}=1:20-1:15-1:10$) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D190 (240 мг, 25 %).

РХМС: 138 $[\text{M}-\text{Cbz}]^+$. $t_R=2,21$ хв. (РХМС умова 3)

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 7,32-7,38 (с, 5H), 5,72 (т, $J=54,9$, 3,9 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,91-4,13 (м, 3H), 3,52-3,63 (м, 2H), 2,98-3,05 (м, 2H);

Опис D191

(S)-2-(дифторметил)морфолін гідрохлорид (D191)



Розчин D190 (240 мг, 0,88 ммоль) і Pd/C (10 %, 50 мг) в MeOH (20 мл) перемішували в атмосфері H_2 при 40°C протягом 16 годин. Суміш фільтрували і додавали 3 краплі концентрованої HCl, потім суміш концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки

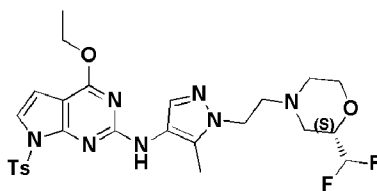
D191 (170 мг, 100 %) у вигляді безбарвного масла.

PXMC: 138 $[M+H]^+$. $t_R=1,93$ хв. (PXMC умова 3)

1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 5,96 (тд, $J=53,4$, 3,0 Гц, 1H), 4,11-4,22 (м, 2H), 3,84-3,93 (м, 1H), 3,13-3,49 (м, 4H).

Опис D192

(S)-N-(1-(2-(2-(дифторметил)морфоліно)етил)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (D192)



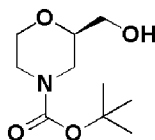
До розчину D191 (170 мг, 0,979 ммоль), D80 (427 мг, 0,800 ммоль) у діоксані (10 мл) додавали K_2CO_3 (550 мг, 4 ммоль) і H_2O (3 краплі). Після перемішування при 115°C протягом 30 годин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок виливали в 100 мл води та екстрагували за допомогою EA (40 мл $\times 3$). Органічну фазу сушили над Na_2SO_4 , концентрували й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=5:1-2:1-1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D192 (150 мг, 21 %) у вигляді коричневого масла.

PXMC: 576 $[M+H]^+$. $t_R=2,63$ хв. (PXMC умова 3)

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$): 8,66 (с, 1H), 7,65-7,79 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,25-7,30 (м, 3H), 6,51 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 5,97 (тд, $J=55,2$, 3,9 Гц, 1H), 4,37-4,46 (м, 2H), 4,18-4,21 (м, 2H), 3,83 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,60-3,64 (м, 1H), 3,44-3,51 (м, 1H), 2,73-2,85 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,01-2,18 (м, 2H), 1,32 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

Опис D193

(R)-трет-бутил 2-(гідроксиметил)морфолін-4-карбоксилат (D193)



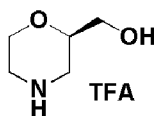
Вказану в заголовку сполуку D193 (2,50 г, 83 % вихід) отримували у вигляді безбарвного масла з використанням процедури аналогічної тій, яка описана для D186, виходячи з (R)-4-(трет-бутоксикарбоніл)морфолін-2-карбонової кислоти (3,30 г, 14,3 ммоль).

PXMC: 218 $[M+H]^+$. $t_R=1,96$ хв. (PXMC умова 3)

1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 3,84-3,91 (м, 3H), 3,49-3,68 (м, 4H), 2,70-2,97 (м, 2H), 2,03 (с, 1H), 1,45 (с, 9H);

Опис D194

(R)-морфолін-2-ілметанол TFA сіль (D194)

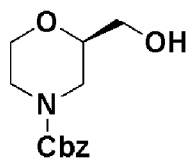


Вказану в заголовку сполуку D194 (700 мг, 100 % вихід) отримували у вигляді безбарвного масла з використанням процедури аналогічної тій, яка описана для D187, виходячи з D193 (1,30 г, 5,99 ммоль).

PXMC: 118 $[M+H]^+$. $t_R=1,75$ хв. (PXMC умова 3)

Опис D195

(R)-бензил 2-(гідроксиметил)морфолін-4-карбоксилат (D195)



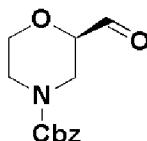
Вказану в заголовку сполуку D195 (970 мг, 65 % вихід) отримували у вигляді безбарвного масла з використанням процедури аналогічної тій, яка описана для D188, виходячи з D194 (700 мг, 5,98 ммоль).

PXMC: 252 [M+H]⁺. t_R=2,73 хв. (PXMC умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 7,30-7,41 (м, 5H), 5,09 (с, 2H), 4,78-4,81 (м, 1H), 3,76-3,95 (м, 3H), 3,31-3,43 (м, 4H), 2,62-2,93 (м, 2H);

Опис D196

(R)-бензил 2-формілморфолін-4-карбоксилат (D196)



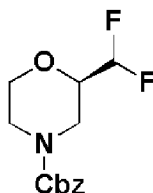
Вказану в заголовку сполуку D196 (800 мг, 100 % вихід) отримували у вигляді безбарвного масла з використанням процедури аналогічної тій, яка описана для D189, виходячи з D195 (820 мг, 3,27 ммоль).

PXMC: 250 [M+H]⁺. t_R=2,09 хв. (PXMC умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 9,57 (с, 1H), 7,30-7,38 (м, 5H), 5,10 (с, 2H), 3,14-4,15 (м, 7H).

Опис D197

(R)-бензил 2-(дифторметил)морфолін-4-карбоксилат (D197)



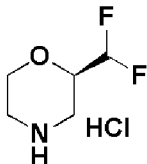
Вказану в заголовку сполуку D197 (340 мг, 39 % вихід) отримували з використанням процедури аналогічної тій, яка описана для D190, виходячи з D196 (800 мг, 3,21 ммоль).

PXMC: 272 [M+H]⁺. t_R=2,20 хв. (PXMC умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 7,32-7,38 (с, 5H), 6,08 (тд, J=54,9, 3,9 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,72-3,93 (м, 4H), 3,45-3,54 (м, 1H), 2,95-3,02 (м, 2H).

Опис D198

(R)-2-(дифторметил)морфолін гідрохлорид (D198)

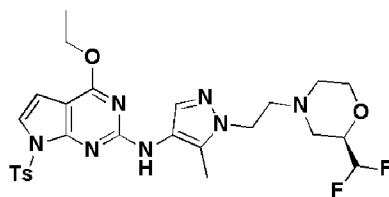


Вказану в заголовку сполуку D198 (120 мг, 55 % вихід) отримували у вигляді безбарвного масла з використанням процедури аналогічної тій, яка описана для D191, виходячи з D197 (340 мг, 1,25 ммоль).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 9,94 (шир.с, 1H), 9,74 (шир.с, 1H), 6,14 (тд, J=53,1, 3,3 Гц, 1H), 3,81-4,18 (м, 4H), 3,18-3,26 (м, 2H), 2,92-2,98 (м, 2H).

Опис D199

(R)-N-(1-(2-(2-(дифторметил)морфоліно)етил)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (D199)



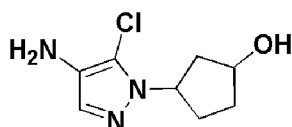
Вказану в заголовку сполуку D199 (125 мг, 31 % вихід) отримували у вигляді білої твердої речовини з використанням процедури аналогічної тій, яка описана для D192, виходячи з D198 (120 мг, 0,667 ммоль).

5 PXMC: 576 [M+H]⁺. t_R=2,06 хв. (PXMC умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 8,66 (с, 1H), 7,65-7,79 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,25-7,30 (м, 3H), 6,51 (д, J=3,9 Гц, 1H), 5,97 (тд, J=55,2, 3,9 Гц, 1H), 4,37-4,46 (м, 2H), 4,18-4,21 (м, 2H), 3,83 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,60-3,64 (м, 1H), 3,44-3,51 (м, 1H), 2,73-2,85 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,01-2,18 (м, 2H), 1,32 (т, J=6,9 Гц, 3H).

10 Опис D200

(±)-3-(4-аміно-5-хлор-1H-піразол-1-іл)циклопентанол (D200)

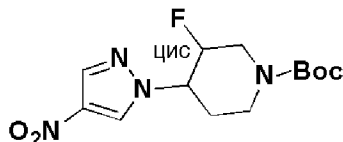


Суміш D67 (400 мг, 1,727 ммоль), хлориду амонію (462 мг, 8,63 ммоль) і заліза (482 мг, 8,63 ммоль) у воді (10 мл) і етанолі (10 мл) перемішували при 80°C протягом 1 години. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали обернено-фазовою хроматографією на C18 (CH₃CN/H₂O, 0,1 % TFA) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D200 (412 мг, 0,959 ммоль, 55,5 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

15 PXMC: 202 [M+H]⁺. t_R=0,36 хв. (PXMC умова 1)

Опис D201

20 (±)-цис-трет-бутил 3-фтор-4-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D201)



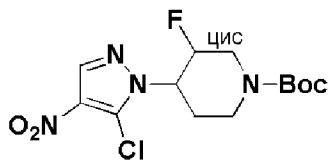
До розчину транс-трет-бутил 3-фтор-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (2,0 г, 9,1 ммоль), 4-нітро-1H-піразолу (1,03 г, 9,11 ммоль), PPh₃ (3,57 г, 13,6 ммоль) у ТГФ (50 мл) повільно додавали DIAD (2,75 г, 13,6 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випаровували і залишок розчиняли в DCM (30 мл) і додавали н-гексан (60 мл). Суспензію інтенсивно перемішували протягом 1 години і потім фільтрували. Фільтрат концентрували і неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на C18 (ACN:H₂O=4:1-1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D201 у вигляді жовтого масла (2,4 г, 86 % вихід).

25 PXMC: 314 [M+H]⁺. t_R=1,93 хв. (PXMC умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,25 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 5,03-4,86 (м, 1H), 4,55-4,39 (м, 3H), 3,13-2,85 (м, 2H), 2,38-2,24 (м, 1H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,48 (с, 9H).

Опис D202

30 (±)-цис-трет-бутил 4-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-3-фторпіперидин-1-карбоксилат (D202)



35

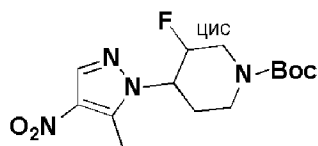
До розчину DIPEA (0,98 г, 9,7 ммоль) у ТГФ (15 мл) додавали n-BuLi (3,9 мл, 9,7 ммоль) при -78°C в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин і потім при 0°C протягом 30 хвилин. До розчину D201 (1,7 г, 5,40 ммоль) у ТГФ (20 мл) додавали отриманий вище розчин LDA при -78°C. Реакційну суміш перемішували при цій температурі

протягом 1,5 години і додавали перхлоретан (2,30 г, 9,72 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин і потім давали нагрітися до кімнатної температури протягом 1 години. Додавали водний розчин NH₄Cl (40 мл) і розчин екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл ×2). Органічний шар сушили і концентрували. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=8:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D202 (640 мг, 36 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,22 (с, 1H), 4,94-4,74 (м, 1H), 4,68-4,33 (м, 3H), 3,26-2,97 (м, 2H), 2,84-2,71 (м, 1H), 1,96-1,88 (м, 1H), 1,48 (с, 9H).

Опис D203

(±)-цис-трет-бутил 3-фтор-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D203)



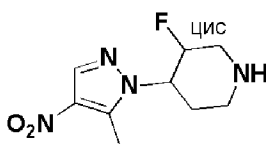
Розчин D202 (640 мг, 1,86 ммоль), 2,4,6-триметил-циклотрибороксану (224 мг, 1,77 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (310 мг, 0,37 ммоль), Na₂CO₃ (297 мг, 2,80 ммоль) і KOAc (224 мг, 2,80 ммоль) в H₂O (2,8 мл) і ацетонітрилі (15 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 130°C протягом 1,5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через шар Целіту. Розчин концентрували і неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=5:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D203 (710 мг, 60 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС: 229 [M+H-100]⁺. t_R=1,53 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,11 (с, 1H), 4,84-4,69 (м, 1H), 4,52-4,26 (м, 3H), 3,33-3,10 (м, 2H), 2,77-2,64 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 1,99-1,92 (м, 1H), 1,47 (с, 9H).

Опис D204

(±)-цис-3-фтор-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин (D204)



До розчину D203 (710 мг, 2,16 ммоль) в MeOH (7 мл) додавали HCl/діоксан (5,7 М, 10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли і залишок розчиняли у водному розчині Na₂CO₃ (20 мл) і екстрагували за допомогою DCM/MeOH (10:1, 20 мл ×5). Об'єднані органічні шари сушили і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D204 (500 мг, 100 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

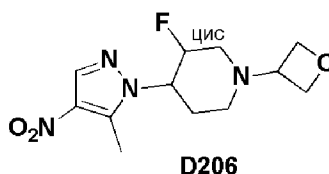
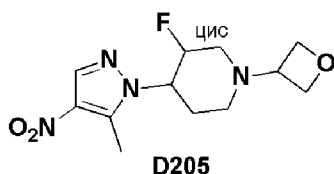
РХМС: 229 [M+H]⁺. t_R=0,52 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,12 (с, 1H), 4,78-4,61 (м, 1H), 4,44-4,32 (м, 1H), 3,47-3,35 (м, 3H), 2,87-2,63 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 1,91-1,85 (м, 1H), 1,64-1,57 (м, 1H).

Опис D205 і D206

Енантіомер 1: цис-3-фтор-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-1-(оксетан-3-іл)піперидин (D205)

Енантіомер 2: цис-3-фтор-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-1-(оксетан-3-іл)піперидин (D206)



До розчину D204 (500 мг, 2,20 ммоль), оксетан-3-ону (395 мг, 5,48 ммоль) в DCE (20 мл) додавали по порціях NaBH(OAc)₃ (1,4 г, 6,6 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали водний розчин Na₂CO₃ (30 мл) та екстрагували за допомогою DCM (530 мл ×5). Об'єднаний органічний шар сушили і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на C18 (25-60 % ACN у воді) з отриманням бажаного продукту (470 мг, 75 % вихід) у вигляді білої твердої

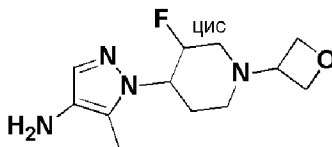
речовини, яку розділяли хіральною ВЕРХ (chiralpak IA 5 мкм 4,6×250 мм, Hex/EtOH:50/50, 1,0 мл/хв) з отриманням вказаних у заголовку сполук D205 (200 мг, $t_R=7,939$ хв) і D206 (180 мг, $t_R=10,224$ хв) отримували у вигляді білих твердих речовин.

РХМС: 285 $[M+H]^+$. $t_R=1,64$ хв. (РХМС умова 3)

1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,09 (с, 1H), 4,93-4,76 (м, 1H), 4,70-4,60 (м, 4H), 4,50-4,37 (м, 1H), 3,74-3,68 (м, 1H), 3,09-2,96 (м, 2H), 2,77-2,75 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,50-2,27 (м, 2H), 2,09-2,00 (м, 1H).

Опис D207

Енантіомер 1: цис-1-(3-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-амін (D207)



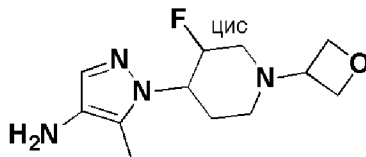
Розчин D205 (200 мг, 0,70 ммоль) і Pd/C (60 мг, 10 %) в MeOH (8 мл) перемішували при 30°C в атмосфері водню протягом 1 години. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D207 (150 мг, 85 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 255 $[M+H]^+$. $t_R=0,47$ хв. (РХМС умова 3)

1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,18 (с, 1H), 4,89-4,61 (м, 5H), 4,32-4,18 (м, 1H), 3,73-3,64 (м, 1H), 3,10-3,02 (м, 2H), 2,78-2,74 (м, 1H), 2,66-2,61 (шир.с, 2H), 2,40-2,17 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,01-1,93 (м, 1H).

Опис D208

Енантіомер 2: цис-1-(3-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-амін (D208)



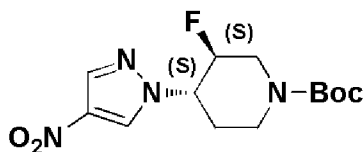
Розчин D206 (180 мг, 0,63 ммоль) і Pd/C (30 мг, 10 %) в MeOH (8 мл) перемішували при 30°C під балоном H_2 протягом 1 години. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D208 (140 мг, 87 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 255 $[M+H]^+$. $t_R=0,47$ хв. (РХМС умова 3)

1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,18 (с, 1H), 4,89-4,61 (м, 5H), 4,32-4,18 (м, 1H), 3,73-3,64 (м, 1H), 3,10-3,02 (м, 2H), 2,78-2,74 (м, 1H), 2,66-2,61 (шир.с, 2H), 2,40-2,17 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,01-1,93 (м, 1H).

Опис D209

(3S, 4S)-трет-бутил 3-фтор-4-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D209)

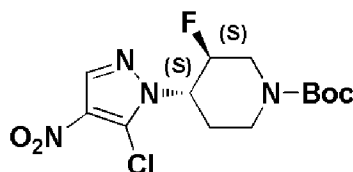


До розчину (3S, 4R)-трет-бутил 3-фтор-4-гідроксіпіперидин-1-карбоксилату (3,40 г, 15,5 ммоль), 4-нітро-1H-піразолу (1,75 г, 15,5 ммоль), PPH_3 (6,10 г, 23,3 ммоль) у ТГФ (100 мл) повільно додавали DIAD (4,71 г, 23,3 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш концентрували, залишок розчиняли в EtOAc (50 мл) і потім додавали н-гексан (100 мл). Суспензію перемішували інтенсивно протягом 1 години і потім фільтрували. Фільтрат концентрували і неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на C18 (MeCN/вода: 20 % до 80 %) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D209 (4,05 г, 83 % вихід) у вигляді жовтого масла.

1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,22 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 4,86-4,57 (м, 2H), 4,29-4,18 (м, 2H), 2,85 (шир.с, 2H), 2,28-2,12 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

Опис D210

(3S, 4S)-трет-бутил 4-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-3-фторпіперидин-1-карбоксилат (D210)

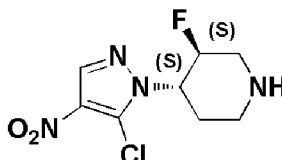


До розчину D209 (2,7 г, 8,6 ммоль) у ТГФ (50 мл) додавали LiHMDS (26 мл, 25,8 ммоль, 1М у ТГФ) при -78°C в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 40 хвилин. Додавали розчин гексахлоретану (4,07 г, 17,2 ммоль) у ТГФ (20 мл) і реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 2 годин в атмосфері N₂. Додавали водний розчин NH₄Cl (40 мл) і розчин екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл ×2). Органічні шари сушили і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=5:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D210 (1,2 г, 40 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,23 (с, 1H), 4,99-4,75 (м, 1H), 4,61-4,48 (м, 2H), 4,32-4,22 (м, 1H), 2,99-2,83 (м, 2H), 2,31-2,16 (м, 1H), 2,03-1,96 (м, 1H), 1,48 (с, 9H).

Опис D211

(3S, 4S)-4-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-3-фторпіперидин (D211)

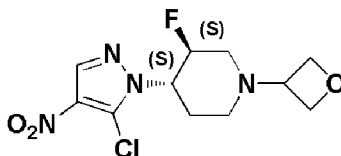


До розчину D210 (1,2 г, 3,44 ммоль) в MeOH (6 мл) додавали HCl/діоксан (8 М, 6 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випаровували і залишок розчиняли у водному розчині Na₂CO₃ (20 мл) і екстрагували за допомогою DCM/MeOH (10:1, 50 мл ×3). Об'єднані органічні шари сушили і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D211 (820 мг, 96 % вихід).

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,23 (с, 1H), 4,99-4,75 (м, 1H), 4,56-4,44 (м, 1H), 3,58-3,51 (м, 1H), 3,23-3,15 (м, 1H), 2,81-2,68 (м, 2H), 2,27-2,13 (м, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H).

Опис D212

(3S, 4S)-4-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-3-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин (D212)



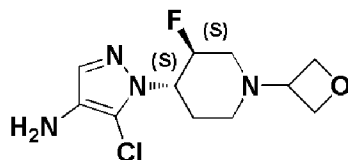
До розчину D211 (400 мг, 1,61 ммоль), оксетан-3-ону (290 мг, 4,03 ммоль) в DCE (15 мл) додавали в по порціях NaBH(OAc)₃ (1,02 г, 4,83 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали водний розчин Na₂CO₃ (30 мл) і екстрагували за допомогою DCM (30 мл ×5). Об'єднані органічні шари сушили і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D212 (410 мг, 83 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

РХМС: 305 [M+H]⁺. t_R=1,02 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,24 (с, 1H), 5,16-4,91 (м, 1H), 4,69 (т, J=6,6 Гц, 2H), 4,63-4,58 (м, 2H), 4,49-4,37 (м, 1H), 3,70-3,62 (м, 1H), 3,27-3,20 (м, 1H), 2,90-2,85 (м, 1H), 2,43-2,28 (м, 1H), 2,18-2,08 (м, 2H), 2,02-1,96 (м, 1H).

Опис D213

5-хлор-1-((3S, 4S)-3-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-амін (D213)



До розчину D212 (410 мг, 1,35 ммоль) в EtOH/H₂O (4 мл/4 мл) додавали залізний порошок (151 мг, 2,70 ммоль) і NH₄Cl (150 мг, 2,70 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин фільтрували через шар Целіту і промивали за допомогою

5

MeOH (10 мл ×3). Об'єднані органічні шари концентрували і неочищену речовину очищали

колонковою хроматографією на C18 (20-50 % ацетонітрилу у воді, t_R=5 хв) з отриманням

10

вказаної в заголовку сполуки D213 (260 мг, 70 % вихід) у вигляді червоного масла.

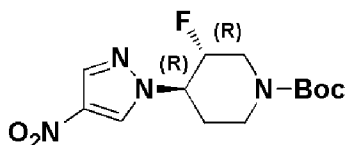
РХМС: 275 [M+H]⁺. t_R=1,55 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,29 (с, 1H), 5,13-4,88 (м, 1H), 4,69-4,58 (м, 4H), 4,28-

4,15 (м, 1H), 3,68-3,59 (м, 1H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,97-2,76 (м, 3H), 2,34-2,20 (м, 1H), 2,13-1,92 (м, 3H).

Опис D214

(3R, 4R)-трет-бутил 3-фтор-4-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D214)



15

До розчину (3R, 4S)-трет-бутил 3-фтор-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (2,2 г, 10,04 ммоль), 4-нітро-1H-піразолу (1,19 г, 10,5 ммоль), PPh₃ (3,94 г, 15,06 ммоль) у ТГФ (50 мл) додавали повільно DIAD (3,04 г, 15,06 ммоль) при охолодженні льодом. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли і залишок розчиняли в Et₂O (50 мл). Суспензію перемішували інтенсивно протягом 30 хвилин і потім фільтрували. Фільтрат

20

концентрували і неочищену речовину очищали колонковою флеш-хроматографією на C18 (30-

60 % ACN у воді) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D214 (2,7 г, 85 % вихід) у вигляді жовтого масла.

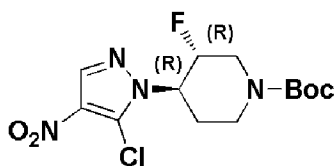
РХМС: 313 [M-H]⁺. t_R=1,80 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,23 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 4,87-4,62 (м, 2H), 4,29-4,17 (м, 2H), 2,93-2,80 (м, 2H), 2,33-2,12 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

25

Опис D215

(3R, 4R)-трет-бутил 4-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-3-фторпіперидин-1-карбоксилат (D215)



30

До розчину D214 (2,7 г, 8,6 ммоль) у ТГФ (50 мл) додавали по краплях LiHMDS (17 мл, 17,2 ммоль, 1M у ТГФ) при -78°C в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 1 години. Додавали розчин гексахлоретану (4,07 г, 17,2 ммоль) у ТГФ (20 мл) при -78°C. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 20 хвилин в атмосфері N₂. Додавали водний розчин NH₄Cl (40 мл) і розчин екстрагували за допомогою EA (50 мл×2). Органічні шари сушили і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=5:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D215 (2,7 г, 90 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

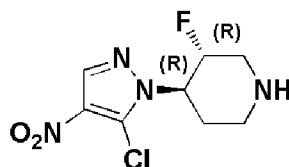
35

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,24 (с, 1H), 5,00-4,76 (м, 1H), 4,61-4,54 (м, 2H), 4,29-4,24 (м, 1H), 2,91-2,87 (м, 2H), 2,26-2,20 (м, 1H), 2,03-2,01 (м, 1H), 1,48 (с, 9H).

40

Опис D216

(3R, 4R)-4-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-3-фторпіперидин (D216)

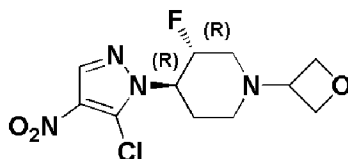


До розчину D215 (2,7 г, 7,75 ммоль) в MeOH (20 мл) додавали HCl/діоксан (8 М, 20 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли і залишок розчиняли у водному розчині Na₂CO₃ (30 мл) і екстрагували за допомогою DCM/MeOH (10:1, 50 мл ×3). Об'єднані органічні шари сушили і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D216 (1,83 г, 95 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,23 (с, 1H), 5,00-4,74 (м, 1H), 4,56-4,44 (м, 1H), 3,56-3,51 (м, 1H), 3,20-3,16 (м, 1H), 2,81-2,66 (м, 2H), 2,27-2,12 (м, 1H), 2,05-1,97 (м, 2H).

Опис D217

(3R, 4R)-4-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-3-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин (D217)



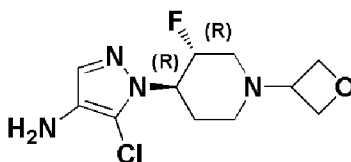
До розчину D216 (500 мг, 2,01 ммоль), оксетан-3-ону (363 мг, 5,04 ммоль) в DCE (16 мл) додавали по порціях NaBH(OAc)₃ (1,27 г, 6,03 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали водний розчин Na₂CO₃ (60 мл) і екстрагували за допомогою DCM (80 мл ×4). Об'єднані органічні шари сушили і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=2:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D217 (520 мг, 85 % вихід) у вигляді безбарвної твердої речовини.

РХМС: 305 [M+H]⁺. t_R=1,02 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,24 (с, 1H), 5,12-4,94 (м, 1H), 4,71-4,58 (м, 4H), 4,48-4,38 (м, 1H), 3,69-3,63 (м, 1H), 3,25-3,22 (м, 1H), 2,89-2,85 (м, 1H), 2,41-2,30 (м, 1H), 2,16-2,03 (м, 2H), 2,01-1,99 (м, 1H).

Опис D218

5-хлор-1-((3R, 4R)-3-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-амін (D218)



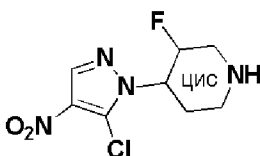
До розчину D217 (5,90 г, 19,4 ммоль) в EtOH/H₂O (50 мл/50 мл) додавали залізний порошок (5,4 г, 97 ммоль) і NH₄Cl (5,2 г, 97 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50°C. Розчин фільтрували через шар Целіту і промивали за допомогою MeOH (50 мл ×3). Об'єднані органічні шари концентрували, розчиняли в EtOAc (50 мл) і фільтрували. Органічний розчин концентрували й очищали колонковою флеш-хроматографією на C18 (10-40 % ацетонітрилу у воді, t_R=20 хв) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D218 (3,5 г, 66 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 275 [M+H]⁺. t_R=1,495 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,29 (с, 1H), 5,13-4,88 (м, 1H), 4,69-4,57 (м, 4H), 4,28-4,15 (м, 1H), 3,68-3,59 (м, 1H), 3,21-3,14 (м, 1H), 2,90 (шир.с, 2H), 2,83-2,79 (м, 1H), 2,34-2,20 (м, 1H), 2,13-1,92 (м, 3H).

Опис D219

(±)-(цис)-4-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-3-фторпіперидин (D219)

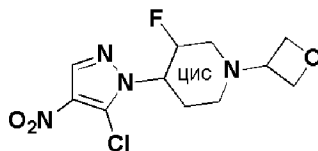


До розчину D202 (1,0 г, 2,87 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали HCl/діоксан (5,7 М, 10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видаляли і залишок розчиняли у водному розчині Na₂CO₃ (40 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл ×3). Об'єднані органічні шари сушили і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D219 у вигляді жовтої твердої речовини (650 мг, 90 % вихід).

РХМС: 249 [M+H]⁺. t_R=0,57 хв. (РХМС умова 3)

Опис D220

(±)-(цис)-4-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-3-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин (D220)



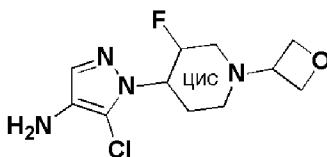
До розчину D219 (650 мг, 2,62 ммоль), оксетан-3-ону (472 мг, 6,55 ммоль) в DCE (30 мл) додавали по порціях NaBH(OAc)₃ (1,66 г, 7,86 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали водний розчин Na₂CO₃ (40 мл) і екстрагували за допомогою DCM (50 мл ×3). Об'єднані органічні шари сушили і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:2) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D220 (640 мг, 84 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 305 [M+H]⁺. t_R=1,96 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,21 (с, 1H), 4,99-4,83 (м, 1H), 4,70-4,55 (м, 5H), 3,75-3,67 (м, 1H), 3,16-3,02 (м, 2H), 2,93-2,80 (м, 1H), 2,48-2,24 (м, 2H), 2,08-1,98 (м, 1H).

Опис D221

(±)-(цис)-5-хлор-1-(3-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-амін (D221)



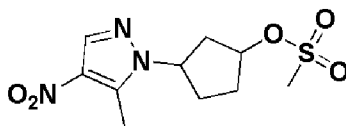
До розчину D220 (640 мг, 2,10 ммоль) в EtOH/H₂O (10 мл/10 мл) додавали залізний порошок (707 мг, 12,6 ммоль) і NH₄Cl (670 мг, 12,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50°C. Розчин фільтрували через шар Целіту. Об'єднані органічні шари концентрували й очищали колонковою флеш-хроматографією на C18 (0-20 % ацетонітрилу у воді) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D221 (400 мг, 80 % вихід) у вигляді червоного масла.

РХМС: 275 [M+H]⁺. t_R=1,32 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,27 (с, 1H), 4,93-4,77 (м, 1H), 4,72-4,64 (м, 4H), 4,38-4,25 (м, 1H), 3,74-3,65 (м, 1H), 3,15-2,78 (м, 5H), 2,41-2,18 (м, 2H), 1,99-1,94 (м, 1H).

Опис D222

(±)-цис-3-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклопентил метансульфонат (D222)



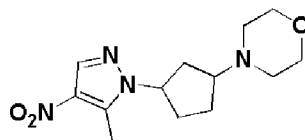
До розчину D68 (1,00 г, 4,74 ммоль) і TEA (2,39 г, 23,7 ммоль) в DCM (15 мл) додавали MsCl (1,09 г, 9,48 ммоль) при 0°C в атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш виливали у воду (100 мл) і потім екстрагували за допомогою DCM (40 мл ×3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією на C18 (ACN:H₂O=1:4) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D222 (630 мг, 48 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 290 [M+H]⁺. t_R=1,76 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,10 (с, 1H), 5,29-5,21 (м, 1H), 4,66-4,61 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,63-2,09 (м, 6H).

Опис D223

(±)-(транс)-4-(3-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклопентил)морфолін (D223)

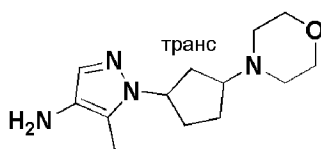


Розчин D222 (630 мг, 2,07 ммоль), морфоліну (541 мг, 6,22 ммоль) і K_2CO_3 (860 мг, 6,22 ммоль) в ACN/DMF (10 мл/3 мл) перемішували протягом ночі при 90°C. Реакційну суміш виливали у воду (50 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл ×3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D223 (320 мг, 55 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини.

1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,06 (с, 1H), 4,74-4,69 (м, 1H), 3,72-3,69 (м, 4H), 3,00-2,86 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,52-2,47 (м, 4H), 2,26-1,93 (м, 5H), 1,57-1,53 (м, 1H).

Опис D224

(±)-(транс)-5-метил-1-(3-морфоліноциклопентил)-1H-піразол-4-амін (D224)



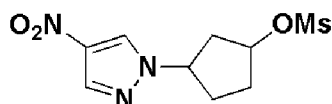
Розчин D223 (315 мг, 1,13 ммоль) і Pd/C (300 мг, 10 %) в MeOH (6 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню. Суміш фільтрували і концентрували з отриманням вказаного в заголовку продукту D224 (279 мг, 99 %) у вигляді білої твердої речовини.

PXMC: 251 $[M+H]^+$. $t_R=1,46$ хв. (PXMC умова 3)

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 6,86 (с, 1H), 4,56-4,54 (м, 1H), 3,55-3,46 (м, 4H), 2,76-2,74 (м, 1H), 2,35 (с, 4H), 2,04-1,79 (м, 8H), 1,43-1,40 (м, 1H).

Опис D225

цис/транс-3-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклопентил метансульфонат (D225)



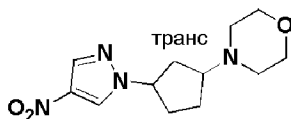
До розчину D66 (3,10 г, 15,7 ммоль) і TEA (7,95 г, 78,7 ммоль) в DCM (45 мл) додавали MsCl (3,60 г, 31,5 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш виливали у воду (50 мл), екстрагували за допомогою DCM (30 мл ×3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією на C18 з ACN/ H_2O (15 %-55 %) з отриманням вказаного в заголовку продукту D225 (2,00 г, чистота >80 % і 1,20 г вихідної речовини) у вигляді масла.

PXMC: 276 $[M+H]^+$. $t_R=2,196$ хв. (PXMC умова 3)

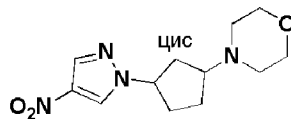
Опис D226 і D227

(±)-(транс)-4-[3-(4-нітро-піразол-1-іл)-циклопентил]-морфолін (D226)

(±)-(цис)-4-[3-(4-нітро-піразол-1-іл)-циклопентил]-морфолін (D227)



D226



D227

Розчин D225 (2,00 г, 7,27 ммоль), морфоліну (1,90 г, 21,8 ммоль) і K_2CO_3 (3,00 г, 21,8 ммоль) у DMF (50 мл) перемішували протягом ночі при 115°C. Суміш виливали у воду (50 мл), екстрагували за допомогою DCM (50 мл ×3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=1:1-0:1) з отриманням

вказаних у заголовку сполук D226 (550 мг, вихід 28 %) і D227 (297 мг, вихід 15 %) у вигляді коричневого масла.

D226: PXMC: 267 [M+H]⁺. t_R=1,984 хв. (PXMC умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,15 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 4,81-4,72 (м, 1H), 3,73 (т, J=4,8 Гц, 4H), 2,98-2,87 (м, 1H), 2,52-2,48 (м, 4H), 2,42-2,03 (м, 6H);

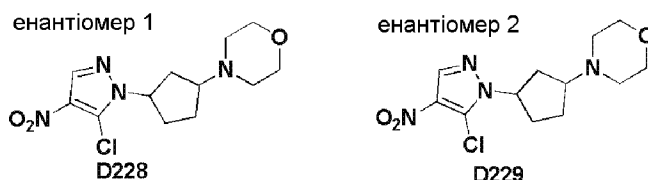
D227: PXMC: 267 [M+H]⁺. t_R=1,999 хв. (PXMC умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,31 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 4,75-4,65 (м, 1H), 3,73 (т, J=4,8 Гц, 4H), 2,78-2,67 (м, 1H), 2,57-2,44 (м, 4H), 2,29-1,97 (м, 6H).

Опис D228 і D229

Енантіомер 1: (транс)-4-(3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл) циклопентил)морфолін (D228)

Енантіомер 2: (транс)-4-(3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл) циклопентил)морфолін (D229)



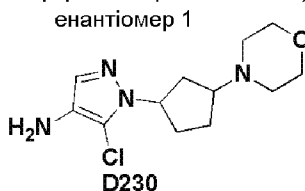
До розчину D226 (550 мг, 2,07 ммоль) у ТГФ (30 мл) додавали по краплях LiHMDS (1 М у ТГФ, 4,2 мл, 4,2 ммоль) при -78°C. Суміш перемішували протягом 1 години при -78°C і потім додавали по краплях розчин гексахлоретану (981 мг, 4,14 ммоль) у безводному ТГФ (4 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl (30 мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл ×3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл ×2). Органічні шари концентрували у вакуумі й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=3:1-0:1 і CH₂Cl₂:MeOH=20:1-10:1) з отриманням рацемату, який розділяли хіральною ВЕРХ (умови хірального розділення: chiralpak IF, 60-40 Hex-EtOH, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, T=30°C) з отриманням вказаних у заголовку сполук D228 (283 мг, t_R=10,208) і D229 (278 мг, t_R=13,517) у вигляді жовтих твердих речовин.

PXMC: 301 [M+H]⁺. t_R=2,199 хв. (PXMC умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,17 (с, 1H), 5,04-4,95 (м, 1H), 3,73 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,03-2,93 (м, 1H), 2,59-2,43 (м, 4H), 2,35-2,02 (м, 5H), 1,67-1,53 (м, 1H).

Опис D230

Енантіомер 1: (транс)-5-хлор-1-(3-морфоліноциклопентил)-1H-піразол-4-амін (D230)



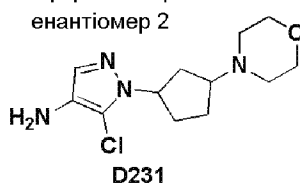
До розчину D228 (283 мг, 0,943 ммоль) в EtOH/H₂O (4 мл/4 мл) додавали залізний порошок (216 мг, 3,77 ммоль) і NH₄Cl (101 мг, 1,886 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням червоної твердої речовини, яку очищали колонковою флеш-хроматографією на C18 (5~45 % CH₃CN у воді) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D230 (181 мг, 71 % вихід) у вигляді червоної твердої речовини.

PXMC: 271 [M+H]⁺. t_R=1,546 хв. (PXMC умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,22 (с, 1H), 4,86-4,77 (м, 1H), 3,73 (т, J=4,8 Гц, 1H), 2,98-2,88 (м, 3H), 2,54-2,45 (м, 4H), 2,67-1,93 (м, 5H), 1,57-1,51 (м, 1H).

Опис D231

Енантіомер 2: (транс)-5-хлор-1-(3-морфоліноциклопентил)-1H-піразол-4-амін (D231)



До розчину D229 (278 мг, 0,927 ммоль) в EtOH/H₂O (4 мл/4 мл) додавали залізний порошок (208 мг, 3,71 ммоль) і NH₄Cl (99 мг, 1,85 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували протягом

ночі при кімнатній температурі. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням неочищеного продукту у вигляді червоної твердої речовини, який очищали колонковою флеш-хроматографією на C18 (5–45 % CH₃CN у воді), з отриманням вказаної в заголовку сполуки D231 (162 мг, 69 % вихід) у вигляді червоної твердої речовини.

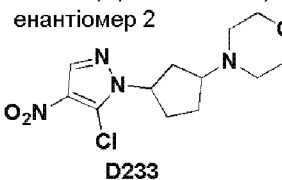
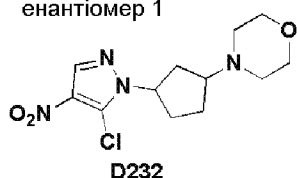
5 РХМС: 271 [M+H]⁺. t_R=1,547 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,22 (с, 1H), 4,86-4,76 (м, 1H), 3,72 (т, J=4,8 Гц, 1H), 2,98-2,85 (м, 3H), 2,54-2,46 (м, 4H), 2,67-1,93 (м, 5H), 1,59-1,51 (м, 1H).

Опис D232 і D233

Енантіомер 1: (цис)-4-(3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклопентил)морфолін (D232)

10 Енантіомер 2: (цис)-4-(3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклопентил)морфолін (D233)
енантіомер 1



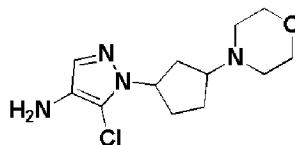
До розчину D227 (297 мг, 1,12 ммоль) у ТГФ (15 мл) додавали по краплях LiHMDS (1 М у ТГФ, 2,24 мл, 2,24 ммоль) при -78°C. Суміш перемішували протягом 1 години при -78°C і потім додавали по краплях розчин гексахлоретану (531 мг, 2,24 ммоль) у ТГФ (2 мл) протягом 20 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl (30 мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл ×3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл ×2). Органічні шари концентрували у вакуумі й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=3:1-0:1 і CH₂Cl₂:MeOH=20:1-10:1) з отриманням рацемату, який розділяли хіральною ВЕРХ (умови хірального розділення: chiralpak IF, 60-40 Нех-ЕеОН, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, T=30°C), з отриманням вказаних у заголовку сполук D232 (66 мг, t_R=10,10) і D233 (67 мг, t_R=11,60) у вигляді жовтих твердих речовин.

РХМС: 301 [M+H]⁺. t_R=2,199 хв. (РХМС умова 3)

25 ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,17 (с, 1H), 4,92-4,81 (м, 1H), 3,73 (т, J=4,8 Гц, 4H), 2,79-2,68 (м, 1H), 2,59-2,44 (м, 4H), 2,41-2,35 (м, 1H), 2,25-2,06 (м, 1H), 2,02-1,87 (м, 2H).

Опис D234

Енантіомер 2: (цис)-5-хлор-1-(3-морфоліноциклопентил)-1H-піразол-4-амін (D234)



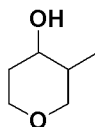
30 До розчину D233 (60 мг, 0,20 ммоль) в EtOH/H₂O (5 мл/5 мл) додавали залізний порошок (45 мг, 0,8 ммоль) і NH₄Cl (43 мг, 0,8 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Залишок розчиняли за допомогою EtOAc (5 мл) і промивали водою (50 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D234 (30 мг, 56 %) у вигляді коричневого масла.

35 РХМС: 271 [M+H]⁺. t_R=1,723 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,21 (с, 1H), 4,70-4,62 (м, 1H), 3,72 (т, J=4,8 Гц, 4H), 2,74-2,66 (м, 1H), 2,56-2,47 (м, 4H), 2,34-2,27 (м, 1H), 2,16-2,00 (м, 3H), 1,95-1,82 (м, 2H).

Опис D235

(цис/транс)-3-метилтетрагідро-2H-піран-4-ол (D235)



40

До розчину 3-метилдигідро-2H-піран-4(3H)-ону (3,06 г, 26,8 ммоль) у безводному ТГФ (40 мл) додавали LiHNEt₃ (35 мл, 1М у ТГФ) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин і потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали воду (15 мл) і EtOH (22,5 мл) і органічний шар окислювали за допомогою 6N розчину NaOH (13,5 мл) і 36 % H₂O₂ (18 мл) при 0°C. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин суміш

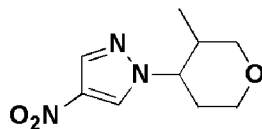
45

насичували K_2CO_3 і органічну фазу відділяли. Водну фазу екстрагували діетиловим ефіром (150 мл $\times$ 3). Об'єднані органічні шари концентрували й неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EA:PE:MeOH=8:2:0,1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D235 (1,50 г, вихід 48 %) у вигляді безбарвного масла.

1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 4,01-3,92 (м, 1H), 3,86-3,76 (м, 1H), 3,64-3,57 (м, 0,5H), 3,52 (д, J=6,3 Гц, 1H), 3,45-3,27 (м, 1H), 2,99 (т, J=10,8 Гц, 0,5 H), 1,94-1,51 (м, 4H), 0,94-0,90 (м, 3H)

Опис D236

(цис/транс)-1-(3-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-4-нітро-1H-піразол(D236)

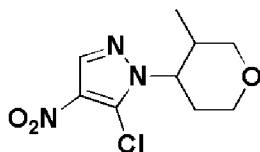


До розчину D235 (1,50 г, 12,9 ммоль), 4-нітро-1H-піразолу (2,19 г, 19,4 ммоль), PPh_3 (5,08 г, 19,4 ммоль) у ТГФ (15 мл) додавали повільно DIAD (5,22 г, 25,9 ммоль) при 0°C. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі суміш концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EA:PE=1:2) і колонковою флеш-хроматографією на C18 (15-50 % CH_3CN у воді) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D236 (1,03 г, 38 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,15-8,09 (м, 2H), 4,58-4,50 (м, 0,5H), 4,25-4,10 (м, 1H), 4,00-3,85 (м, 1,5H), 3,71-3,54 (м, 1,5H), 3,15 (т, J=11,1 Гц, 0,5H), 2,45-2,32 (м, 1H), 2,23-2,14 (м, 1H), 2,14-1,90 (м, 1H), 0,81-0,70 (м, 3H).

Опис D237

(цис/транс)-5-хлор-1-(3-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-4-нітро-1H-піразол (D237)



До розчину D236 (1,44 г, 6,82 ммоль) у ТГФ (20 мл) додавали повільно LiHMDS (13 мл, 13 ммоль) при -78°C в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 40 хвилин. Додавали перхлоретан (3,23 г, 13,6 ммоль) у ТГФ (8 мл) при -78°C і суміш перемішували при цій температурі протягом 0,5 години і потім гасили водним розчином NH_4Cl (15 мл). Розчин екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл $\times$ 2). Органічний шар сушили і концентрували. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=4:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D237 (1,50 г, 89 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,22 (с, 0,4H), 8,18 (с, 0,6Гц), 4,77-4,70 (м, 0,6H), 4,23-4,14 (м, 1,5H), 4,13-4,06 (м, 0,4H), 4,04-3,98 (м, 0,6H), 3,85-3,49 (м, 1,5H), 3,18 (т, J=11,1 Гц, 0,4H), 2,62-2,27 (м, 2H), 1,90-1,78 (м, 1 H), 0,84 (д, J=6,9 Гц, 1,8H), 0,67 (д, J=6,6 Гц, 1,2H).

Опис D238, D239, D240 і D241

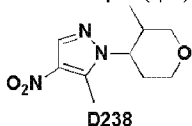
Енантіомер 1: цис-5-метил-1-(3-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-4-нітро-1H-піразол (D238)

Енантіомер 2: цис-5-метил-1-(3-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-4-нітро-1H-піразол (D239)

Енантіомер 3: транс-5-метил-1-(3-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-4-нітро-1H-піразол (D240)

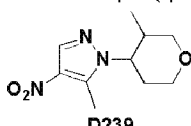
Енантіомер 4: транс-5-метил-1-(3-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-4-нітро-1H-піразол (D241)

енантіомер 1 (цис)



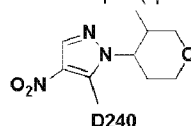
D238

енантіомер 2 (цис)



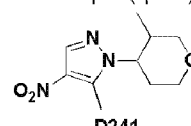
D239

енантіомер 3 (транс)



D240

енантіомер 4 (транс)



D241

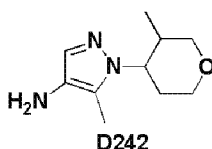
Розчин D237 (1,50 г, 6,07 ммоль), метилборонової кислоти (2,28 г, 38,0 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (743 мг, 0,91 ммоль), Na_2CO_3 (1,93 г, 18,2 ммоль) у діоксані (30 мл) і H_2O (3 мл) перемішували протягом ночі в атмосфері N_2 при 100°C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через шар Целіту. Фільтрувальний коржік промивали за допомогою DCM/MeOH (20:1, 60 мл). Фільтрат концентрували й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=5:1) і SFC (спосіб і устаткування: 80-20- CO_2 -MeOH; со-

розчинник: MeOH; колонка: IE; CO₂ швидкість потоку: 2,4; швидкість потоку со-розчинника: 0,6; T=40,1°C) з отриманням цис ізомеру (t_R=2,98 хвилин, 205 мг) і транс ізомеру (t_R=2,66 хвилин, 147 мг), які потім розділяли хіральною ВЕРХ (умови хірального розділення: Chiralpak AS-H 5 мкм 4,6×250 мм, Фаза:Hex:EtOH=80:20, швидкість потоку: 1 мл/хв, довжина хвилі: 230 нм, T: 30 °C), з отриманням вказаних у заголовку сполук D238 (80 мг, t_R=5,584), D239 (83 мг, t_R=6,002), D240 (41 мг, t_R=6,885) і D241 (40 мг, t_R=6,094) у вигляді коричневого масла.

Опис D242

Енантіомер 1: (цис)-5-метил-1-(3-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-амін (D242)

енантіомер 1 (цис)

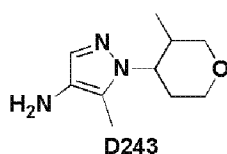


До розчину D238 (80 мг, 0,35 ммоль) в MeOH (15 мл) додавали Pd/C (60 мг, 10 % вологи) при кімнатній температурі, потім реакційну суміш перемішували під балоном H₂ протягом 1 години. Суміш фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D242 (70 мг, 100 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

Опис D243

Енантіомер 2: (цис)-5-метил-1-(3-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-амін (D243)

енантіомер 2 (цис)

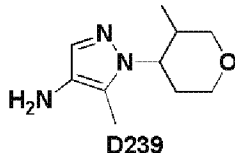


До розчину D239 (83 мг, 0,37 ммоль) в MeOH (15 мл) додавали Pd/C (60 мг, 10 % вологи) при кімнатній температурі і потім реакційну суміш перемішували під балоном H₂ протягом 1 години. Суміш фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D243 (66 мг, 92 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

Опис D244

Енантіомер 3: (транс)-5-метил-1-(3-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-амін (D244)

енантіомер 3 (транс)

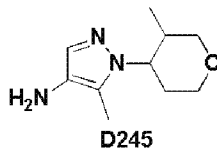


До розчину D239 (40 мг, 178 ммоль) в MeOH (20 мл) додавали Pd/C (30 мг, 10 % вологи) при кімнатній температурі і потім реакційну суміш перемішували під балоном H₂ протягом 1 години. Суміш фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D244 (35 мг, 100 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

Опис D245

Енантіомер 4: транс-5-метил-1-(3-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-4-нітро-1H-піразол (D245)

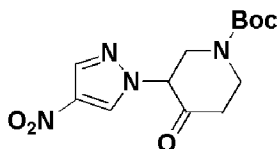
енантіомер 4 (транс)



До розчину D241 (40 мг, 178 ммоль) в MeOH (20 мл) додавали Pd/C (30 мг, 10 % вологи) при кімнатній температурі, потім реакційну суміш перемішували під балоном H₂ протягом 1 години. Суміш фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D245 (35 мг, 100 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

Опис D246

(±)-трет-бутил 3-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (D246)



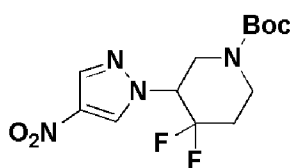
До розчину трет-бутил 3-бром-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (10,0 г, 35,9 ммоль) і 4-нітро-1H-піразолу (4,47 г, 39,5 ммоль) у DMF (50 мл) додавали K_2CO_3 (9,92 г, 71,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш виливали в 500 мл води та екстрагували за допомогою ЕА (300 мл $\times 2$). Екстракти концентрували і залишок очищали на колонці C18 (ACN/ H_2O =35-57 %) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D246 (4,0 г, 36 %) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 211 $[M+H-100]^+$. $t_R=1,92$ хв. (РХМС умова 3)

1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,22 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 4,93-4,97 (м, 1H), 4,74 (шир.с, 1H), 4,43 (шир.с, 1H), 3,63 (т, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,23-3,33 (м, 1H), 2,68-2,64 (м, 2H), 1,51 (с, 9H).

Опис D247

($\pm$)-трет-бутил 4,4-дифтор-3-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D247)



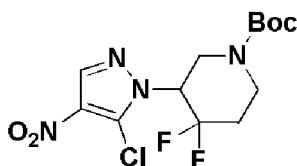
До розчину D246 (2,00 г, 6,45 ммоль) в DCM (20 мл) додавали по краплях DAST (5,19 г, 32,3 ммоль) при $-78^\circ C$ в атмосфері N_2 . Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш виливали в 300 мл насиченого розчину $NaHCO_3$ та екстрагували за допомогою DCM (150 мл $\times 3$). Екстракти сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали на колонці C18 (ACN/ H_2O =45-60 %) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D247 (2,20 г, 98 %) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 233 $[M+H-100]^+$. $t_R=2,21$ хв. (РХМС умова 3)

1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,29 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 4,50-4,56 (м, 1H), 4,36-4,42 (м, 1H), 4,05-4,12 (м, 1H), 3,61-3,68 (м, 1H), 3,24-3,32 (м, 1H), 2,26-2,40 (м, 1H), 1,96-2,13 (м, 1H), 1,49 (с, 9H).

Опис D248

($\pm$)-трет-бутил 3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилат (D248)



До розчину D247 (2,20 г, 6,60 ммоль) у ТГФ (30 мл) додавали по краплях LiHDMS (1M у ТГФ, 20 мл, 20,0 ммоль) при $-78^\circ C$ в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували при $-78^\circ C$ протягом 1 години. Потім додавали по краплях C_2Cl_6 (3,12 г, 13,2 ммоль) у ТГФ (10 мл) і суміш перемішували при $-78^\circ C$ протягом 1 години. NH_4Cl (водн., 30 мл) додавали при $-78^\circ C$ і реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували і додавали 30 мл води. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл $\times 3$). Екстракти концентрували і залишок очищали на колонці C18 (ACN/ H_2O =57-67 %) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D248 (1,93 г, 80 %) у вигляді жовтого масла.

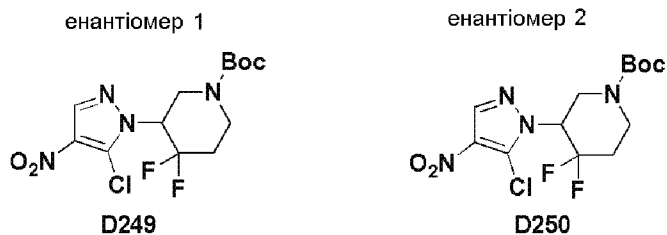
РХМС: 311 $[M+H-56]^+$. $t_R=2,845$ хв. (РХМС умова 3)

1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,21 (с, 1H), 4,59-4,70 (м, 1H), 4,04-4,06 (м, 2H), 3,75-3,89 (м, 1H), 3,51-3,60 (м, 1H), 2,38-2,61 (м, 1H), 1,97-2,15 (м, 1H), 1,47 (с, 9H).

Опис D249 і D250

Енантіомер 1: трет-бутил 3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилат (D249)

Енантіомер 2: трет-бутил 3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилат (D250)



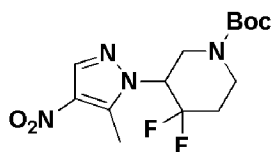
Вказані в заголовку сполуки D249 (1,15 г) і D250 (1,35 г) отримували у вигляді білих твердих речовин шляхом розділення D248 з використанням хіральної ВЕРХ (Chiralpak IB; 5 мкм 4,6×250 мм; Фаза:Гек:ІРА=80:20; швидкість потоку:1,0 мл/хв; довжина хвилі: 230 нм; Т: 30).

5 РХМС: 267 [M+H-100]⁺. t_R=2,31 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,21 (с, 1H), 4,70-4,59 (м, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,87-3,82(м, 1H), 3,60-3,52 (м, 1H), 2,54-2,39 (м, 1H), 2,13-1,98(м, 1H), 1,45 (с, 9H).

Опис D251

10 (±)-трет-бутил 4,4-дифтор-3-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D251)

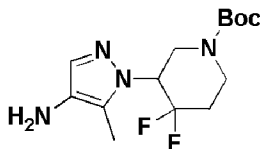


15 До розчину D248 (3,2 г, 8,73 ммоль) у DMF (8 мл) і воді (2 мл) додавали трикалій фосфат (5,56 г, 26,2 ммоль), метилборонову кислоту (3,66 г, 61,1 ммоль) і продукт приєднання PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,713 г, 0,873 ммоль). Отриману суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню при 100°C протягом 1 години. Суміш розбавляли за допомогою ЕА і додавали воду. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки D251 (2,75 г, 7,94 ммоль, 91 % вихід).

20 РХМС: 291 [M+H-56]⁺. t_R=3,630 хв. (РХМС умова 1)

Опис D252

(±)-трет-бутил 3-(4-аміно-5-метил-1H-піразол-1-іл)-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилат (D252)

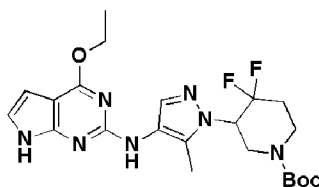


25 Суміш D251 (1 г, 2,89 ммоль), Pd/C (1,229 г, 1,155 ммоль) в етанолі (15 мл) перемішували в атмосфері водню протягом 16 годин. Після фільтрування фільтрат концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D252 (0,913 г, 2,89 ммоль, 100 % вихід).

РХМС: 317 [M+H]⁺. t_R=3,116 хв. (РХМС умова 1)

Опис D253

30 (±)-трет-бутил 3-(4-((4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилат (D253)



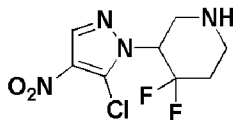
35 Суміш D252 (898 мг, 2,84 ммоль), D1 (510 мг, 2,58 ммоль), X-phos (246 мг, 0,516 ммоль), Pd₂dba₃ (236 мг, 0,258 ммоль), K₂CO₃ (1070 мг, 7,74 ммоль) в ізобутанолі (15 мл) піддавали мікрохвильовому нагріву до 110°C протягом 1 години. Додавали ЕА і розчин фільтрували. Фільтрат концентрували і неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки D253 (760 мг, 1,592 ммоль, 61,7 % вихід).

РХМС: 478 [M+H]⁺. t_R=3,284 хв. (РХМС умова 1)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,20 (шир.с, 1H), 8,09 (шир.с, 1H), 7,62-7,76 (м, 1H), 6,87 (шир.с, 1H), 6,22 (шир.с, 1H), 4,73 (д, J=17,8 Гц, 1H), 4,33-4,53 (м, 2H), 4,03 (кв., J=6,8 Гц, 2H), 3,86 (шир.с, 2H), 2,31 (д, J=12,96 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,11 (шир.с, 1H), 1,31-1,47 (м, 12H).

Опис D254

5 (±)-3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-4,4-дифторпіперидин (D254)



До розчину D248 (1,93 г, 5,27 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали HCl/EtOAc (10 мл, 4M). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували нижче 40°C і залишок виливали в 100 мл насиченого розчину NaHCO₃. Потім суміш екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл ×2) і екстракти концентрували. Неочищену речовину очищали на колонці C18 (ACN/H₂O=35-50 %) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D254 (850 мг, 61 %).

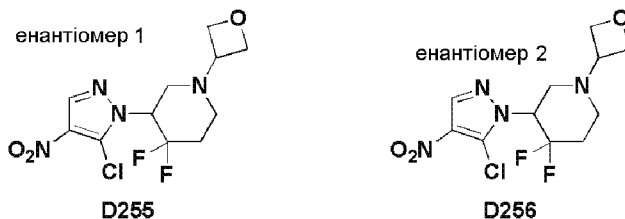
РХМС: 267 [M+H]⁺. t_R=1,92 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,23 (с, 1H), 4,59-4,68 (м, 1H), 3,54-3,61 (м, 1H), 3,30-3,36 (м, 1H), 3,13-3,22 (м, 1H), 3,00-3,08 (м, 1H), 2,13-2,32 (м, 1H), 2,00-2,09 (м, 1H).

Опис D255 і D256

Енантіомер 1: 3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-4,4-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин (D255)

Енантіомер 2: 3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-4,4-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин (D256)



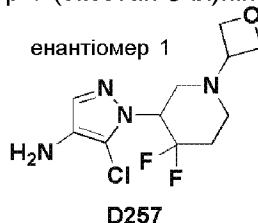
До розчину D254 (850 мг, 3,20 ммоль) і оксетан-3-ону (576 мг, 7,99 ммоль) в 1,2-дихлоретані (80 мл) додавали NaBH(OAc)₃ (2,03 г, 9,60 ммоль) по порціях. Після додавання реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали в 50 мл насиченого водного розчину Na₂CO₃ та екстрагували за допомогою DCM (70 мл ×3). Екстракти сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією (PE:EA=5:1-3:1-2:1) з отриманням вказаного в заголовку рацемату у вигляді білої твердої речовини (820 мг, 80 %), який розділяли хіральною ВЕРХ (Chiralpak IB 5 мкм 4,6×250 мм; Фаза:Hex:EtOH=70:30; швидкість потоку:1,0 мл/хв; довжина волни:230 нм; T:30), з отриманням вказаних у заголовку сполук D255 (322 мг, 23 % вихід, t_R=8,401 хв) і D256 (322 мг, 23 % вихід, t_R=9,439 хв).

РХМС: 323 [M+H]⁺. t_R=1,98 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,23 (с, 1H), 4,79-4,90 (м, 1H), 4,56-4,71 (м, 4H), 3,67-3,75 (м, 1H), 3,04-3,12 (м, 1H), 2,91-2,98 (м, 1H), 2,82-2,87 (м, 1H), 2,13-2,38 (м, 3H).

Опис D257

Енантіомер 1: 5-хлор-1-(4,4-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-амін (D257)



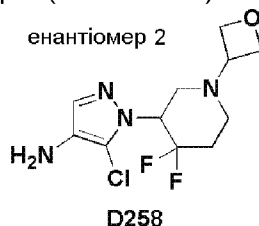
До розчину D255 (322 мг, 1,00 ммоль) в EtOH/H₂O (5 мл/5 мл) додавали залізний порошок (224 мг, 4,00 ммоль) і NH₄Cl (212 мг, 4,00 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Залишок розчиняли за допомогою EtOAc (50 мл) і промивали водою (50 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D257 (280 мг, 90 %) у вигляді червоного масла.

РХМС: 293 [M+H]⁺. t_R=0,62 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,30 (с, 1H), 4,56-4,72 (м, 5H), 3,65-3,70 (м, 1H), 2,79-3,05 (м, 5H), 2,04-2,33 (м, 3H).

Опис D258

Енантіомер 2: 5-хлор-1-(4,4-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-амін (D258)



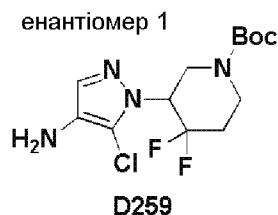
До розчину D256 (322 мг, 1,00 ммоль) в EtOH/H₂O (5 мл/5 мл) додавали залізний порошок (224 мг, 4,00 ммоль) і NH₄Cl (212 мг, 4,00 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D258 (280 мг, 90 %) у вигляді червоного масла.

РХМС: 293 [M+H]⁺. t_R=0,62 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,30 (с, 1H), 4,59-4,72 (м, 5H), 3,65-3,72 (м, 1H), 2,79-3,05 (м, 5H), 2,04-2,33 (м, 3H).

Опис D259

Енантіомер 1: трет-бутил 3-(4-аміно-5-хлор-1H-піразол-1-іл)-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилат (D259)



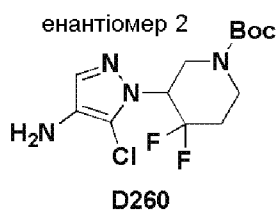
До розчину D250 (200 мг, 0,546 ммоль) в EtOH/H₂O (5 мл/5 мл) додавали залізний порошок (122 мг, 2,18 ммоль) і NH₄Cl (115 мг, 2,18 ммоль). Після додавання реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 1,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували і залишок виливали в 25 мл води та екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл ×2). Екстракти сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали на колонці C18 (ACN/H₂O=40-65 %) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D259 (145 мг, 79 %).

РХМС: 237 [M+H-100]⁺. t_R=1,96 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,29 (с, 1H), 4,49-4,37 (м, 1H), 4,20-3,85 (м, 3H), 3,47-3,38 (м, 1H), 3,00-2,88 (м, 2H), 2,48-2,35 (м, 1H), 2,09-1,91 (м, 1H), 1,45 (с, 9H).

Опис D260

Енантіомер 2: трет-бутил 3-(4-аміно-5-хлор-1H-піразол-1-іл)-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилат (D260)



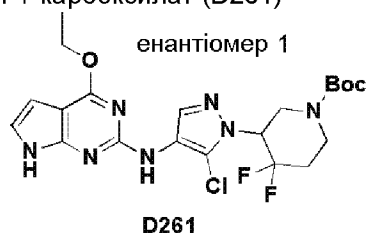
До розчину D249 (480 мг, 1,31 ммоль) в EtOH/H₂O (10 мл/10 мл) додавали залізний порошок (440 мг, 7,86 ммоль) і NH₄Cl (417 мг, 7,86 ммоль). Після додавання реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 1,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували і залишок виливали в 50 мл води та екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл ×2). Екстракти сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали на колонці C18 (ACN/H₂O=30-60 %) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D260 (400 мг, 90 %).

РХМС: 237 [M+H-100]⁺. t_R=1,95 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,29 (с, 1H), 4,49-4,38 (м, 1H), 4,08-3,85 (м, 3H), 3,47-3,38 (м, 1H), 2,99-2,91 (м, 2H), 2,48-2,34 (м, 1H), 2,09-1,91 (м, 1H), 1,45 (с, 9H).

Опис D261

Енантіомер 1: трет-бутил 3-(5-хлор-4-((4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилат (D261)



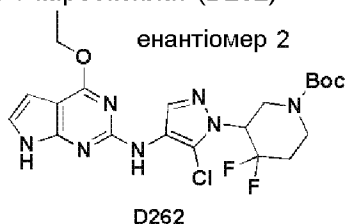
До розчину D259 (80 мг, 0,24 ммоль), D1 (52 мг, 0,26 ммоль), K₂CO₃ (263 мг, 1,90 ммоль) і X-phos (17 мг, 0,036 ммоль) у діоксані (6 мл) додавали Pd₂(dba)₃ (22 мг, 0,024 ммоль) в атмосфері N₂. Після додавання реакційну суміш перемішували протягом ночі при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували і неочищену речовину очищали на колонці C18 (АСN/H₂O=35-60 %) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D261 (40 мг, 34 %) у вигляді коричневого масла.

РХМС: 499 [M+H]⁺. t_R=2,30 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,28 (с, 2H), 6,83 (с, 1H), 6,44 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,54-4,49 (м, 3H), 4,18-3,89 (м, 3H), 3,50-3,40 (м, 1H), 2,52-2,40 (м, 1H), 2,12-1,95 (м, 1H), 1,48-1,43 (м, 12H).

Опис D262

Енантіомер 2: трет-бутил 3-(5-хлор-4-((4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилат (D262)



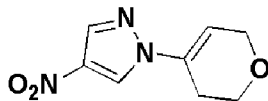
До розчину D260 (150 мг, 0,446 ммоль), D1 (109 мг, 0,536 ммоль), K₂CO₃ (492 мг, 3,57 ммоль) і X-phos (32 мг, 0,067 ммоль) у діоксані (12 мл) додавали Pd₂(dba)₃ (41 мг, 0,045 ммоль) в атмосфері N₂. Після додавання реакційну суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=5:1-3:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D262 (55 мг, 25 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС: 499 [M+H]⁺. t_R=2,30 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,32 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 6,83 (дд, J=3,6, 2,1 Гц, 1H), 6,43 (дд, J=3,6, 2,1 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,56-4,45 (м, 3H), 4,14-3,86 (м, 3H), 3,51-3,39 (м, 1H), 2,51-2,35 (м, 1H), 2,12-1,92 (м, 1H), 1,49-1,34 (м, 12H).

Опис D263

1-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-4-нітро-1H-піразол(D263)

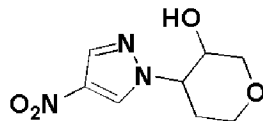


До суспензії 4-нітро-1H-піразолу (12,0 г, 106 ммоль) і 2-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (16,0 г, 76,1 ммоль), Cu(OAc)₂·H₂O (28,2 г, 141 ммоль) у DMF (300 мл) додавали піридин (33,5 г, 423 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 110°C. Суміш виливали в NH₃·H₂O (20 %, 1000 мл), перемішували протягом 20 хвилин і потім екстрагували за допомогою EtOAc (300 мл ×3). Об'єднані органічні шари промивали H₂O (150 мл), насиченим сольовим розчином (130 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=4:1-0:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D258 (7,80 г, 52 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,31 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 6,36-6,34 (м, 1H), 4,38-4,35 (м, 2H), 3,99 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,69-2,65 (м, 2H).

Опис D264

(±)-4-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (D264)



5

До розчину D263 (5,80 г, 29,5 ммоль) у ТГФ (100 мл) додавали $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (10 М, 15 мл, 150 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері азоту. Додавали розчин NaOH (2 М, 45 мл) при 0°C по краплях з подальшим додаванням H_2O_2 (30 %, 31 мл, 273 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і гасили насиченим розчином Na_2SO_3 (50 мл). Розчинник видаляли і залишок екстрагували за допомогою ЕА (80 мл $\times 2$). Об'єднаний органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=3:1-1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D264 (2,1 г, вихід 34 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

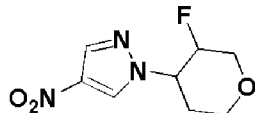
10

¹H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,60 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 4,19-4,14 (м, 1H), 4,04-3,88 (м, 4H), 3,50 (тд, J=12,3, 2,1 Гц, 1H), 3,19 (т, J=10,2 Гц, 1H), 2,29-2,23 (м, 1H), 2,07-2,00 (м, 1H).

15

Опис D265

(±)-1-(3-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)-4-нітро-1H-піразол (D265)



20

До розчину D264 (1,90 г, 8,86 ммоль) в DCM (70 мл) додавали DAST (15 мл, 55,5 ммоль) при -70°C в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили шляхом додавання по краплях до насиченого розчину NaHCO_3 (200 мл) та екстрагували за допомогою DCM (50 мл $\times 2$). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=2:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D265 (570 мг, вихід 31 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

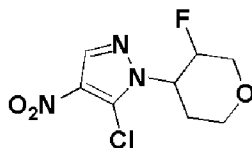
25

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,29 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 4,91 (д, J=48,9 Гц, 1H), 4,66-4,50 (м, 1H), 4,33-4,11 (м, 2H), 3,74-3,51 (м, 2H), 2,57-2,43 (м, 1H), 2,19-2,04 (м, 1H).

Опис D266

(±)-5-хлор-1-(3-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)-4-нітро-1H-піразол (D266)

30



До розчину D265 (650 мг, 3,00 ммоль) у ТГФ (50 мл) додавали по краплях LiHMDS (1,0 М, 6,5 мл, 6,5 ммоль) під захисним шаром N_2 при -70°C. Реакційну суміш перемішували при -70°C протягом 2 годин. Додавали C_2Cl_6 (3,07 г, 13,0 ммоль) у ТГФ (5 мл) і суміш перемішували при -70°C ще протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NH_4Cl (5 мл). Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=3:1-1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D266 (500 мг, 67 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

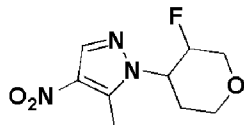
35

¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,28 (с, 1H), 5,02-4,87 (м, 2H), 4,15-4,09 (м, 2H), 3,81-3,65 (м, 2H), 2,93-2,86 (м, 1H), 1,91-1,87 (м, 1H).

40

Опис D267

(±)-1-(3-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)-5-метил-4-нітро-1H-піразол (D267)

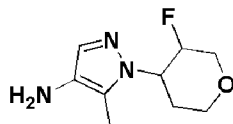


До розчину D266 (500 мг, 2,00 ммоль), $\text{MeV}(\text{OH})_2$ (360 мг, 6,00 ммоль) у діоксані (30 мл) додавали Na_2CO_3 (636 мг, 6,00 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (250 мг, 0,300 ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері N_2 . Суміш перемішували протягом ночі при 100°C . Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=3:1-1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D267 (330 мг, вихід 72 %) у вигляді жовтої твердої речовини

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,14 (с, 1H), 4,75 (д, $J=60,0$ Гц, 1H), 4,68-4,48 (м, 1H), 4,33-4,16 (м, 2H), 3,76-3,61 (м, 2H), 2,98-2,90 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,04-1,94 (м, 1H).

Опис D268

($\pm$)-1-(3-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-амін (D268)

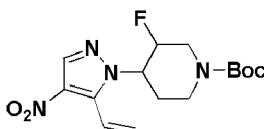


Розчин D267 (310 мг, 1,35 ммоль) і Pd/C (120 мг, 10 %) в MeOH (15 мл) і ТГФ (10 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері H_2 протягом 3 годин. Суміш фільтрували і промивали за допомогою MeOH (5 мл). Фільтрат концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D268 (250 мг, вихід 93 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 7,14 (с, 1H), 4,81-4,43 (м, 2H), 4,12-4,04 (м, 2H), 3,78-3,61 (м, 2H), 2,87-2,70 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,04-1,94 (м, 1H).

Опис D269

($\pm$)-(транс)-трет-бутил 3-фтор-4-(4-нітро-5-вініл-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D269)



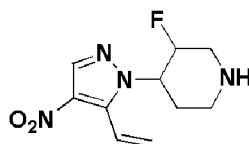
Розчин D104 (700 мг, 2,01 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолану (775 мг, 5,03 ммоль), Na_2CO_3 (640 мг, 6,03 ммоль) і $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (180 мг, 0,22 ммоль) у діоксані (10 мл) і воді (2 мл) перемішували при 120°C в атмосфері азоту протягом 2 днів. Суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок виливали в 50 мл води та екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл $\times 3$). Екстракти сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=5:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D269 (400 мг, 58 %) у вигляді червоного масла.

РХМС: 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=2,24$ хв. (РХМС умова 3)

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,16 (с, 1H), 6,85-6,95 (м, 1H), 5,80-5,97 (м, 2H), 4,82-5,06 (м, 1H), 4,42-4,65 (м, 2H), 4,19-4,26 (м, 1H), 2,72-2,93 (м, 2H), 2,23-2,37 (м, 1H), 1,90-1,95 (м, 1H), 1,48 (с, 9H).

Опис D270

($\pm$)-(транс)-3-фтор-4-(4-нітро-5-вініл-1H-піразол-1-іл)піперидин (D270)



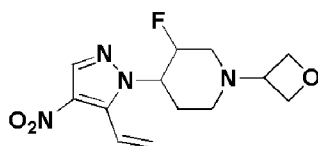
До розчину D269 (400 мг, 1,18 ммоль) в MeOH (5 мл) додавали HCl /діоксан (4 М, 5 мл). Після додавання реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували і залишок виливали в 40 мл води та екстрагували за допомогою EtOAc (40 мл $\times 2$). Водний шар підлучували за допомогою NaOH (водн., 2н, 10 мл) до $\text{pH}=9$ та екстрагували за допомогою EtOAc (40 мл $\times 3$). Екстракти сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D270 (200 мг, вихід 70 %) у вигляді коричневого масла.

РХМС: 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,86$ хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,17 (с, 1H), 6,85-6,95 (м, 1H), 5,81-5,96 (м, 2H), 4,81-5,07 (м, 1H), 4,38-4,52 (м, 1H), 3,51-3,56 (м, 1H), 3,15-3,19 (м, 1H), 2,62-2,76 (м, 2H), 2,04-2,30 (м, 1H), 1,93-1,98 (м, 1H).

Опис D271

5 (±)-(транс)-3-фтор-4-(4-нітро-5-вініл-1H-піразол-1-іл)-1-(оксетан-3-іл)піперидин (D271)



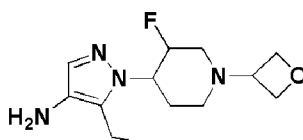
До розчину D270 (200 мг, 0,83 ммоль) і оксетан-3-ону (150 мг, 2,08 ммоль) в 1,2-дихлоретані (10 мл) додавали по порціях NaBH(OAc)₃ при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш виливали 40 мл насиченого водного розчину Na₂CO₃ та екстрагували за допомогою DCM (40 мл ×3). Екстракти сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали на колонці C18 (30-60 % ACN/H₂O) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D271 (150 мг, 61 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

ПХМС: 297 [M+H]⁺. t_R=1,94 хв. (ПХМС умова 3)

15 ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,18 (с, 1H), 6,84-6,94 (м, 1H), 5,79-5,95 (м, 2H), 4,98-5,22 (м, 1H), 4,60-4,69 (м, 5H), 4,31-4,44 (м, 1H), 3,61-3,69 (м, 1H), 3,21-3,27 (м, 1H), 2,83-2,87 (м, 1H), 2,36-2,50 (м, 1H), 1,90-2,12 (м, 2H).

Опис D272

(±)-(транс)-5-етил-1-(3-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-амін (D272)



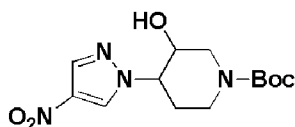
20 Розчин D271 (150 мг, 0,51 ммоль) і Pd/C (10 %, 50 мг) в MeOH (5 мл) перемішували в атмосфері H₂ при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували з отриманням вказаного в заголовку продукту D272 (125 мг, 91 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

25 ПХМС: 269 [M+H]⁺. t_R=1,94 хв. (ПХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,23 (с, 1H), 4,88-5,13 (м, 1H), 4,61-4,67 (м, 4H), 3,88-3,98 (м, 1H), 3,60-3,69 (м, 1H), 3,15-3,21 (м, 1H), 2,79-2,84 (м, 1H), 2,61-2,64 (м, 2H), 2,32-2,46 (м, 1H), 1,98-2,11 (м, 2H), 1,89-1,95 (м, 1H), 1,16 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Опис D273

30 трет-бутил 3-гідроксі-4-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D273)

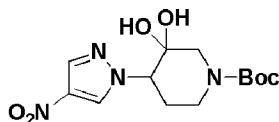


35 До розчину 4-нітро-1H-піразолу (8,43 г, 74,62 ммоль) в DCM (500 мл) додавали Cs₂CO₃ і трет-бутил 7-окса-3-азабіцикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилат (13,5 г, 67,84 ммоль). Суміш перемішували при 100°C. Суміш концентрували у вакуумі та виливали у воду (100 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл ×3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (500 мл ×2), сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=3:1-2:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D273 (8,7 г, 41 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

40 ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,24 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 4,50-4,20 (м, 2H), 4,05-3,92 (м, 2H), 2,99-2,65 (м, 2H), 2,15-2,08 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

Опис D274

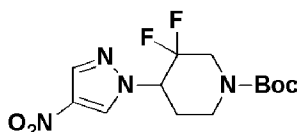
(±)-трет-бутил 4-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)-3-оксопіперидин-1-карбоксилат (D274)



До суспензії D273 (6,00 г, 19,2 ммоль) в DCM (200 мл) додавали DMP (10,6 г, 25,0 ммоль) по порціях при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Суміш фільтрували через Целіт і фільтрат промивали водою (50 мл), насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою флеш-хроматографією на C18 (рухома фаза: від 95 % води і 5 % CH_3CN до 20 % води і 80 % CH_3CN) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D274 (4,0 г, 66 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Опис D275

(±)-трет-бутил 3,3-дифтор-4-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D275)



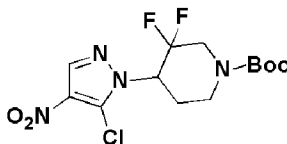
До розчину D274 (4,00 г, 12,9 ммоль) в DCM (60 мл) додавали DAST (8,31 г, 51,6 ммоль) при -78°C в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 0°C і потім протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили насиченим розчином NaHCO_3 (50 мл) при 5°C з подальшим додаванням 50 мл води і потім екстрагували за допомогою DCM (50 мл $\times 3$). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (75 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=30:1-5:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D275 (1,65 г, 38 % вихід) у вигляді жовтої пінявої речовини.

PXMC: 233 $[\text{M}+\text{H}-100]^+$. $t_R=2,08$ хв. (PXMC умова 3)

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,29 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 4,29-4,71 (м, 3H), 2,94-3,31 (м, 2H), 2,18-2,42 (м, 2H), 1,49 (с, 9H).

Опис D276

(±)-трет-бутил 4-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-3,3-дифторпіперидин-1-карбоксилат (D276)



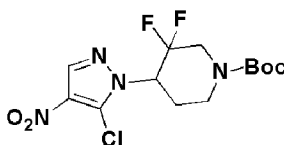
До розчину D275 (1,40 г, 4,22 ммоль) у безводному ТГФ (25 мл) додавали LiHMDS (1 М у ТГФ, 7,6 мл, 7,6 ммоль) по краплях при -78°C в атмосфері N_2 . Суміш перемішували протягом 1 години при цій температурі і потім додавали по краплях розчин гексахлоретану (2,50 г, 10,6 ммоль) у безводному ТГФ (5 мл). Реакційну суміш знову перемішували протягом 30 хвилин при -78°C . Реакційну суміш гасили насиченим розчином NH_4Cl (30 мл) з подальшим додаванням 50 мл води, після цього баню з сухим льодом видаляли. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл $\times 3$). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Розчинник випаровували у вакуумі і суміш очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=30:1-5:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D276 (1,13 г, 73 % вихід) у вигляді жовтої пінявої речовини.

PXMC: 267 $[\text{M}+\text{H}-100]^+$. $t_R=1,77$ хв. (PXMC умова 3)

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,25 (с, 1H), 4,69-4,83 (м, 1H), 4,17-4,42 (м, 2H), 3,34-3,55 (м, 1H), 3,20-3,30 (м, 1H), 2,54-2,68 (м, 1H), 2,07-2,18 (м, 1H), 1,48 (с, 9H).

Опис D277

(±)-трет-бутил 3,3-дифтор-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D277)



До суміші D276 (750 мг, 2,05 ммоль), метилборонової кислоти (1,1 г, 18 ммоль) у діоксані (12 мл) додавали $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (155 мг, 0,210 ммоль), з подальшим додаванням Na_2CO_3 (2М, 3,1 мл, 6,2 ммоль) в атмосфері N_2 . Суміш перемішували протягом 1 дня при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через

Целіт. Фільтрат розбавляли водою (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (40 мл $\times 3$).

Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (30 мл), сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Розчинник випаровували у вакуумі й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=30:1-5:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки

D277 (480 мг, 67 % вихід) у вигляді жовтої пінявої речовини.

РХМС: 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,74$ хв. (РХМС умова 3)

^1H ЯМР (300 МГц, XClO_3 -d): δ 8,15 (с, 1H), 4,40-4,55 (м, 1H), 4,18-4,35 (м, 1H), 3,43-

3,56 (м, 1H), 3,22-3,38 (м, 1H), 2,56-2,73 (м, 4H), 2,11-2,21 (м, 1H), 1,48 (с, 9H).

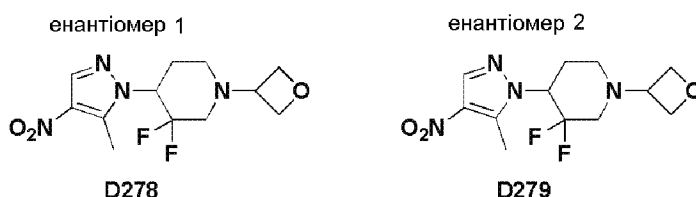
Опис D278 і D279

Енантіомер 1: 3,3-дифтор-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-1-(оксетан-3-іл)піперидин

(D278)

Енантіомер 2: 3,3-дифтор-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-1-(оксетан-3-іл)піперидин

(D279)



Суміш D277 (480 мг, 1,39 ммоль) в HCl /діоксані (4М, 10 мл) перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і потім упарювали у вакуумі з отриманням білої твердої речовини

(РХМС: 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,79$ хв. (РХМС умова 3) ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,90 (шир.с, 2H),

8,35 (с, 1H), 5,38-5,46 (м, 1H), 3,70-3,97 (м, 2H), 3,45-3,49 (м, 1H), 3,12-3,22 (м, 1H), 2,64-2,77 (м,

4H), 2,24-2,33 (м, 1H).) Суміш проміжної сполуки (350 мг, 1,24 ммоль) і оксетан-3-ону (786 мг,

10,9 ммоль) в DCM (15 мл) перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі.

Додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,18 г, 5,56 ммоль) по порціях. Суміш перемішували протягом 2 годин.

Реакційну суміш гасили насиченим розчином NaHCO_3 (50 мл) і потім екстрагували за допомогою

DCM (40 мл $\times 3$). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл),

сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Розчинник випаровували у вакуумі й очищали колонковою

хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=5:1-1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у

вигляді жовтої пінявої речовини (250 мг, 66 % вихід), яку розділяли хіральною ВЕРХ, з

отриманням вказаних у заголовку сполук D278 (75 мг, $t_R=6,627$, 100 % ен) і D279 (130 мг,

$t_R=7,895$, 100 % ен) у вигляді білої пінявої речовини.

РХМС: 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,82$ хв. (РХМС умова 3)

^1H ЯМР (300 МГц, XClO_3 -d): δ 8,15 (с, 1H), 4,61-4,72 (м, 4H), 4,33-4,42 (м, 1H), 3,75-

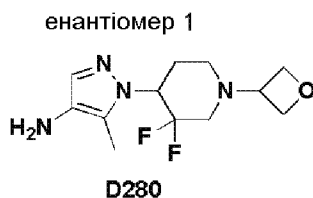
3,81 (м, 1H), 3,05-3,15 (м, 2H), 2,77-2,85 (м, 1H). 2,70 (с, 3H), 2,43-2,56 (м, 1H), 2,34 (т, $J=11,4$ Гц,

1H), 2,10-2,17 (м, 1H).

Опис D280

Енантіомер 1: 1-(3,3-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-амін

(D280)



Суміш D278 (100 мг, 0,330 ммоль) і Pd/C (10 %, 20 мг) в MeOH (5 мл) перемішували

протягом 3 годин в атмосфері H_2 (балон). Реакційну суміш фільтрували і фільтрат упарювали у

вакуумі з отриманням вказаних у заголовку сполук D280 у вигляді білої твердої речовини (70 мг,

78 % вихід).

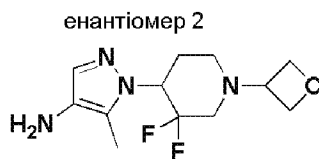
РХМС: 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,63$ хв. (РХМС умова 3)

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 7,20 (с, 1H), 4,42-4,70 (м, 5H), 3,68-3,76 (м, 1H), 2,96-3,13 (м,

2H), 2,59-2,73 (м, 1H), 2,38-2,52 (м, 1H), 2,21-2,31 (м, 4H), 1,93-2,02 (м, 1H).

Опис D281

Енантіомер 2: 1-(3,3-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-5-метил-1Н-піразол-4-амін (D281)



D281

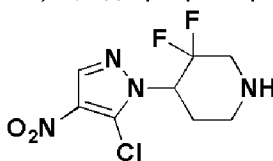
Суміш D279 (170 мг, 0,560 ммоль) і Pd/C (10 %, 50 мг) в MeOH (5 мл) перемішували протягом 2 годин в атмосфері H₂ (балон). Реакційну суміш фільтрували і фільтрат упарювали у вакуумі з отриманням вказаних у заголовку сполук D281 (80 мг, 52 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 273 [M+H]⁺. t_R=1,63 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 7,20 (с, 1H), 4,41-4,70 (м, 5H), 3,66-3,78 (м, 1H), 2,90-3,15 (м, 2H), 2,58-2,75 (м, 1H), 2,38-2,51 (м, 1H), 2,21-2,36 (м, 4H), 1,90-2,03 (м, 1H).

Опис D282

(±)-4-(5-хлор-4-нітро-1Н-піразол-1-іл)-3,3-дифторпіперидин (D282)



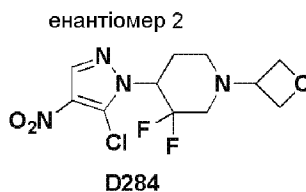
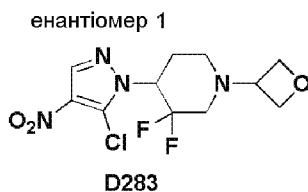
До перемішуваного розчину D276 (750 мг, 2,05 ммоль) в MeOH (5 мл) додавали HCl/діоксан розчин (4н, 10 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D282 (650 мг) у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС: 267 [M+H]⁺. t_R=1,30 хв. (РХМС умова 3)

Опис D283 і D284

Енантіомер 1: 4-(5-хлор-4-нітро-1Н-піразол-1-іл)-3,3-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин (D283)

Енантіомер 2: 4-(5-хлор-4-нітро-1Н-піразол-1-іл)-3,3-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин (D284)



У двох окремих отриманнях до перемішуваного розчину D282 (100 мг, 0,376 ммоль і 550 мг, 2,07 ммоль) і оксетан-3-ону (135 мг, 1,88 ммоль і 1,50 г, 20,7 ммоль) в DCE (10 мл і 50 мл) додавали триацетоксиборогідрид натрію (238 мг, 1,13 ммоль і 2,18 г, 10,35 ммоль). Реакційні суміші перемішували при кімнатній температурі (протягом ночі і протягом 15 годин). Суміші гасили розчином NaHCO₃ (50 мл і 100 мл) і екстрагували за допомогою CH₂Cl₂ (50 мл ×3 і 50 мл ×4). Об'єднані органічні шари сушили і концентрували. Неочищені продукти очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=4:1 до 1:1) з отриманням бажаного продукту (60 мг і 350 мг) у вигляді безбарвно-жовтої твердої речовини. Два отримання потім об'єднували разом і розділяли хіральною ВЕРХ (chiralpak IA 5 мкм 4,6×250 мм, MeOH/EtOH: 50/50, 1,0 мл/хв) з отриманням вказаних у заголовку сполук D283 (120 мг, t_R=9,694) і D284 (120 мг, t_R=11,664) у вигляді жовтих твердих речовин.

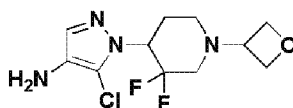
РХМС: 323 [M+H]⁺. t_R=1,85 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,24 (с, 1H), 4,72-4,60 (м, 4H), 3,81-3,72 (м, 1H), 3,24-3,02 (м, 2H), 2,84-2,71 (м, 1H), 2,57-2,44 (м, 1H), 2,38-2,30 (м, 1H), 2,17-2,04 (м, 1H).

Опис D285

Енантіомер 1: 5-хлор-1-(3,3-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-амін (D285)

енантиомер 1



D285

До розчину D283 (120 мг, 0,373 ммоль) в EtOH (20 мл) і H₂O (20 мл) додавали залізний порошок (104 мг, 1,86 ммоль) і NH₄Cl (100 мг, 1,86 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали до 45°C і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, промивали за допомогою EtOH (80 мл). Об'єднаний фільтрат концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D285 (100 мг) у вигляді червоної твердої речовини.

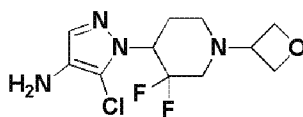
РХМС: 293 [M+H]⁺. t_R=1,57 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,31 (с, 1H), 4,67-4,63 (м, 4H), 4,49-4,43 (м, 1H), 3,77-3,73 (м, 1H), 3,12-2,97 (м, 2H), 2,69-2,62 (м, 1H), 2,53-2,41 (м, 1H), 2,35-2,27 (м, 1H), 2,10-2,03 (м, 1H).

Опис D286

Енантиомер 2: 5-хлор-1-(3,3-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-амін (D286)

енантиомер 2



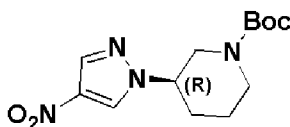
D286

До розчину D284 (120 мг, 0,373 ммоль) в EtOH (20 мл) і H₂O (20 мл) додавали залізний порошок (104 мг, 1,86 ммоль) і NH₄Cl (100 мг, 1,86 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали до 45°C і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, промивали за допомогою EtOH (80 мл). Об'єднаний фільтрат концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D286 (100 мг) у вигляді червоної твердої речовини.

РХМС: 293 [M+H]⁺. t_R=1,57 хв. (РХМС умова 3)

Опис D287

(R)-трет-бутил 3-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D287)

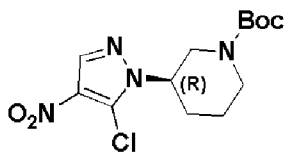


До розчину (S)-трет-бутил 3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (4,50 г, 22,4 ммоль), 4-нітро-1H-піразолу (2,53 г, 22,4 ммоль), PPh₃ (11,7 г, 44,8 ммоль) у ТГФ (100 мл) додавали повільно DIAD (9,05 г, 44,8 ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили за допомогою H₂O (100 мл) і концентрували. Залишок екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл ×3), сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=10:1) і потім колонковою хроматографією на C18 з отриманням вказаної в заголовку сполуки D287 (2,67 г, 40 % вихід) у вигляді червоного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,26 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 4,28-4,19 (м, 1H), 4,17-4,07 (м, 1H), 3,82-3,74 (м, 1H), 3,49-3,43 (м, 1H), 3,17-3,08 (м, 1H), 2,20-2,13 (м, 2H), 1,79-1,60 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

Опис D288

(R)-трет-бутил 3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D288)



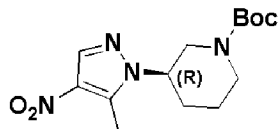
До розчину D287 (1,20 г, 4,05 ммоль) у ТГФ (30 мл) додавали повільно LiHMDS (1M у ТГФ, 8 мл, 8 ммоль) при -70°C в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували при -70°C протягом 45 хвилин і додавали розчин гексахлоретану (1,80 г, 7,60 ммоль) у ТГФ (5 мл) при -78°C. Реакційну суміш перемішували при -70°C протягом 1 години і потім гасили водним розчином NH₄Cl (5 мл).

Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=10:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D288 (1,2 г, 90 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,17 (с, 1H), 4,40-4,06 (м, 3H), 3,18 (т, J=11,4 Гц, 1H), 2,82 (тд, J=11,4, 2,4 Гц, 1H), 2,17-2,09 (м, 2H), 1,94-1,88 (м, 1H), 1,71-1,60 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

Опис D289

(R)-трет-бутил 3-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D289)

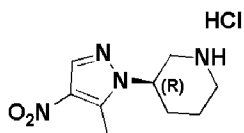


Суміш D288 (1,20 г, 3,62 ммоль), метилборонової кислоти (2,17 г, 36,2 ммоль), Na₂CO₃ (3,84 г, 36,2 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (440 мг, 0,543 ммоль) у діоксані (40 мл) і H₂O (5 мл) перемішували протягом ночі в атмосфері N₂ при 100°C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через шар Целіту. Фільтрат концентрували й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=5:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D289 (900 мг, 90 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,09 (с, 1H), 4,27-4,03 (м, 3H), 3,15 (т, J=11,4 Гц, 1H), 2,78 (т, J=12,4 Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,28-2,18 (м, 1H), 2,16-2,02 (м, 1H), 1,92-1,86 (м, 1H), 1,68-1,54 (м, 1H).

Опис D290

(R)-3-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин гідрохлорид (D290)

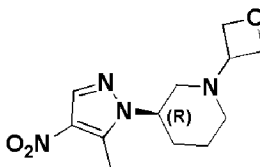


До розчину 3n HCl/діоксан (15 мл) додавали D289 (900 мг, 8,98 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і потім концентрували з отриманням вказаної в заголовку продукту D290 (700 мг 98 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 9,25 (шир.с, 2H), 8,33 (с, 1H), 4,79 (шир.с, 1H), 3,45 (дд, J=11,1, 3,3 Гц, 1H), 3,28-3,20 (м, 2H), 3,02~2,92 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,09~1,90 (м, 4H).

Опис D291

(R)-3-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-1-(оксетан-3-іл)піперидин (D291)

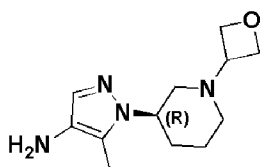


До розчину D290 (500 мг, 2,03 ммоль) і оксетан-3-ону (1,46 г, 20,3 ммоль) в DCM (30 мл) додавали NaBH(OAc)₃ (2,16 г, 10,2 ммоль) по порціях. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили розчином NaHCO₃ (15 мл) і екстрагували за допомогою DCM (30 мл ×2). DCM сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc) з отриманням вказаної в заголовку продукту D291 (400 мг, вихід 74 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,07 (с, 1H), 4,70-4,55 (м, 4H), 4,35-4,25 (м, 1H), 3,61-3,52 (м, 1H), 2,86-2,76 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,40 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,02-1,71 (м, 5H).

Опис D292

(R)-5-метил-1-(1-(оксетан-3-іл)піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-амін (D292)



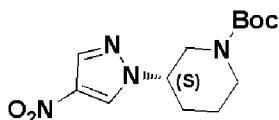
40

Розчин D291 (400 мг, 1,50 ммоль) і Pd/C (200 мг, 10 % вологи) в MeOH (30 мл) перемішували при 30°C в атмосфері H₂. Суміш фільтрували і промивали за допомогою MeOH (5 мл). Фільтрат концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D292 (300 мг, 85 % вихід) у вигляді жовтого масла.

5 ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,15 (с, 1 H), 4,69-4,56 (м, 4H), 4,18-4,08 (м, 1H), 3,58-3,51 (м, 1H), 2,85-2,74 (м, 2H), 2,32 (т, J=10,8 Гц, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,97-1,71 (м, 5H).

Опис D293

(S)-трет-бутил 3-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D293)

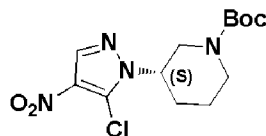


10 До розчину (R)-трет-бутил 3-гідроксіпіперидин-1-карбоксилату (5,00 г, 24,7 ммоль), 4-нітро-1H-піразолу (2,80 г, 24,7 ммоль), PPh₃ (13,0 г, 49,4 ммоль) у ТГФ (100 мл) додавали повільно DIAD (10,0 г, 49,4 ммоль) при кімнатній температурі під захисним шаром N₂. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили за допомогою H₂O (100 мл) і концентрували. Залишок екстрагували за допомогою ЕА (100 мл ×3), сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=10:1) і колонковою флеш-хроматографією на C18 з отриманням вказаної в заголовку сполуки D293 у вигляді червоного масла (3,10 г, 42 % вихід).

15 ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,26 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 4,28-4,19 (м, 1H), 4,14-4,07 (м, 1H), 3,82-3,74 (м, 1H), 3,49-3,42 (м, 1H), 3,16-3,07 (м, 1H), 2,20-2,13 (м, 2H), 1,79-1,60 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

20 Опис D294

(S)-трет-бутил 3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D294)

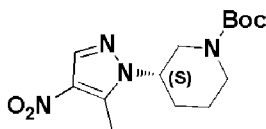


25 До розчину D293 (1,20 г, 4,05 ммоль) у ТГФ (30 мл) додавали повільно LiHMDS (1M у ТГФ, 8 мл, 8 ммоль) при -70°C в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 45 хвилин. Додавали гексахлоретан (1,80 г, 7,60 ммоль) у ТГФ (5 мл) при -78°C. Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 1 години і потім гасили водним розчином NH₄Cl (5 мл). Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=10:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D294 (1,1 г, 83 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

30 ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,17 (с, 1H), 4,42-4,07 (м, 3H), 3,18 (т, J=12,0 Гц, 1H), 2,82 (т, J=12,0, 2,4 Гц, 1H), 2,17-2,09 (м, 2H), 1,94-1,88 (м, 1H), 1,71-1,57 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

Опис D295

(S)-трет-бутил 3-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D295)

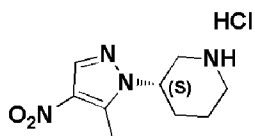


35 До розчину D294 (1,10 г, 3,32 ммоль), метилборонової кислоти (1,72 г, 33,2 ммоль), Na₂CO₃ (3,50 г, 33,2 ммоль) у діоксані (40 мл) і H₂O (5 мл) додавали Pd(dppf)Cl₂ (407 мг, 0,498 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі в атмосфері N₂ при 100°C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через шар Целіту. Фільтрат концентрували й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=5:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D295 (830 мг, 81 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

40 ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,09 (с, 1H), 4,23-4,03 (м, 3H), 3,15 (т, J=11,7 Гц, 1H), 2,78 (т, J=11,7 Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,26-2,19 (м, 1H), 2,18-2,02 (м, 1H), 1,93-1,86 (м, 1H), 1,68-1,53 (м, 1H).

45 Опис D296

(S)-3-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин гідрохлорид (D296)

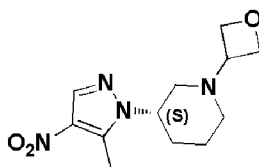


До розчину 3н HCl/діоксан (15 мл) додавали D295 (830 мг, 2,68 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і потім концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D296 (600 мг 91 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 9,39 (шир.с, 2H), 8,32 (с, 1H), 4,91-4,77 (м, 1H), 3,44 (дд, J=11,4, 3,0 Гц, 1H), 3,32-3,14 (м, 2H), 3,02-2,88 (м, 1H), 2,66 (с, 3 H), 2,09-1,90 (м, 4H).

Опис D297

(S)-3-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-1-(оксетан-3-іл)піперидин (D297)

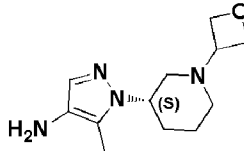


До розчину D296 (500 мг, 2,03 ммоль) і оксетан-3-ону (1,46 г, 20,3 ммоль) в DCM (30 мл) додавали NaBH(OAc)₃ (2,16 г, 10,2 ммоль) по порціях. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім гасили за допомогою NaHCO₃ (15 мл) і екстрагували за допомогою DCM (30 мл ×2). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією (EA) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D297 (400 мг, вихід 74 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,07 (с, 1 H), 4,70-4,55 (м, 4H), 4,35-4,25 (м, 1H), 3,61-3,52 (м, 1H), 2,86-2,76 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,40 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,02-1,86 (м, 5H).

Опис D298

(S)-5-метил-1-(1-(оксетан-3-іл)піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-амін (D298)

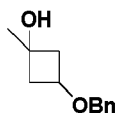


До розчину D297 (350 мг, 1,31 ммоль) в MeOH (30 мл) додавали Pd/C (200 мг, 10 % волиги). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі під тиском 1 атм H₂ протягом 2 годин. Суміш фільтрували і промивали за допомогою MeOH (5 мл). Фільтрат концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D298 (283 мг, 91 % вихід) у вигляді жовтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,15 (с, 1 H), 4,69-4,56 (м, 4H), 4,19-4,09 (м, 1H), 3,58-3,49 (м, 1H), 2,85-2,74 (м, 2H), 2,33 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,97-1,73 (м, 5H).

Опис D299

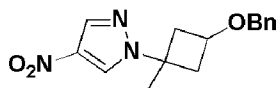
3-(бензилоксі)-1-метилциклобутанол (D299)



Метилмагнійбромід (34,0 мл, 34,0 ммоль) додавали по краплях до розчину 3-(бензилоксі)циклобутанолу (4 г, 22,70 ммоль) у толуолі (40 мл) і ТГФ (4,00 мл) при -78°C Суміш перемішували при -78°C протягом 1 години. Реакційну суміш потім гасили водним розчином NH₄Cl. Водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на C18 (0,05 % TFA у воді) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D299 (800 мг, 4,16 ммоль, 18,33 % вихід).

Опис D300

1-(3-(бензилоксі)-1-метилциклобутил)-4-нітро-1H-піразол (D300)

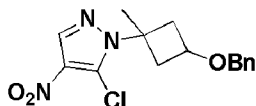


До розчину 4-нітро-1H-піразолу (471 мг, 4,16 ммоль), трифенілфосфіну (2183 мг, 8,32 ммоль), D299 (800 мг, 4,16 ммоль) у ТГФ (20 мл) додавали DIAD (1,618 мл, 8,32 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Розчинник випаровували і неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (20 % ЕА в РЕ) з отриманням

5 $\text{PXMC: } 288 [\text{M}+\text{H}]^+ \cdot t_{\text{R}}=3,742 \text{ хв. (PXMC умова 1)}$

Опис D301

1-(3-(бензилокси)-1-метилциклобутил)-5-хлор-4-нітро-1H-піразол (D301)



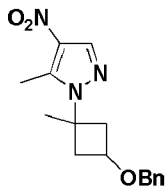
10 До розчину D300 (1200 мг, 4,18 ммоль) у ТГФ (30 мл) додавали LiHMDS (6,26 мл, 6,26 ммоль, 1M у ТГФ) по краплях при -78°C протягом 1 години. Потім додавали перхлоретан (1483 мг, 6,26 ммоль) у ТГФ (5 мл) і реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 2 годин. Реакційний розчин виливали в насичений розчин NH_4Cl (30 мл) і екстрагували етилацетатом (15

15 $\text{PXMC: } 322 [\text{M}+\text{H}]^+ \cdot t_{\text{R}}=4,090 \text{ хв. (PXMC умова 1)}$

20 $^1\text{H ЯМР (400 МГц, DMSO-}d_6\text{): } \delta \text{ 8,47 (с, 1H), 7,34 (м, 5H), 4,85 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,10 (м, 1H), 3,16 (м, 2H), 1,70 (с, 3H).}$

Опис D302

1-(3-(бензилокси)-1-метилциклобутил)-5-метил-4-нітро-1H-піразол (D302)

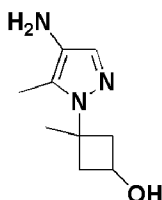


25 Суміш D301 (900 мг, 2,80 ммоль), метилборонової кислоти (1172 мг, 19,58 ммоль), фосфату калію (1781 мг, 8,39 ммоль) і $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (182 мг, 0,280 ммоль) у DMF (8 мл) і воді (2 мл) піддавали мікрохвильовому нагріву до 100°C протягом 1 години. Суміш розбавляли етилацетатом і додавали воду. Шари розділяли й органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (20 % ЕА в РЕ) з отриманням

30 $\text{PXMC: } 302 [\text{M}+\text{H}]^+ \cdot t_{\text{R}}=3,87 \text{ хв. (PXMC умова 1)}$

Опис D303

3-(4-аміно-5-метил-1H-піразол-1-іл)-3-метилциклобутанол (D303)

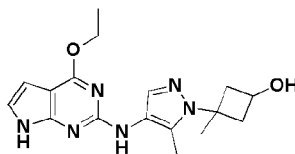


35 Суміш D302 (230. мг, 0,763 ммоль) і Pd/C (81 мг, 0,076 ммоль) у метанолі (10 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 16 годин. Після фільтрування фільтрат концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D303 (120 мг, 0,662 ммоль, 87 % вихід).

40 $\text{PXMC: } 182 [\text{M}+\text{H}]^+ \cdot t_{\text{R}}=3,32 \text{ хв. (PXMC умова 1)}$

Опис D304

3-(4-((4-етоксі-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1Н-піразол-1-іл)-3-метилциклобутанол (D304)

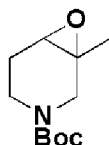


- 5 До розчину D303 (431 мг, 2,378 ммоль) в ізобутанолі (12 мл) додавали карбонат калію (986 мг, 7,13 ммоль), Pd₂dba₃ (218 мг, 0,238 ммоль), D1 (470 мг, 2,378 ммоль), X-phos (227 мг, 0,476 ммоль). Отриману реакційну суміш піддавали мікрохвильовому нагріву до 110°C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (15 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували і неочищену речовину очищали флеш-хроматографією на силікагелі (30 %
- 10 MeOH в DCM) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D304 (650 мг, 1,898 ммоль, 80 % вихід).

PXMC: 343 [M+H]⁺. t_R=2,25 хв. (PXMC умова 1)

Опис D305

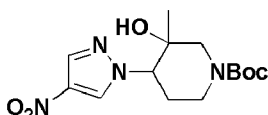
трет-бутил 1-метил-7-окса-3-азабіцикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилат (D305)



- 15 До розчину трет-бутил 3-метил-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилату (13,5 г, 68,5 ммоль) в DCM (200 мл) додавали m-CPBA (23,6 г, 137 ммоль) при 0°C протягом 40 хвилин. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали в насичений розчин Na₂CO₃ (50 мл) і потім екстрагували за допомогою DCM (50 мл ×3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл) і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=10:1-6:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D305 (9,70 г, вихід 66 %) у вигляді жовтого масла.
- 20 ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 3,69-3,54 (м, 2Н), 3,32-3,20 (м, 2Н), 3,09 (т, J=1,8 Гц, 1Н), 2,06-1,81 (м, 2Н), 1,43 (с, 9Н), 1,33 (с, 3Н).

Опис D306

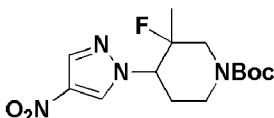
(±)-(транс)-трет-бутил 3-гідроксі-3-метил-4-(4-нітро-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D306)



- 30 До розчину 4-нітро-1Н-піразолу (5,66 г, 50,1 ммоль) у DMF (500 мл) додавали Cs₂CO₃ (29,7 г, 91,1 ммоль) і D305 (9,70 г, 45,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 48 годин. Суміш концентрували у вакуумі, виливали у воду (100 мл), екстрагували за допомогою DCM (100 мл ×3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (300 мл ×2), сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину розтирали в порошок з діетиловим ефіром (200 мл) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D306 (8,1 г, вихід 54 %) у вигляді білої твердої речовини.
- 35 ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,22 (с, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 4,53-4,35 (м, 1Н), 4,23 (т, J=8,4 Гц, 1Н), 4,16-4,04 (м, 1Н), 3,78-3,66 (шир.с, 1Н), 3,00-2,85 (м, 2Н), 2,17-2,12 (м, 2Н), 1,48 (с, 9Н), 0,96 (с, 3Н).

Опис D307

40 (±)-(цис)-трет-бутил 3-фтор-3-метил-4-(4-нітро-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D307)



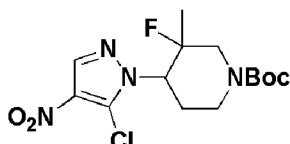
До розчину D306 (8,10 г, 24,8 ммоль) в DCM (500 мл) додавали DAST (12,0 г, 74,55 ммоль) при -78°C в атмосфері N₂ протягом 30 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш гасили насиченим розчином NaHCO₃ (300 мл) при 5°C і потім екстрагували за допомогою DCM (200 мл ×3). Об'єднані органічні шари концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=8:1 до 5:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D307 (4,5 г, 55 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 273 [M+H-55]⁺. t_R=2,622 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,23 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 4,40-4,18 (м, 3H), 3,08-2,91 (м, 2H), 2,47-2,33 (м, 1H), 2,19-2,10 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,15 (д, J=22,8 Гц, 3H).

Опис D308

(±)-(цис)-трет-бутил 4-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-3-фтор-3-метилпіперидин-1-карбоксилат (D308)

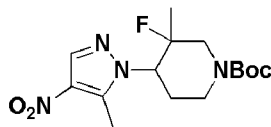


До розчину D307 (4,2 г, 12,8 ммоль) у безводному ТГФ (100 мл) додавали LiHMDS (1 М у ТГФ, 19,2 мл, 19,2 ммоль) по краплях при -78°C в атмосфері N₂ протягом 1 години. Потім додавали по краплях розчин гексахлоретану (6,06 г, 25,6 ммоль) у безводному ТГФ (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl (100 мл) і потім екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл ×3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл) і концентрували з отриманням жовтої твердої речовини, яку очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE: EA=8:1-5:1), з отриманням вказаної в заголовку сполуки D308 (4,2 г, вихід 85 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,21 (с, 1H), 4,74-4,63 (м, 1H), 4,26-4,09 (м, 2H), 3,24-3,08 (м, 2H), 2,42-2,30 (м, 1H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,26 (д, J=22,8 Гц, 3H).

Опис D309

(±)-(цис)-трет-бутил 3-фтор-3-метил-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D309)



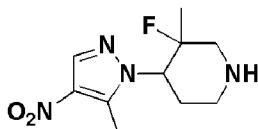
До суміші D308 (2,10 г, 5,8 ммоль), метилборонової кислоти (0,696 г, 11,6 ммоль) у діоксані/H₂O (12 мл/ 8 мл) додавали Pd(dppf)Cl₂ (0,520 г, 0,580 ммоль), з подальшим додаванням Na₂CO₃ (1,84 г, 17,4 ммоль) в атмосфері N₂. Суміш перемішували протягом ночі при 100°C. Суміш концентрували у вакуумі й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=8:1-5:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D309 (1,7 г, вихід 89 %) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 287 [M-55]⁺. t_R=2,458 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,11 (с, 1H), 4,41-4,17 (м, 3H), 3,13-2,95 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,59-2,43 (м, 1H), 2,01-1,93 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,23 (д, J=23,1 Гц, 3H).

Опис D310

(±)-(цис)-3-фтор-3-метил-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин (D310)



До розчину D309 (1,00 г, 2,92 ммоль) в MeOH (24 мл) додавали концентровану HCl (12 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі і потім підкисляли за допомогою Na₂CO₃ до pH=10. Суміш екстрагували за допомогою EA (30 мл ×3), концентрували у вакуумі, з отриманням вказаної в заголовку сполуки D310 (700 мг, вихід 99 %) у вигляді жовтого масла.

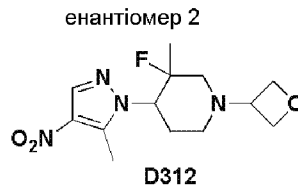
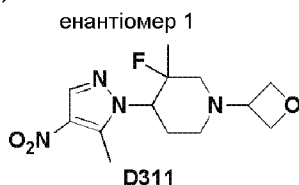
РХМС: 243 [M+H]⁺. t_R=0,645 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,11 (с, 1H), 4,38-4,29 (м, 1H), 3,29-3,15 (м, 2H), 2,89-2,71 (м, 2H), 2,69 (д, J=1,5 Гц, 3H), 2,52-2,38 (м, 1H), 1,97-1,91 (м, 1H), 1,29 (д, J=23,7 Гц, 3H).

Опис D311 і D312

Енантіомер 1: (цис)-3-фтор-3-метил-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-1-(оксетан-3-іл)піперидин (D311)

Енантіомер 2: (цис)-3-фтор-3-метил-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-1-(оксетан-3-іл)піперидин (D312)



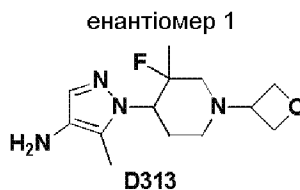
До суміші D310 (700 мг, 2,89 ммоль) і оксетан-3-ону (500 мг, 6,93 ммоль) в DCE (20 мл) додавали по порціях NaBH(OAc)₃ (3,10 г, 14,4 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NaHCO₃ (20 мл) і потім екстрагували за допомогою DCM (20 мл ×3). Об'єднані органічні шари концентрували у вакуумі й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=3:1-1:1) з отриманням рацемату, який потім розділяли хіралісною ВЕРХ з отриманням вказаних у заголовку сполук D311 (t_R=5,953 хвилин, 260 мг) і D312 (t_R=6,759 хвилин, 250 мг) у вигляді білих твердих речовин.

РХМС: 299 [M+H]⁺. t_R=2,276 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,12 (с, 1H), 4,71-4,57 (м, 4H), 4,31-4,21 (м, 1H), 3,66-3,56 (м, 1H), 2,97-2,90 (м, 1H), 2,83-2,80 (м, 1H), 2,68 (д, J=1,5 Гц, 3H), 2,22-2,04 (м, 2H), 1,97-1,93 (м, 1H), 1,36 (д, J=23,7 Гц, 3H).

Опис D313

Енантіомер 1: (цис)-1-(3-фтор-3-метил-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-5-метил-1H піразол-4-амін (D313)



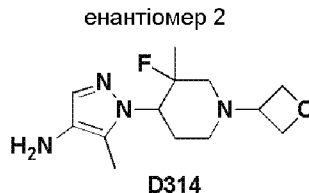
Суміш D311 (210 мг, 0,705 ммоль) і Pd/C (10 %, 42 мг) в MeOH/ТГФ (10 мл/10 мл) перемішували протягом ночі в атмосфері H₂ (балон). Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки D313 у вигляді білої твердої речовини (189 мг, вихід 99 %).

РХМС: 269 [M+H]⁺. t_R=1,726 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,19 (с, 1H), 4,69-4,56 (м, 4H), 4,15-4,05 (м, 1H), 3,64-3,55 (м, 1H), 2,93-2,85 (м, 1H), 2,80-2,74 (м, 1H), 2,66-2,49 (м, 3H), 2,18 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,17-1,91 (м, 3H), 1,30 (д, J=23,7 Гц, 3H).

Опис D314

Енантіомер 2: (цис)-1-(3-фтор-3-метил-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-5-метил-1H піразол-4-амін (D314)



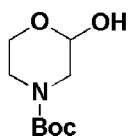
Суміш D312 (250 мг, 0,84 ммоль) і Pd/C (10 %, 50 мг) в MeOH/ТГФ (10 мл/10 мл) перемішували протягом ночі в атмосфері H₂ (балон). Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки D314 у вигляді білої твердої речовини (240 мг, вихід 99 %).

РХМС: 269 [M+H]⁺. t_R=1,726 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,17 (с, 1H), 4,69-4,54 (м, 4H), 4,13-4,02 (м, 1H), 3,61-3,53 (м, 1H), 2,90-2,85 (м, 1H), 2,77-2,75 (м, 1H), 2,72-2,46 (м, 3H), 2,16 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,13-1,90 (м, 3H), 1,28 (д, J=23,7 Гц, 3H).

Опис D315

(±)-трет-бутил 2-гідроксиморфолін-4-карбоксилат (D315)

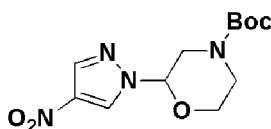


До суспензії гідрохлориду морфолін-2-олу (2,00 г, 14,3 ммоль) в етилацетаті (80 мл) додавали (Boc)₂O (4,65 г, 21,5 ммоль) і DIPEA (5,53 г, 42,9 ммоль). Отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі в атмосфері N₂. Додавали воду (50 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Водний шар екстрагували етилацетатом (50 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (30 мл ×2), потім сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D315 (3,45 г) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 4,91-4,87 (м, 1H), 4,03-3,96 (м, 1H), 3,68 (дд, J=13,2, 2,4 Гц, 1H), 3,62-3,45 (м, 2H), 3,36-3,28 (м, 1H), 3,18 (дд, J=13,2 и 5,4 Гц, 1H), 2,99 (д, J=5,4 Гц, 1H), 1,47 (с, 9H).

Опис D316

(±)-трет-бутил 2-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)морфолін-4-карбоксилат (D316)

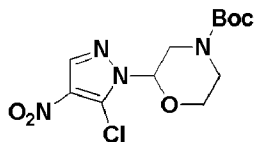


До розчину D315 (3,27 г, 16,1 ммоль), 4-нітро-1H-піразолу (1,82 г, 16,1 ммоль), PPh₃ (6,33 г, 24,2 ммоль) у безводному ТГФ (65 мл) додавали DIAD (4,89 г, 24,2 ммоль) при 0°C в атмосфері N₂. Отриману жовту суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Реакційну суміш гасили водою (100 мл) і екстрагували етилацетатом (80 мл ×3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл ×2), потім сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=12:1) і додатково очищали на С18 (20-40 % CH₃CN/H₂O) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D316 (2,4 г, вихід 50 %) у вигляді білого густого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,39 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 5,48 (дд, J=7,2, 3,3 Гц, 1H), 4,18-4,12 (м, 1H), 3,96-3,90 (м, 1H), 3,82-3,72 (м, 2H), 3,61 (дд, J=13,5, 7,2 Гц, 1H), 3,38-3,30 (м, 1H), 1,48 (с, 9H).

Опис D317

(±)-трет-бутил 2-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)морфолін-4-карбоксилат (D317)



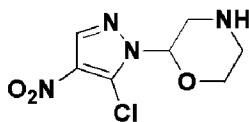
До розчину D316 (474 мг, 1,59 ммоль) у ТГФ (10 мл) додавали LiHMDS (3,18 мл, 1M) при -70°C в атмосфері N₂. Отриманий жовтий розчин перемішували при температурі нижче -65°C протягом 1 години. Потім додавали розчин C₂Cl₆ (753 мг, 3,18 ммоль) у ТГФ (2 мл) при -65°C і суміш перемішували при температурі нижче -65°C ще протягом 1 години. Реакційну суміш гасили за допомогою NH₄Cl (20 мл, насичений) і екстрагували етилацетатом (30 мл ×3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (30 мл ×2), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА=10:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D317 (470 мг, вихід 89 %) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: t_R=2,04 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,21 (с, 1H), 5,56 (дд, J=8,4, 3,3 Гц, 1H), 4,17-4,06 (м, 1H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,87-3,72 (м, 3H), 3,31-3,22 (м, 1H), 1,49 (с, 9H).

Опис D318

(±)-2-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)морфолін (D318)



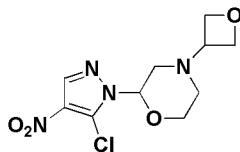
До розчину D317 (160 мг, 0,48 ммоль) у безводному DCM (4 мл) додавали ZnBr_2 (216 мг, 0,96 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері N_2 . Реакційну суміш гасили розчином Cs_2CO_3 (10 мл, $\text{pH} \sim 12$) і екстрагували етилацетатом (20 мл $\times 3$). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D318 (110 мг, вихід 100 %) у вигляді світло-жовтого масла.

РХМС: 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,88$ хв. (РХМС умова 3)

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d): δ 8,22 (с, 1H), 5,66 (дд, $J=5,4$, 3,3 Гц, 1H), 3,83-3,77 (м, 2H), 3,61 (дд, $J=13,5$, 5,4 Гц, 1H), 3,34 (дд, $J=13,5$ і 3,3 Гц, 1H), 3,05 (т, $J=4,8$ Гц, 2H).

Опис D319

($\pm$)-2-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-4-(оксетан-3-іл)морфолін (D319)



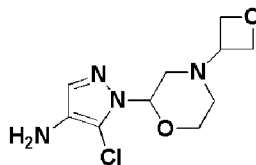
До розчину D318 (110 мг, 0,48 ммоль) в DCM (3 мл) і MeOH (5 мл) додавали оксетан-3-он (0,3 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім додавали NaBH_3CN (151 мг, 2,4 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Реакційну суміш обробляли розчином Cs_2CO_3 (20 мл, $\text{pH} \sim 12$) і екстрагували за допомогою DCM (30 мл $\times 3$). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали на C18 (15-40 % CH_3CN в H_2O) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D319 (26 мг, вихід 19 %) у вигляді світло-жовтого масла.

РХМС: 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=2,05$ хв. (РХМС умова 3)

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d): δ 8,19 (с, 1H), 5,71-5,67 (м, 1H), 4,73-4,59 (м, 4H), 4,09-4,05 (м, 1H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,70-3,62 (м, 1H), 2,88 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,65 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,28 (тд, $J=11,4$, 3,3 Гц, 1H).

Опис D320

($\pm$)-5-хлор-1-(4-(оксетан-3-іл)морфолін-2-іл)-1H-піразол-4-амін (D320)



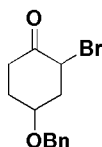
До розчину D319 (105 мг, 0,36 ммоль) в EtOH (3 мл) додавали залізний порошок (101 мг, 1,80 ммоль) і NH_4Cl (39 мг, 0,72 ммоль) у воді (3 мл). Отриману суміш перемішували протягом ночі при 50°C . Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали на C18 (10-25 % CH_3CN в H_2O) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D320 (70 мг, вихід 75 %) у вигляді безбарвного масла.

РХМС: 259 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,492$ хв. (РХМС умова 3)

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d): δ 7,29 (с, 1H), 5,52-5,48 (м, 1H), 4,71-4,61 (м, 4H), 4,04-3,99 (м, 1H), 3,94-3,86 (м, 1H), 3,67-3,58 (м, 1H), 2,96-2,84 (м, 4H), 2,64-2,59 (м, 1H), 2,28-2,19 (м, 1H).

Опис D321

цис/транс-4-(бензилоксі)-2-бромциклогексанон (D321)



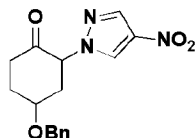
До охолодженого розчину 4-(бензилоксі)циклогексанону (8,4 г, 41,1 ммоль) у діетиловому ефірі (200 мл) додавали бром (2,119 мл, 41,1 ммоль) при охолодженні крижаною водою. Після перемішування протягом 1 години додавали насичений водний розчин тіосульфату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили, концентрували й очищали флеш-хроматографією на силікагелі (15-25 % ЕА в РЕ) з отриманням вказаної в заголовку

сполуки D321 (10 г, 35,3 ммоль, 86 % вихід).

РХМС: 305 $[M+Na]^+$. $t_R=3,537$ хв. (РХМС умова 1)

Опис D322

цис/транс-4-(бензилоксі)-2-(4-нітро-1Н-піразол-1-іл)циклогексанон (D322)

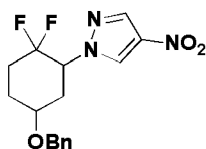


Розчин 4-нітро-1Н-піразол (4,0 г, 35,4 ммоль), D321 (10,02 г, 35,4 ммоль), карбонат калію (9,78 г, 70,7 ммоль) у DMF (70 мл) нагрівали до 40°C протягом 16 годин. Після охолодження суміш розбавляли етилацетатом і додавали воду. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (40-45 % ЕА в РЕ) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D322 (7,59 г, 24,07 ммоль, 68,0 % вихід).

РХМС: 316 $[M+H]^+$. $t_R=3,824$ хв. (РХМС умова 1)

Опис D323

цис/транс-1-(5-(бензилоксі)-2,2-дифторциклогексил)-4-нітро-1Н-піразол (D323)

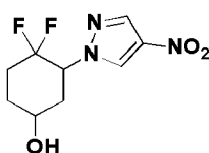


До розчину D322 (7,59 г, 24,07 ммоль) в DCM (90 мл) додавали DAST (15,90 мл, 120 ммоль) по краплях при -78°C. Після додавання, реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували ще протягом 16 годин. Суміш виливали в насичений водний розчин $NaHCO_3$ і екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , концентрували й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (25-30 % ЕА в РЕ) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D323 (6,32 г, 18,74 ммоль, 78 % вихід).

РХМС: 338 $[M+H]^+$. $t_R=3,824$ хв. (РХМС умова 1)

Опис D324

цис/транс-4,4-дифтор-3-(4-нітро-1Н-піразол-1-іл)циклогексанол (D324)



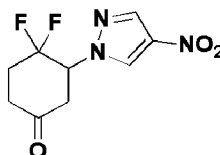
Розчин D323 (6,32 г, 18,74 ммоль), трифенілфосфіну (11,57 г, 33,7 ммоль) в ацетонітрилі (15 мл) нагрівали до 100°C в герметично закритій пробірці протягом 16 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали насиченим сольовим розчином, сушили і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (75-85 % ЕА в РЕ) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D324 (4,61 г, 99 % вихід).

РХМС: 248 $[M+H]^+$. $t_R=2,460$ хв. (РХМС умова 1)

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 9,05 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 5,05 (м, 2H), 4,17 (шир.с, 1H), 2,46 (м, 1H), 2,20 (м, 3H), 1,83 (м, 1H), 1,70 (м, 1H).

Опис D325

(±)-4,4-дифтор-3-(4-нітро-1Н-піразол-1-іл)циклогексанон (D325)



До розчину D324 (1,82 г, 7,36 ммоль) в DCM (50 мл) додавали перйодинан Десса-Мартіна (6,25 г, 14,72 ммоль) при 0°C і реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Суміш виливали в насичений водний розчин NaHCO₃ та екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили, концентрували й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (60-70 % EA в PE) з отриманням вказаної в заголовку

сполуки D325 (1,6 г, 6,53 ммоль, 89 % вихід).

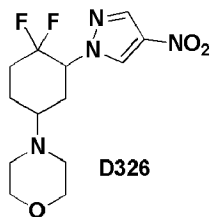
PXMC: 246 [M+H]⁺. t_R=3,112 хв. (PXMC умова 1)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,08 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 5,45 (дт, J=6,11, 13,69 Гц, 1H), 3,12-3,21 (м, 1H), 2,97-3,06 (м, 1H), 2,55-2,62 (м, 2H), 2,33-2,48 (м, 2H).

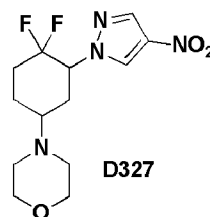
Опис D326 і D327

(±)-транс-4-(4,4-дифтор-3-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклогексил)морфолін (D326)

(±)-цис-4-(4,4-дифтор-3-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклогексил)морфолін (D327)



D326



D327

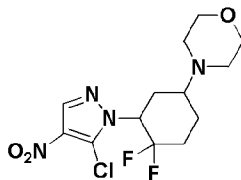
Розчин D325 (2,7 г, 11,01 ммоль), морфоліну (1,919 мл, 22,02 ммоль), оцтової кислоти (0,630 мл, 11,01 ммоль) в DCE (150 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім додавали триацетоксиборогідрид натрію (4,67 г, 22,02 ммоль) і суміш перемішували ще протягом 5 годин. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили, концентрували й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100 % EA) з отриманням вказаних у заголовку сполук D326 (1,71 г, 5,41 ммоль, 49,1 % вихід) і D327 (240 мг, 0,759 ммоль, 6,89 % вихід).

D321: PXMC: 317 [M+H]⁺. t_R=2,011 хв. (PXMC умова 1)

D322: PXMC: 317 [M+H]⁺. t_R=1,929 хв. (PXMC умова 1)

Опис D328

(±)-транс-4-(3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-4,4-дифторциклогексил)морфолін (D328)

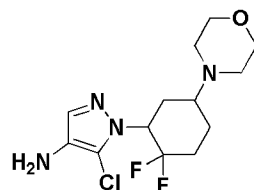


До розчину D326 (1,71 г, 5,41 ммоль) у ТГФ (50 мл) додавали LiHMDS (8,11 мл, 8,11 ммоль, 1M у ТГФ) по краплях при -78°C протягом 1 години. Потім додавали перхлоретан (1,920 г, 8,11 ммоль) у ТГФ (5 мл) і реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 2 годин. Суміш виливали в насичений розчин NH₄Cl (20 мл) та екстрагували за допомогою EA (30 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100 % EA) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D328 (1,69 г, 4,82 ммоль, 89 % вихід).

PXMC: 351 [M+H]⁺. t_R=2,205 хв. (PXMC умова 1)

Опис D329

(±)-транс-5-хлор-1-(2,2-дифтор-5-морфоліноциклогексил)-1H-піразол-4-амін (D329)



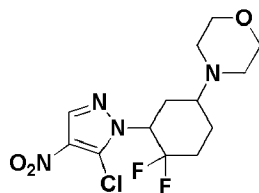
До розчину D328 (1,69 г, 4,82 ммоль) у воді (27 мл) додавали хлорид амонію (1,289 г, 24,09 ммоль), залізо (1,614 г, 28,9 ммоль) і етанол (18,00 мл). Реакційну суміш потім перемішували при 70°C протягом 1 години і розбавляли за допомогою DCM. Суміш фільтрували через Целіт і додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію. Водний шар потім екстрагували за

допомогою DCM і об'єднаний органічний шар сушили і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D329 (1,58 г, 4,93 ммоль).

PXMC: 321 [M+H]⁺. t_R=1,153 хв. (PXMC умова 1)

Опис D330

5 (±)-цис-4-(3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-4,4-дифторциклогексил)морфолін (D330)

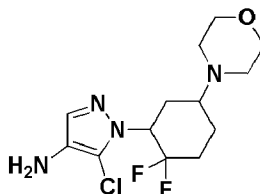


До розчину D327 (240 мг, 0,759 ммоль) у ТГФ (8 мл) додавали LiHMDS (1,138 мл, 1,138 ммоль, 1M у ТГФ) по краплях при -78°C протягом 1 години. Потім додавали перхлоретан (269 мг, 1,138 ммоль) у ТГФ (2 мл) і реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 2 годин. Суміш виливали в насичений розчин NH₄Cl (5 мл) і екстрагували за допомогою ЕА (8 мл×2). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (55-60 % ЕА в РЕ) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D330 (200 мг, 0,570 ммоль, 75 % вихід).

15 PXMC: 351 [M+H]⁺. t_R=2,509 хв. (PXMC умова 1)

Опис D331

(±)-цис-5-хлор-1-(2,2-дифтор-5-морфоліноциклогексил)-1H-піразол-4-амін (D331)

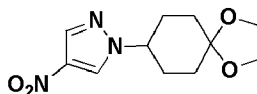


До розчину D330 (200 мг, 0,570 ммоль) у воді (9 мл) додавали хлорид амонію (153 мг, 2,85 ммоль), залізо (191 мг, 3,42 ммоль) і етанол (6 мл). Реакційну суміш потім перемішували при 70°C протягом 1 години і розбавляли за допомогою DCM. Суміш фільтрували через Целіт і додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію. Водний шар потім екстрагували за допомогою DCM і об'єднаний органічний шар сушили і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D331 (160 мг, 0,499 ммоль, 87 %, вихід).

25 PXMC: 321 [M+H]⁺. t_R=1,020 хв. (PXMC умова 1)

Опис D332

4-нітро-1-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-іл)-1H-піразол (D332)

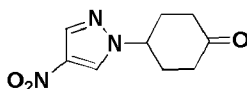


До розчину 4-нітро-1H-піразолу (2 г, 17,69 ммоль), DIAD (6,88 мл, 35,4 ммоль) і 1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу (3,08 г, 19,46 ммоль) у ТГФ (50 мл) додавали Ph₃P (9,28 г, 35,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли і залишок знову розчиняли в ЕА. Органічний шар промивали водою, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки D332 (4,48 г, 17,69 ммоль, 100 % вихід).

35 PXMC: 254 [M+H]⁺. t_R=2,641хв. (PXMC умова 1)

Опис D333

4-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклогексанон (D333)



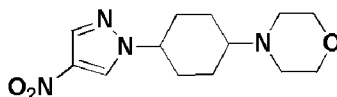
До розчину D332 (4,48 г, 17,69 ммоль) в ацетоні (30 мл) додавали HCl (15 мл, 17,69 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. До суміші додавали

водний розчин NaHCO_3 до досягнення $\text{pH} \sim 8,0$ і потім розчинник випаровували. Залишок розбавляли водою (15 мл) і екстрагували за допомогою ЕА (10 мл $\times 3$). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки D333 (623,2 мг, 2,98

5 ммоль, 16,84 % вихід).
 PXMC: 210 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=2,020$ хв. (PXMC умова 2)

Опис D334

4-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклогексанон (D334)



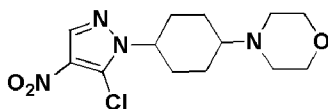
10 Розчин D333 (500 мг, 2,390 ммоль), морфоліну (416 мг, 4,78 ммоль) і HOAc (5 крапель) в DCM (10 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім додавали триацетоксидборогідрид натрію (557 мг, 2,63 ммоль) і суміш перемішували ще протягом 4 годин. Реакційну суміш підлучували з використанням насиченого водного розчину NaHCO_3 до

15 досягнення $\text{pH} \sim 8,0$. Суміш потім розбавляли водою (15 мл) і екстрагували за допомогою DCM (10 мл $\times 2$). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки D334 (402,5 мг, 1,436 ммоль, 60,1 % вихід).

PXMC: 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,225$ хв. (PXMC умова 1)

Опис D335

20 4-(4-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклогексил)морфолін (D335)



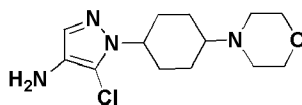
До розчину D334 (458 мг, 1,634 ммоль) у ТГФ (10 мл) додавали LiHMDS (2,451 мл, 2,451 ммоль) по краплях при -78°C в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 1 години при -78°C додавали перхлоретан (580 мг, 2,451 ммоль) і реакційну суміш перемішували при -78°C ще протягом 2 годин. Додавали воду (15 мл) і суміш нагрівали до кімнатної температури. Суміш екстрагували за допомогою ЕА (10 мл $\times 3$). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним сульфатом і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (ЕА/РЕ: 0 до 40 %) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D335 (253,8 мг, 0,806

30 ммоль, 49,4 % вихід).
 PXMC: 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,955$ хв. (PXMC умова 1)

^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,48 (с, 1H), 4,57-4,47 (м, 1H), 3,60 (т, $J=4,6$ Гц, 4H), 2,39 (шир.с, 3H), 2,20-1,98 (м, 5H), 1,70-1,60 (м, 2H), 1,55 (т, $J=13,0$ Гц, 2H).

Опис D336

5-хлор-1-(4-морфоліноциклогексил)-1H-піразол-4-амін (D336)

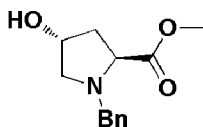


35 Розчин D335 (253,8 мг, 0,806 ммоль), заліза (270 мг, 4,84 ммоль) і хлориду амонію (216 мг, 4,03 ммоль) в етанолі (10 мл) і воді (15,00 мл) перемішували при 70°C протягом 19 годин. Суміш фільтрували через Целіт і екстрагували за допомогою DCM. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D336 (202,1 мг, 0,710 ммоль, 88 % вихід).

40 PXMC: 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=0,54$ хв. (PXMC умова 1)

Опис D337

(2S, 4R)-метил 1-бензил-4-гідроксипіролідін-2-карбоксилат (D337)

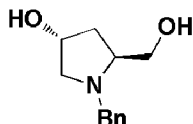


До розчину гідрохлориду (2S, 4R)-метил 4-гідроксипіролідін-2-карбоксилату (50,0 г, 276 ммоль) і BnBr (48,0 г, 276 ммоль) в DCM (500 мл) додавали TEA (92,0 г, 911 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при 50°C. Розчинник випаровували і неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D337 (40,0 г, 62 %) у вигляді безбарвного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,31-7,22 (м, 5H), 4,45-4,41 (м, 1H), 3,89 (д, J=12,9 Гц, 1H), 3,67-3,57 (м, 5H), 3,31 (дд, J=10,2, 5,4 Гц, 1H), 2,46 (дд, J=10,2, 3,6 Гц, 1H), 2,28-2,19 (м, 1H), 2,10-2,02 (м, 2H).

Опис D338

(3R, 5S)-1-бензил-5-(гідроксиметил)піролідін-3-ол (D338)



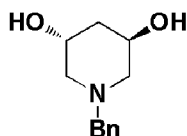
До суспензії LiAlH₄ (26,0 г, 680 ммоль) у ТГФ (500 мл) на крижаній бані додавали по краплях розчин D337 (40,0 г, 170 ммоль) у ТГФ (240 мл). Після додавання отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Обережно додавали воду при 0°C і суміш фільтрували. Фільтрат екстрагували за допомогою EtOAc (300 мл×3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D338 (22,0 г, 63 %) у вигляді безбарвного масла.

РХМС: 208 [M+H]⁺. t_R=1,486 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,34-7,23 (м, 5H), 4,36-4,29 (м, 1H), 3,98 (д, J=9,9 Гц, 1H), 3,67 (дд, J=10,8, 3,0 Гц, 1H), 3,47 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,40 (д, J=11,4 Гц, 1H), 3,24 (дд, J=10,2, 5,4 Гц, 1H), 3,10-3,05 (м, 1H), 2,67 (шир.с, 1H), 2,37 (дд, J=10,2, 5,1 Гц, 1H), 2,19-2,04 (м, 1H), 1,91-1,79 (м, 2H)

Опис D339

(3R, 5R)-1-бензилпіперидин-3,5-діол (D339)



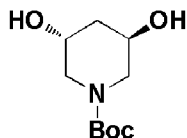
Трифтороцтовий ангідрид (19,6 мл, 138 ммоль) додавали по краплях до розчину D338 (22,0 г, 106 ммоль) у ТГФ (900 мл) і потім охолоджували до 0°C. Через 1 годину додавали по краплях TEA (66,0 мл, 476 ммоль) при -78°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 20 хвилин і потім нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 60 годин. Після додавання водного розчину 2,5M NaOH (900 мл) суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (400 мл ×3), сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM: MeOH=20:1 до 10:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D339 (16,5 г, 75 %) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 208 [M+H]⁺. t_R=2,052 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,34-7,26 (м, 5H), 4,03-3,96 (м, 2H), 3,56 (д, J=2,7 Гц, 2H), 2,60 (д, J=9,0 Гц, 2H), 2,37-2,31 (м, 2H), 2,16 (шир.с, 2H), 1,76-1,73 (м, 2H).

Опис D340

(3R, 5R)-трет-бутил 3,5-дигідроксипіперидин-1-карбоксилат (D340)



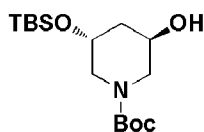
До розчину D339 (9,00 г, 43,0 ммоль) і (Boc)₂O (12,2 г, 56,5 ммоль) в EtOH (100 мл) додавали Pd/C (10 %, 200 мг) в атмосфері N₂. Потім реакційну суміш перемішували протягом ночі в атмосфері H₂ при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:1 до 0:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D340 у вигляді білої твердої речовини (9,00 г, 95 %).

РХМС: 118 [M+H-100]⁺. t_R=1,858 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 4,08-4,05 (м, 2H), 3,52 (шир.с, 2H), 3,29 (шир.с, 2H), 1,83 (шир.с, 2H), 1,45 (с, 9H).

Опис D341

(3R, 5R)-трет-бутил 3-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-5-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (D341)

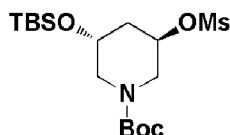


До розчину D340 (9,00 г, 41,5 ммоль) та імідазолу (14,1 г, 207 ммоль) в DCM (500 мл) додавали TBSCl (18,7 г, 124 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 55°C. Суміш концентрували і залишок очищали колонковою хроматографією (PE) з отриманням проміжної сполуки у вигляді безбарвного масла, яку розчиняли в DCM (200 мл) і обробляли за допомогою TBAF (1,0 М у ТГФ, 40 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і концентрували. Залишок виливали у воду (150 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл ×3). Екстракти сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=8:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D341 у вигляді безбарвного масла (5,0 г, 40 %).

ПХМС: 232 [M+H-100]⁺. t_R=3,319 хв. (ПХМС умова 3)

Опис D342

(3R, 5R)-трет-бутил 3-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-5-((метилсульфоніл)оксі)піперидин-1-карбоксилат (D342)



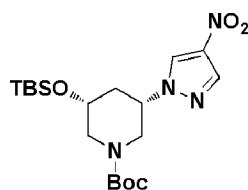
До розчину D341 (2,12 г, 6,3 ммоль) і TEA (3,2 г, 31,7 ммоль) в DCM (60 мл) додавали по краплях MsCl (1,45 г, 12,7 ммоль) при 0°C в атмосфері N₂. Після додавання реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш промивали HCl (1н, 50 мл) і водою (50 мл). Потім органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D342 (2,2 г, 85 % вихід) у вигляді жовтого масла.

ПХМС: 310 [M+H-100]⁺. t_R=3,265 хв. (ПХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 4,94 (шир.с, 1H), 3,96 (шир.с, 1H), 3,79 (шир.с, 1H), 3,69 (шир.с, 1H), 3,44-3,39 (м, 1H), 3,05-3,00 (м, 4H), 2,09 (шир.с, 1H), 1,87-1,83 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 0,88 (с, 9H), 0,09 (с, 6H).

Опис D343

(3R, 5S)-трет-бутил 3-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-5-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D343)



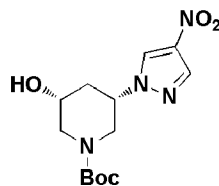
До розчину D342 (2,6 г, 6,3 ммоль) і 4-нітро-1H-піразолу (10,0 г, 88,0 ммоль) у DMF (30 мл) додавали Cs₂CO₃ (8,50 г, 26,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 2 годин. Суміш виливали в 100 мл води та екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл ×2). Об'єднані екстракти сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=10:1-8:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D343 (1,1 г, 41 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

ПХМС: 371 [M+H-56]⁺. t_R=2,245 хв. (ПХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,31 (с, 1H), 8,08 (м, 1H), 4,31-4,25 (м, 1H), 4,22-4,16 (м, 1H), 3,95-3,92 (м, 1H), 3,78 (шир.с, 1H), 3,28 (т, J=10,0 Гц, 1H), 2,91 (дд, J=13,6, 9,2 Гц, 1H), 2,36-2,33 (м, 1H), 2,17-2,06 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 0,86 (с, 9H), 0,09 (с, 3H), 0,06 (с, 3H).

Опис D344

(3R, 5S)-трет-бутил 3-гідроксі-5-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D344)



До розчину D343 (1,37 г, 3,21 ммоль) у ТГФ (25 мл) додавали ТВАФ (1,01 г, 3,86 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години. Суміш концентрували і залишок виливали в 50 мл води. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (50

5

мл ×2). Екстракти сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали

колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D344 (1,0 г, 100 % вихід).

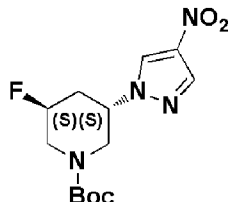
РХМС: 257 [M+H-56]⁺. t_R=1,52 хв. (РХМС умова 3)

10

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,33 (с, 1H), 8,09 (м, 1H), 4,38-4,33 (м, 1H), 3,97 (дд, J=13,6, 4,2 Гц, 1H), 3,90-3,80 (м, 2H), 3,52 (дд, J=13,6, 7,2 Гц, 1H), 3,29-3,21 (м, 2H), 2,50-2,39 (м, 1H), 2,24-2,14 (м, 1H), 1,43 (с, 9H).

Опис D345

(3S, 5S)-трет-бутил 3-фтор-5-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D345)



15

До розчину D344 (1,06 г, 3,40 ммоль) в DCM (20 мл) додавали по краплях DAST (1,09 г, 6,80 ммоль) в атмосфері N₂ при -78°C. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш виливали в 150 мл насиченого водного розчину NaHCO₃ та екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл ×2). Екстракти сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=8:1-6:1-4/1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D345 (500 мг, 50 % вихід).

20

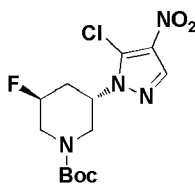
РХМС: 259 [M+H-56]⁺. t_R=1,86 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,38 (с, 1H), 8,09 (м, 1H), 4,79-4,64 (м, 1H), 4,43-4,36 (м, 1H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,86-3,75 (м, 2H), 3,61-3,51 (м, 1H), 2,56-2,40 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

25

Опис D346

(3S, 5S)-трет-бутил 3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-5-фторпіперидин-1-карбоксилат (D346)



30

До розчину D345 (500 мг, 1,59 ммоль) у ТГФ (5 мл) додавали по краплях LiHDMS (1M у ТГФ, 3,18 мл, 3,18 ммоль) при -78°C в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 40 хвилин. Потім додавали по краплях C₂Cl₆ (754 мг, 3,18 ммоль) у ТГФ (2 мл) і суміш перемішували при -78°C протягом 40 хвилин. Додавали насичений водний розчин NH₄Cl (20 мл) і суміш концентрували. Залишок виливали в 20 мл води та екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл ×3). Екстракти сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали на колонці C18 (0-100 %, ACN/H₂O) з отриманням вказаного в заголовку продукту D346 (440 мг, 80 % вихід) у вигляді жовтого масла.

35

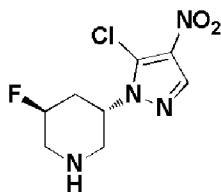
РХМС: 293 [M+H-56]⁺. t_R=1,80 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,20 (с, 1H), 4,72-4,54 (м, 1H), 4,50-4,41 (м, 2H), 4,29 (шир.с, 1H), 3,07 (т, J=12,0 Гц, 1H), 2,84-2,75 (м, 1H), 2,57-2,53 (м, 1H), 2,42-2,31 (м, 1H), 1,48 (с, 9H).

40

Опис D347

(3S, 5S)-3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-5-фторпіперидин (D347)



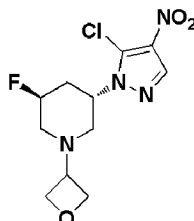
До розчину D346 (190 мг, 0,546 ммоль) в MeOH (3 мл) додавали HCl/діоксан (7 мл, 4M) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували і залишок виливали в насичений водний розчин NaHCO₃ (15 мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (15 мл ×2) і екстракти сушили над Na₂SO₄ і потім концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D347 (135 мг, 99 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

ПХМС: 249 [M+H]⁺. t_R=0,48 хв. (ПХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,19 (с, 1H), 4,73-4,54 (м, 1H), 4,48-4,41 (м, 1H), 3,36-3,29 (м, 1H), 3,19-3,16 (м, 1H), 3,09 (дд, J=12,4, 8,8 Гц, 1H), 2,81-2,74 (м, 1H), 2,49-2,43 (м, 1H), 2,42-2,34 (м, 1H).

Опис D348

(3S, 5S)-3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-5-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин (D348)



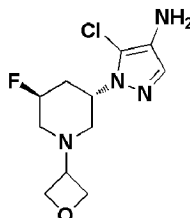
До розчину D347 (135 мг, 0,54 ммоль) і оксетан-3-ону (148 мг, 2,05 ммоль) в 1,2-дихлоретані (10 мл) додавали NaBH(OAc)₃ (536 мг, 2,57 ммоль) по порціях при кімнатній температурі. Після додавання реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш виливали в насичений водний розчин Na₂CO₃ (40 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (45 мл ×2). Екстракти сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=4:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D348 (110 мг, 66 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

ПХМС: 305 [M+H]⁺. t_R=1,38 хв. (ПХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,18 (с, 1H), 4,91-4,80 (м, 0,5H), 4,73-4,54 (м, 4,5H), 3,74-3,65 (м, 1H), 3,17-3,14 (м, 1H), 2,88-2,85 (м, 1H), 2,56-2,50 (м, 1H), 2,40 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,27-2,17 (м, 1H), 2,11-2,03 (м, 1H).

Опис D349

5-хлор-1-((3S, 5S)-5-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-амін (D349)

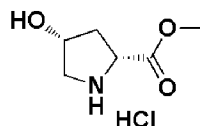


До розчину D348 (110 мг, 0,361) в EtOH/H₂O (8 мл/8 мл) додавали залізний порошок (80 мг, 1,44 ммоль) і NH₄Cl (76 мг, 1,44 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 1,5 годин. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали на колонці C18 (ACN/H₂O=5-100 %) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D349 (60 мг, 60 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

ПХМС: 275 [M+H]⁺. t_R=0,54 хв. (ПХМС умова 3)

Опис D350

(2R, 4R)-метил 4-гідроксипіролідін-2-карбоксилат гідрохлорид (D350)

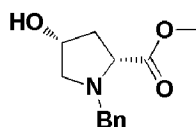


До суспензії (2R, 4R)-4-гідроксипіролідін-2-карбонової кислоти (100 г, 0,763 міль) в MeOH (1 л) повільно додавали SOCl_2 (115 г, 0,966 міль) при 10°C . Потім реакційну суміш нагрівали при 65°C протягом 2 годин. Суміш концентрували в умовах високого вакууму. Залишок промивали діетиловим ефіром, фільтрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D350 (138 г, 100 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

PXMC: 146 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=0,366$ хв. (PXMC умова 3)

Опис D351

(2R, 4R)-метил 1-бензил-4-гідроксипіролідін-2-карбоксилат (D351)

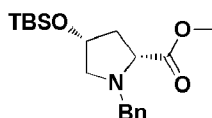


До суспензії D350 (128 г, 0,707 міль), триетиламіну (236 г, 2,34 міль) в DCM (1,1 л) повільно додавали BnBr (121 г, 0,708 міль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували в умовах високого вакууму, потім очищали колонковою хроматографією (PE:EA=10:1 до 5:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D351 (140 г, 78 % вихід) у вигляді жовтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,31-7,22 (м, 5H), 4,27-4,21 (м, 1H), 3,86 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,70 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,35 (дд, $J=10,0, 4,0$ Гц, 1H), 3,17 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,01 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,62 (дд, $J=9,6$ Гц, 4,0 Гц, 1H), 2,42-2,34 (м, 1H), 1,96-1,92 (м, 1H)

Опис D352

(2R, 4R)-метил 1-бензил-4-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)піролідін-2-карбоксилат (D352)



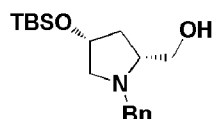
До розчину D351 (30,0 г, 128 ммоль), імідазолу (26,4 г, 383 ммоль) в DCM (250 мл) додавали TBSCl (28,5 г, 191 ммоль) по краплях при 0°C . Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. Реакційну суміш потім гасили насиченим розчином NH_4Cl (250 мл), екстрагували за допомогою DCM (200 мл $\times 3$). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували в умовах високого вакууму. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=50:1-8:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D352 (42,9 г, 96 % вихід) у вигляді світло-жовтого масла.

PXMC: 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3,072$ хв. (PXMC умова 3)

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,32-7,21 (м, 5H), 4,38-4,30 (м, 1H), 3,96 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,62 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,35 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 2,94 (дд, $J=9,9, 3,6$ Гц, 1H), 2,69 (дд, $J=9,9, 6,6$ Гц, 1H), 2,44-2,35 (м, 1H), 2,03-1,94 (м, 1H), 0,85 (с, 9H), 0,01 (с, 3H), 0,00 (с, 3H)

Опис D353

((2R, 4R)-1-бензил-4-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)піролідін-2-іл)метанол (D353)

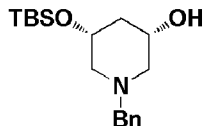


До розчину D352 (22,8 г, 65,2 ммоль) у ТГФ (340 мл) додавали LiBH_4 (2,20 г, 100 ммоль) невеликими порціями при 0°C . Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 0,5 години і потім при кімнатній температурі протягом 2 днів. Додавали насичений розчин NaHCO_3 (200 мл). Суміш потім концентрували, екстрагували за допомогою EtOAc (200 мл $\times 3$). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, концентрували в умовах високого вакууму. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=5:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D353 (12,6 г, 60 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,34-7,22 (м, 5H), 4,27-4,25 (м, 1H), 4,02 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,72 (дд, J=10,8, 2,8 Гц, 1H), 3,46 (дд, J=10,8, 1,2 Гц, 1H), 3,40 (д, J=14,0 Гц, 1H), 2,91-2,86 (м, 1H), 2,43 (дд, J=10,0, 4,0 Гц, 1H), 2,25-2,18 (м, 1H), 1,90-1,85 (м, 1H), 0,88 (с, 9H), 0,04 (с, 3H), 0,00 (с, 3H)

5 Опис D354

(3S, 5R)-1-бензил-5-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)піперидин-3-ол (D354)

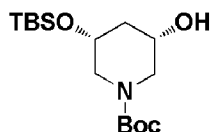


До розчину D353 (16,0 г, 49,8 ммоль) у ТГФ (415 мл) додавали трифтороцтовий ангідрид (20,9 г, 99,7 ммоль) по краплях при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 0°C протягом 3 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до -70°C і додавали по краплях триетиламін (22,7 г, 224 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -70°C протягом 0,5 години і потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 днів. Додавали розчин NaOH (4M, 300 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім концентрували в умовах високого вакууму. Залишок екстрагували за допомогою EtOAc (300 мл ×3). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, концентрували в умовах високого вакууму. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією (PE:EA=10:1-3:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D354 (16,0 г, 100 % вихід) у вигляді жовтого масла.

20 ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,38-7,25 (м, 5H), 3,96 (шир.с, 1H), 3,85 (шир.с, 1H), 3,68 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,47 (д, J=13,2 Гц, 1H), 2,98 (д, J=21,6 Гц, 1H), 2,70-2,32 (м, 4H), 1,82-1,73 (м, 2H), 0,91 (с, 9H), 0,06 (с, 3H), 0,00 (с, 3H)

Опис D355

(3R, 5S)-трет-бутил 3-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-5-гідроксіпіперидин-1-карбоксилат (D355)

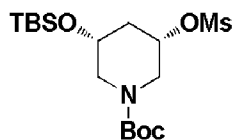


25 До суміші D354 (16,0 г, 49,8 ммоль) і Boc₂O (14,0 г, 64,8 ммоль) в EtOH (114 мл) додавали Pd/C (10 %, 2,00 г) в атмосфері N₂. Потім реакційну суміш перемішували в атмосфері H₂ при кімнатній температурі протягом 2 днів. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією (PE:EA=5:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D355 (15,1 г, 92 %) у вигляді жовтого масла.

30 ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 4,01-3,76 (м, 4H), 3,15-3,07 (м, 2H), 1,96-1,72 (м, 2H), 1,52 (с, 1H), 1,46 (с, 9H), 0,90 (с, 9H), 0,12 (с, 3H), 0,11 (с, 3H)

Опис D356

35 (3R, 5S)-трет-бутил 3-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-5-((метилсульфоніл)оксі)піперидин-1-карбоксилат (D356)

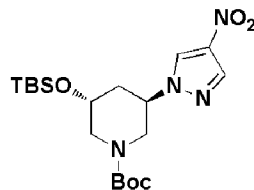


40 До розчину D355 (5,00 г, 15,1 ммоль), триетиламіну (7,60 г, 75,4 ммоль) в DCM (67 мл) додавали MsCl (3,50 г, 30,0 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (200 мл), промивали розчином 1M HCl (200 мл ×2), насиченим сольовим розчином, концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D356 (6,2 г, 100 % вихід) у вигляді жовтого масла.

45 ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 4,59-4,49 (м, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 4,02 (шир.с, 1H), 3,69-3,58 (м, 1H), 3,14 (с, 3H), 2,76 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,59-2,53 (м, 1H), 2,42-2,39 (м, 1H), 1,71-1,57 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 0,88 (с, 9H), 0,09 (с, 3H), 0,08 (с, 3H).

Опис D357

(3R, 5R)-трет-бутил 3-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-5-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D357)

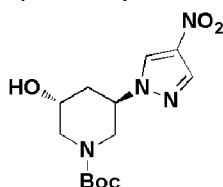


До розчину D356 (6,17 г, 15,0 ммоль) і 4-нітро-1H-піразолу (3,40 г, 30,0 ммоль) у DMF (82 мл) додавали Cs_2CO_3 (20,2 г, 61,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90°C. Суміш виливали у воду (400 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (400 мл $\times 2$). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією (PE:EA=10:1-8:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D357 (3,8 г, 59 %) у вигляді жовтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,22 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 4,62-4,53 (м, 1H), 4,36-4,12 (м, 1H), 4,04 (шир.с, 1H), 3,86-3,80 (м, 1H), 3,44-3,22 (м, 1H), 3,13 (дд, $J=13,5$ Гц, 1H), 2,34-2,25 (м, 1H), 2,14-2,07 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 0,90 (с, 9H), 0,10 (с, 3H), 0,08 (с, 3H).

Опис D358

(3R, 5R)-трет-бутил 3-гідроксі-5-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D358)

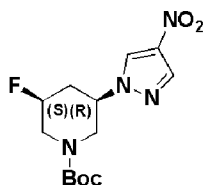


До розчину D357 (3,7 г, 8,7 ммоль) у ТГФ (68 мл) додавали розчин TBAF (1M у ТГФ (10,4 мл, 10,4 ммоль)). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували і залишок розбавляли за допомогою EtOAc (400 мл). Органічний шар промивали водою (200 мл), насиченим сольовим розчином, концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D358 (2,7 г, 100 % вихід) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,24 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 4,67-4,60 (м, 1H), 4,23-4,17 (м, 2H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,37 (дд, $J=13,2, 10,2$ Гц, 1H), 3,19 (д, $J=14,4$ Гц, 1H), 2,35-2,21 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

Опис D359

(3S, 5R)-трет-бутил 3-фтор-5-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (D359)

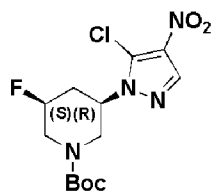


До розчину D358 (2,8 г, 9,0 ммоль) в DCM (53 мл) додавали по краплях DAST (3,60 г, 22,4 ммоль) в атмосфері N_2 при -70°C. Реакційній суміші давали нагрітись до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш виливали в 200 мл насиченого водного розчину NaHCO_3 і екстрагували за допомогою DCM (200 мл $\times 2$). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=10:1 до 8:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D359 (250 мг, 25 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,22 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 5,02-4,86 (м, 1H), 4,61-4,51 (м, 1H), 4,41-4,30 (м, 2H), 3,23-3,01 (м, 2H), 2,55-2,26 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

Опис D360

(3R, 5S)-трет-бутил 3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-5-фторпіперидин-1-карбоксилат (D360)



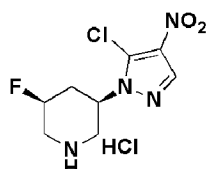
До розчину D359 (600 мг, 1,91 ммоль) у ТГФ (6 мл) додавали по краплях LiHDMS (3,82 мл, 3,82 ммоль, 1М у ТГФ) при -78°C в атмосфері N₂. Після додавання реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 40 хвилин. Потім додавали по краплях C₂Cl₆ (900 мг, 3,18 ммоль) в 2 мл ТГФ і суміш перемішували при -78°C протягом 40 хвилин. Додавали насичений водний розчин NH₄Cl (10 мл) при -78°C і суміш концентрували. Залишок виливали в 20 мл води та екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл ×3). Екстракти сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=13:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D360 (510 мг, 77 % вихід) у вигляді жовтого масла.

РХМС: 294 [M+H]⁺. t_R=2,09 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,18 (с, 1H), 5,14-4,89 (м, 1H), 4,86-4,75 (м, 1H), 4,48-4,23 (м, 2H), 3,26-2,97 (м, 2H), 2,51-2,30 (м, 2H), 1,48 (с, 9H)

Опис D361

(3R, 5S)-3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-5-фторпіперидин гідрохлорид (D361)

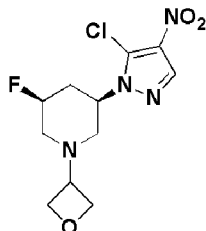


До розчину D360 (510 мг, 0,546 ммоль) в MeOH (5 мл) додавали HCl/діоксан (5 мл, 4М) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки D361 (363 мг) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 249 [M+H]⁺. t_R=0,48 хв. (РХМС умова 3)

Опис D362

(3R, 5S)-3-(5-хлор-4-нітро-1H-піразол-1-іл)-5-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин (D362)



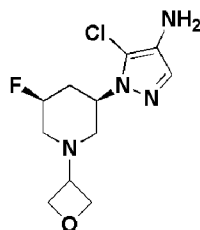
До розчину D361 (363 мг, 1,45 ммоль) і оксетан-3-ону (528 мг, 7,30 ммоль) в 1,2-дихлоретані (30 мл) додавали NaBH(OAc)₃ (1,84 г, 8,70 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш виливали в 20 мл насиченого водного розчину Na₂CO₃ і екстрагували за допомогою DCM (30 мл ×2). Екстракти сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=3:1-2:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D362 (350 мг, 80 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 305 [M+H]⁺. t_R=1,63 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,17 (с, 1H), 5,10-4,92 (м, 2H), 4,71-4,57 (м, 4H), 3,75-3,67 (м, 1H), 3,16-3,07 (м, 1H), 3,02-2,97 (м, 1H), 2,51-2,16 (м, 4H).

Опис D363

5-хлор-1-((3R, 5S)-5-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-амін (D363)



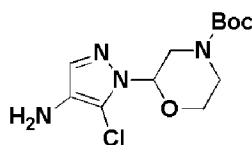
До розчину D362 (350 мг, 0,361) в EtOH/H₂O (5 мл/5 мл) додавали залізний порошок (322 мг, 5,76 ммоль) і NH₄Cl (305 мг, 5,76 ммоль) при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішували при 45°C протягом 1 години. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали на колонці C18 (ACN/H₂O=5-30 %) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D363 (230 мг, 73 %) у вигляді безбарвного масла.

РХМС: 275 [M+H]⁺. t_R=0,70 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,22 (с, 1H), 5,07-4,92 (м, 1H), 4,81-4,61 (м, 4H), 3,71-3,63 (м, 1H), 3,07 (т, J=12,0 Гц, 1H), 2,98-2,90 (м, 2H), 2,43-2,10 (м, 4H).

Опис D364

(±)-трет-бутил 2-(4-аміно-5-хлор-1H-піразол-1-іл)морфолін-4-карбоксилат (D364)



До розчину D317 (1,0 г, 3,0 ммоль) в EtOH (35 мл) додавали залізний порошок (840 мг, 15,0 ммоль) і NH₄Cl (321 мг, 60 ммоль) у воді (35 мл). Отриману суміш перемішували при 50°C протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували. До залишку додавали етилацетат (50 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом (30 мл ×3). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали на C18 (25-40 % CH₃CN в H₂O) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D364 (650 мг, вихід 72 %) у вигляді червоного масла.

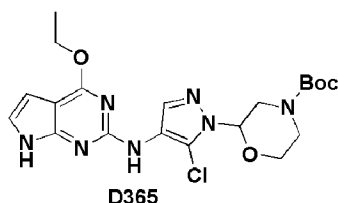
РХМС: 303 [M+H]⁺. t_R=2,15 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,30 (с, 1H), 5,33 (дд, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 4,14-4,09 (м, 1H), 3,97 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,88 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,75-3,69 (м, 2H), 3,11 (т, J=13,2 Гц, 1H), 2,94 (шир.с, 2H), 1,47 (с, 9H).

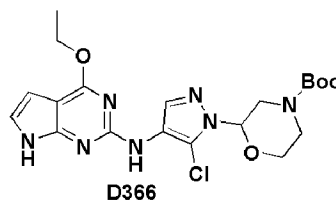
Опис D365 і D366

Енантіомер 1: трет-бутил 2-(5-хлор-4-((4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)морфолін-4-карбоксилат (D365)

Енантіомер 2: трет-бутил 2-(5-хлор-4-((4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)морфолін-4-карбоксилат (D366)



D365



D366

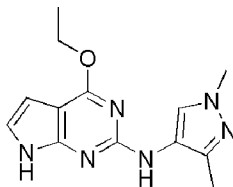
До розчину D364 (650 мг, 2,15 ммоль) у діоксані (90 мл) додавали D1 (1,06 г, 5,38 ммоль), Pd₂(dba)₃ (394 мг, 0,43 ммоль), X-phos (409 мг, 0,86 ммоль) і K₂CO₃ (890 мг, 6,45 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 100°C в атмосфері N₂. Суміш фільтрували і концентрували. Залишок розчиняли у воді (100 мл) і етилацетаті (100 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (50 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл ×2), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали на C18 (35-50 % CH₃CN/H₂O) і потім розділяли хіральною ВЕРХ (chiralpak IC 5 мкм 4,6×250 мм, фаза: Нех:EtOH=60:40, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, довжина хвилі: 230 нм, T=30°C) з отриманням вказаних у заголовку сполук D365 (182 мг, вихід 46 %, t_R=6,84 хв, 100 % ен) і D366 (185 мг, вихід 46 %, t_R=12,48 хв, 100 % ен) у вигляді білих твердих речовин.

РХМС: 464 [M+H]⁺. t_R=2,63 хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,47 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 6,82 (дд, J=3,6 и 2,0 Гц, 1H), 6,43 (дд, J=3,6 и 2,0 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 5,43 (дд, J=9,2 и 2,4 Гц, 1H), 4,52 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,27-4,16 (м, 1H), 4,14 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,96-3,73 (м, 3H), 3,16 (J=12,0 Гц, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,45 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 1

N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін(E1)



Розчин N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (який можна отримати відповідно до D3)(100 мг, 0,234 ммоль) і гідроксид натрію (0,586 мл, 1,172 ммоль) в ізопропанолі (10 мл) перемішували протягом ночі при 50°C. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок виливали у воду та екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл ×3). Об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E1 (12 мг, 0,042 ммоль, 18,12 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

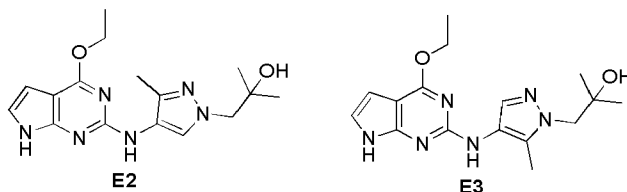
РХМС: 273,1 [M+H]⁺. t_R=1,10 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,66-9,05 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 6,69 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,41 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,53 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,47 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 2 і 3

1-(4-((4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-3-метил-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-ол (E2)

1-(4-((4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-ол (E3)



Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D1) (200 мг, 1,012 ммоль), суміші 1-(4-аміно-3-метил-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-олу і 1-(4-аміно-5-метил-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-олу (206 мг, 1,214 ммоль), Pd₂(dba)₃ (46,3 мг, 0,051 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс-(дифенілфосфіну) (58,6 мг, 0,101 ммоль) і карбонату калію (420 мг, 3,04 ммоль) в 2-бутанолі (2,0 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 45 хвилин. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл ×3). Об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM: MeOH=20:1) з отриманням суміші, яку додатково очищали хіральною ВЕРХ (со-розчинник MeOH (0,1 %DEA); колонка AY-H (4,6×250 мм, 5 мкм); температура колонки 40; швидкість потоку CO₂ 2,4; швидкість потоку со-розчинника 0,6; со-розчинник % 20; зворотний тиск 120; загальний потік 31; PDA початкова довжина хвилі 214; PDA кінцева довжина хвилі 359) з отриманням вказаних у заголовку сполук E2 (30 мг, 0,086 ммоль, 8,53 % вихід) і E3 (20 мг, 0,058 ммоль, 5,76 % вихід) у вигляді сірих твердих речовин. Структуру E3 визначали на основі NOE ефекту між метильною групою в положенні 5 піразолу (CH₃, 2,23 м.д.) і метиленовою групою в положенні N1 піразолу (CH₂, 3,96 м.д.).

E2: РХМС: 331,1 [M+H]⁺. t_R=1,09 хв. (РХМС умова 2)

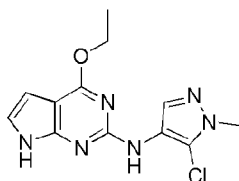
¹H ЯМР(400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,69 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 6,79 (м, 1H), 6,43 (м, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,53 (дд, J=9,0 Гц, 9,0 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,75 (с, 1H), 1,47 (т, J=9,0 Гц, 3H), 1,20 (с, 6H).

E3: РХМС: 331,1 [M+H]⁺. t_R=1,31 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР(400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 9,04 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 6,71 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,41 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,50 (дд, J=9,0 Гц, 9,0 Гц, 2H), 3,96, (с, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,89 (с, 1H), 1,45 (т, J=9,0 Гц, 3H), 1,20 (с, 6H).

Приклад 4

5 N-(5-хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-амін (E4)



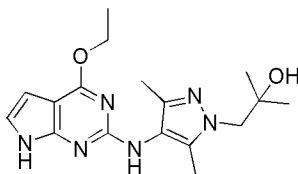
Розчин N-(5-хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-аміну (який можна отримати відповідно до D4) (50 мг, 0,112 ммоль) і гідроксиду натрію (1 мл, 2,0 ммоль, 2M у воді) у метанолі (3 мл) перемішували при 50°C протягом 2 годин. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили і упарювали. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E4 (19 мг, 0,065 ммоль, 58,0 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 293 [M+H]⁺. t_R=1,278 хв. (РХМС умова 2)

15 ¹H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄): δ 7,82-8,01 (м, 1H), 6,86 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,32 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,51 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,44 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 5

1-(4-((4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-ол(E5)



20 Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D1) (150 мг, 0,759 ммоль), 1-(4-аміно-3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-олу (D6) (167 мг, 0,911 ммоль), Pd₂(dba)₃ (35,4 мг, 0,039 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (44,4 мг, 0,077 ммоль) і карбонату калію (319 мг, 2,307 ммоль) в 2-бутанолі (2,0 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 45 хвилин.

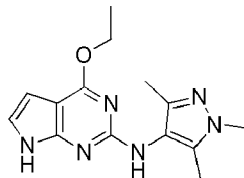
25 Реакційну суміш гасили водою та екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл ×3). Об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM:MeOH=20:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E5 (121 мг, 0,351 ммоль, 46,3 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

30 РХМС: 344,9 [M+H]⁺. t_R=1,16 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР(400МГц, DMSO-d₆): δ 11,20 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,80 (м, 1H), 6,16 (м, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,83 (с, 2H), 2,06 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,30 (т, J=9,0 Гц, 3H), 1,08 (с, 6H).

Приклад 6

4-етоксі-N-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-амін(E6)



35 Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D1)(150 мг, 0,759 ммоль), 1,3,5-триметил-1H-піразол-4-аміну (який можна отримати відповідно до D8) (114 мг, 0,911 ммоль), Pd₂(dba)₃ (35,4 мг, 0,039 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (44,4 мг, 0,077 ммоль) і карбонату калію (319 мг, 2,307 ммоль) в 2-бутанолі (3,0 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 45 хвилин.

40 Реакційну суміш гасили водою та екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл ×3). Об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM:MeOH=20:1) з отриманням

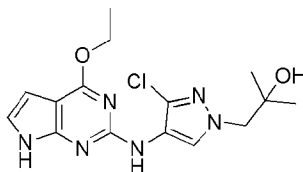
вказаної в заголовку сполуки E6 (65 мг, 0,227 ммоль, 29,9 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 286,9 [M+H]⁺. t_R=1,13 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,19 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,80 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,17 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=9,0 Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,93 (с, 3H), 1,33 (т, J=9,0 Гц, 3H).

Приклад 7

1-(3-хлор-4-((4-етоксі-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-ол (E7)



Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D1) (60 мг, 0,304 ммоль), 1-(4-аміно-3-хлор-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-олу (який можна отримати відповідно до D11) (60 мг, 0,316 ммоль), Pd₂(dba)₃ (13,90 мг, 0,015 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (17,57 мг, 0,030 ммоль) і карбонату калію (126 мг, 0,911 ммоль) в 2-бутанолі (3,0 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 45 хвилин. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл ×3). Об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (DCM:MeOH=20:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E7 (2,6 мг, 6,80 мкмоль, 2,241 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

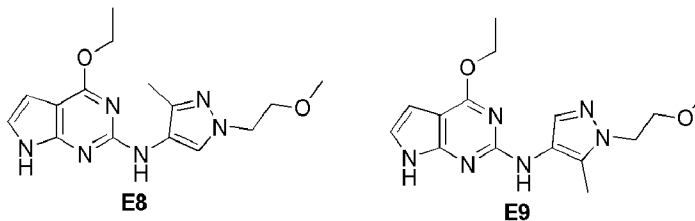
РХМС: 351 [M+H]⁺. t_R=1,635 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,33-8,55 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 6,85 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,57 (шир.с, 1H), 6,44 (д, J=3,3 Гц, 1H), 4,53 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,02 (с, 2H), 1,47 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,23 (с, 6H).

Приклад 8 і 9

4-етоксі-N-(1-(2-метоксіетил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-амін (E8)

4-етоксі-N-(1-(2-метоксіетил)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-амін (E9)



Розчин суміші 4-етоксі-N-(1-(2-метоксіетил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-аміну (який можна отримати відповідно до D12) і 4-етоксі-N-(1-(2-метоксіетил)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-аміну (який можна отримати відповідно до D13) (300 мг, 0,191 ммоль), гідроксиду натрію (3 мл, 6,00 ммоль, 2M у воді) у метанолі (15 мл) перемішували при 50°C протягом 2 годин. Суміш концентрували і додавали насичений розчин NaHCO₃ до досягнення pH=8. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл ×3). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (DCM:MeOH=20:1) з отриманням вказаних у заголовку сполук E8 (100 мг, 0,316 ммоль, 70,8 % вихід) і E9 (25 мг, 0,079 ммоль, 17,71 % вихід) у вигляді білих твердих речовин.

E8: РХМС: 316,9 [M+H]⁺. t_R=1,26 хв. (РХМС умова 2)

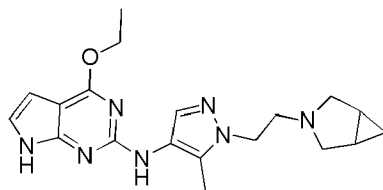
¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 9,69 (шир.с, 1H), 7,85 (с, 1H), 6,50-6,64 (м, 1H), 6,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,52 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,16 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,68 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,23-3,39 (м, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,46 (т, J=7,2 Гц, 3H).

E9: РХМС: 316,9 [M+H]⁺. t_R=1,25 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 10,05-10,33 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,41 (шир.с, 1H), 6,25-6,34 (м, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,49 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,11 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,66 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,44 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 10

N-(1-(2-(3-аза-біцикло-[3.1.0]гексан-3-іл)етил)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]-піримідин-2-амін (E10)



Розчин N-(1-(2-(3-азабіцикло-[3.1.0]-гексан-3-іл)етил)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну (який можна отримати відповідно до D18)(150 мг, 0,288 ммоль) і гідроксиду натрію (0,431 мл, 0,863 ммоль, 2М у воді) в ізопропанолі (5 мл) перемішували при 60°C протягом ночі. Суміш концентрували і додавали 2н розчин HCl до досягнення pH=7. Продукт екстрагували за допомогою EtOAc двічі. Об'єднаний органічний шар сушили і упарювали. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E10 (40мг, 0,109 ммоль, 37,9 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

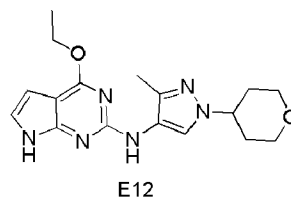
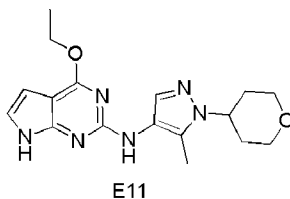
РХМС: 368 [M+H]⁺. t_R=1,233 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,00-11,25 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,85 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,20 (д, J=3,3 Гц, 1H), 4,43 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 4,02 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,94 (д, J=8,5 Гц, 2H), 2,64-2,78 (м, 2H), 2,28 (д, J=8,0 Гц, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,27-1,47 (м, 5H), 0,53 (кв., J=3,5 Гц, 1H), 0,28 (тд, J=7,7, 3,8 Гц, 1H).

Приклад 11 і 12

4-етоксі-N-(5-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]-піримідин-2-амін (E11)

4-етоксі-N-(3-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]-піримідин-2-амін (E12)



Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D1) (90 мг, 0,455 ммоль), суміші 5-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-аміну і 3-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-аміну (41,3 мг, 0,228 ммоль) (які можна отримати відповідно до міжнародної заявки РСТ WO2012062783), Pd₂(dba)₃ (41,7 мг, 0,046 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс-(дифенілфосфіну) і карбонату калію (189 мг, 1,366 ммоль) в 2-бутанолі (3,0 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 45 хвилин. Реакційну суміш гасили водою, розподіляли між етилацетатом (25 мл) і водою (5 мл). Органічний шар промивали водою і потім насиченим розчином NaHCO₃. Отриманий органічний шар потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаних у заголовку сполук E11 (16 мг, 0,047 ммоль, 10,26 % вихід) і E12 (40 мг, 0,117 ммоль, 25,7 % вихід) у вигляді коричневих твердих речовин.

E11: РХМС: 343 [M+H]⁺. t_R=1,478 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 10,94-11,33 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,85 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,20 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,44 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 4,20-4,39 (м, 1H), 3,96 (дд, J=10,9, 3,6 Гц, 2H), 3,48 (т, J=11,4 Гц, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,03 (кв.д, J=12,2, 4,5 Гц, 2H), 1,76 (дд, J=12,4, 1,9 Гц, 2H), 1,35 (т, 3H).

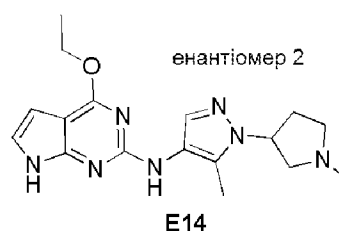
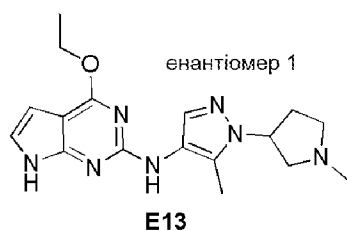
E12: РХМС: 343 [M+H]⁺. t_R=1,121 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,23 (шир.с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,74-7,02 (м, 1H), 6,22 (д, J=1,3 Гц, 1H), 4,47 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,12-4,32 (м, 1H), 3,84-4,05 (м, 2H), 3,45 (тд, J=11,3, 2,3 Гц, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,81-2,02 (м, 4H), 1,37 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 13 і 14

Енантіомер 1: 4-етоксі-N-(5-метил-1-(1-метилпіролідін-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]-піримідин-2-амін (E13)

Енантіомер 2: 4-етоксі-N-(5-метил-1-(1-метилпіролідін-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]-піримідин-2-амін (E14)



Розчин ($\pm$)-4-етоксі-N-(5-метил-1-(1-метил-піролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-аміну (який можна отримати відповідно до D19) (240 мг, 0,484 ммоль) і гідроксиду натрію (3 мл, 6,00 ммоль) у метанолі (15 мл) перемішували при 50°C протягом 2 годин. Суміш концентрували і додавали насичений розчин NaHCO_3 до досягнення pH=8. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл $\times$ 3). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (DCM:MeOH=8:1) з отриманням рацемічного продукту, який додатково очищали хіральною ВЕРХ (со-розчинник MeOH (0,1 % DEA); колонка AD-H (4,6 $\times$ 250 мм, 5 мкм); температура колонки 39,8; швидкість потоку CO_2 1,95; швидкість потоку со-розчинника 1,05; со-розчинник % 35; зворотний тиск 120; загальний потік 3; PDA початкова довжина хвилі 214; PDA кінцева довжина хвилі 359) з отриманням вказаних у заголовку сполук E13 (30 мг, 0,088 ммоль, 18,15 % вихід) і E14 (30 мг, 0,088 ммоль, 18,15 % вихід) у вигляді білих твердих речовин.

E13: РХМС: 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,244$ хв. (РХМС умова 2)

Хіральна ВЕРХ: $t_R=3,2$ хв. (Умови: колонка AD-H (4,6 $\times$ 250 мм, 5 мкм); со-розчинник MeOH (0,1 % DEA)) Абсолютну стереохімію не визначали.

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 8,01 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,63-6,96 (м, 1H), 6,20 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 4,71-4,96 (м, 1H), 4,44 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,00 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 2,64-2,76 (м, 1H), 2,53-2,61 (м, 2H), 2,26-2,31 (м, 2H), 2,13-2,26 (м, 5H), 1,35 (т, $J=7,0$ Гц, 3H)

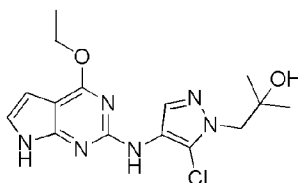
E14: РХМС: 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,237$ хв. (РХМС умова 2)

Хіральна ВЕРХ: $t_R=4,9$ хв. (Умови: колонка AD-H (4,6(250 мм, 5 мкм); со-розчинник MeOH (0,1 % DEA)) Абсолютну стереохімію не визначали.

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 11,18 (шир.с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,85 (шир.с, 1H), 6,21 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,83 (м, 1H), 4,44 (кв., $J=6,9$ Гц, 2H), 3,00 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 2,65-2,74 (м, 1H), 2,53-2,61 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,12-2,26 (м, 5H), 1,35 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Приклад 15

1-(5-хлор-4-((4-етоксі-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-ол(E15)



Розчин 1-(5-хлор-4-((4-етоксі-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-олу (який можна отримати відповідно до D20)(40 мг, 0,079 ммоль) і гідроксиду натрію (1 мл, 2,000 ммоль, 2M у воді) у метанолі (3 мл) перемішували при 20°C протягом 2 годин. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили за допомогою Na_2SO_4 і упарювали. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E15 (9 мг, 0,026 ммоль, 32,4 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

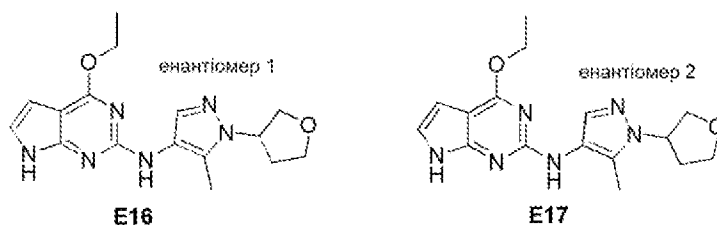
РХМС: 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,62$ хв. (РХМС умова 2)

^1H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- d_4): δ 7,99 (с, 1H), 6,85 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,13-6,37 (м, 1H), 4,50 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 4,12 (с, 2H), 1,42 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,24 (с, 6H).

Приклад 16 і 17

Енантиомер 1: 4-етоксі-N-(5-метил-1-(тетрагідрофуран-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-амін (E16)

Енантиомер 2: 4-етоксі-N-(5-метил-1-(тетрагідрофуран-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-амін (E17)



Розчин 2-хлор-4-етоксі-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину (який можна отримати відповідно до D1) (49 мг, 0,248 ммоль), 5-метил-1-(тетрагідрофуран-3-іл)-1Н-піразол-4-аміну (49,8 мг, 0,298 ммоль) (який можна отримати відповідно до міжнародної заявки РСТ WO2012062783), Pd₂(dba)₃ (11,35 мг, 0,012 ммоль), карбонату калію (103 мг, 0,744 ммоль) і (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-дііл)-біс(дифенілфосфіну) (11,82 мг, 0,025 ммоль) в 2-бутанолі (5 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 45 хвилин. Реакційну суміш гасили водою, розподіляли між етилацетатом (25 мл) і водою (5 мл). Органічний шар промивали водою і потім додавали насичений розчин NaHCO₃. Потім отриману органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали хіральною ВЕРХ (со-розчинник MeOH (0,1 %DEA); колонка OJ-H (4,6×250 мм, 5 мкм); температура колонки 39,8; швидкість потоку CO₂ 2,4; швидкість потоку со-розчинника 0,6; со-розчинник % 20; зворотний тиск 120; загальний потік 3; PDA початкова довжина хвилі 214; PDA кінцева довжина хвилі 359) з отриманням вказаних у заголовку сполук E16 (18 мг, 24,56 % вихід) і E17 (10 мг, 15,43 % вихід) у вигляді білих твердих речовин.

E16: РХМС: 329 [M+H]⁺. t_R=1,267 хв. (РХМС умова 2)

Хіральна ВЕРХ: t_R=2,85 хв. (Умови: колонка OJ-H (4,6×250 мм, 5 мкм); со-розчинник MeOH (0,1 %DEA)) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,95-11,29 (м, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,84 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,88-5,00 (м, 1H), 4,43 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,90-4,13 (м, 2H), 3,68-3,90 (м, 2H), 2,23-2,32 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,34 (т, 3H).

E17: РХМС: 329 [M+H]⁺. t_R=1,255 хв. (РХМС умова 2)

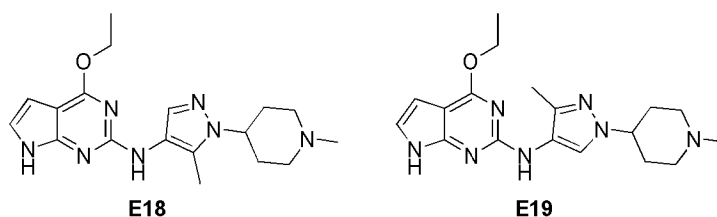
Хіральна ВЕРХ: t_R=4,28 хв. (Умови: колонка OJ-H (4,6×250 мм, 5 мкм); со-розчинник MeOH (0,1 %DEA)) абсолютна стереохімія невідома

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-*d*₆): δ 11,20 (шир.с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,78-6,96 (м, 1H), 6,00-6,34 (м, 1H), 4,89-5,05 (м, 1H), 4,44 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 3,92-4,10 (м, 2H), 3,66-3,89 (м, 2H), 2,29 (кв., J=6,6 Гц, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,36 (т, 3H).

Приклад 18 і 19

4-етоксі-N-(5-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-7Н-піроло-[2,3-*d*]піримідин-2-амін (E18)

4-етоксі-N-(3-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-7Н-піроло-[2,3-*d*]піримідин-2-амін (E19)



Розчин суміші 4-етоксі-N-(5-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-7-тозил-7Н-піроло-[2,3-*d*]піримідин-2-аміну (який можна отримати відповідно до D21) і 4-етоксі-N-(3-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-7-тозил-7Н-піроло-[2,3-*d*]піримідин-2-аміну (який можна отримати відповідно до D22) (260 мг, 0,510 ммоль), гідроксиду натрію (0,510 мл, 1,020 ммоль, 2М у воді) в ТГФ (5 мл) перемішували при 60°C протягом 1 години. Реакційну суміш виливали в EtOAc (20 мл) та екстрагували водою (3×30 мл). Органічний шар упарювали у вакуумі й очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаних у заголовку сполук E18 (16 мг, 0,045 ммоль, 8,82 % вихід) і E19 (5 мг, 0,014 ммоль, 2,76 % вихід) у вигляді білих твердих речовин.

E18: РХМС: 356,3 [M+H]⁺. t_R=1,10 хв. (РХМС умова 2)

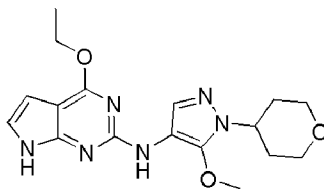
¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*): δ 9,12 (шир.с, 1H), 7,91 (с, 1H), 6,67 (м, 1H), 6,38 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,51 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,88-4,14 (м, 1H), 2,97 (д, J=11,3 Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,96-2,18 (м, 6H), 1,45 (т, J=7,0 Гц, 3H).

E19: РХМС: 356,2 [M+H]⁺. t_R=1,27 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 9,16 (шир.с, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,60 (м, 1H), 6,35 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,49 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,00 (м, 1H), 3,05 (м, 2H), 2,10-2,44 (м, 10H), 1,90 (м, 2H), 1,43 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 20

- 5 4-етоксі-N-(5-метоксі-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-амін (E20)



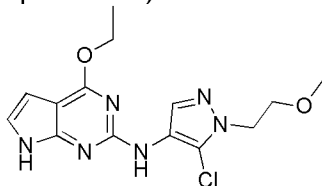
Розчин 4-етоксі-N-(5-метоксі-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-аміну (який можна отримати відповідно до D25)(40 мг, 0,078 ммоль) і гідроксиду натрію (1 мл, 2,000 ммоль, 2М у воді) у метанолі (3 мл) перемішували при 20°C протягом 2 годин. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили за допомогою Na₂SO₄ і упарювали. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E20 (4 мг, 10,83 мкмоль, 13,87 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 359 [M+H]⁺. t_R=1,587 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,47-8,87 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,75 (дд, J=3,4, 1,9 Гц, 1H), 6,39 (дд, J=3,3, 1,8 Гц, 1H), 5,98 (м, 1H), 4,48 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,29 (тт, J=11,6, 4,0 Гц, 1H), 4,06-4,16 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,45-3,58 (м, 2H), 2,15-2,32 (м, 2H), 1,85 (дд, J=12,7, 2,1 Гц, 2H), 1,42 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 21

N-(5-хлор-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-амін(E21)



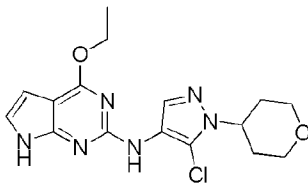
Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D1) (120 мг, 0,607 ммоль), 5-хлор-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-4-аміну (128 мг, 0,729 ммоль) (який можна отримати відповідно до міжнародної заявки РСТ WO2012062783), Pd₂(dba)₃ (27,8 мг, 0,030 ммоль), карбонату калію (168 мг, 1,214 ммоль) і (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (35,1 мг, 0,061 ммоль) в 2-бутанолі (3 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 70 хвилин. Реакційну суміш виливали в EtOAc (50 мл) і екстрагували водою (50 мл). Органічний шар упарювали у вакуумі й очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E21 (50 мг, 0,148 ммоль, 24,45 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 337[M+H]⁺. t_R=1,37 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,40 (шир.с, 1H), 8,16 (с, 1H), 6,81 (дд, J=3,4, 2,1 Гц, 1H), 6,43 (дд, J=3,4, 2,1 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,53 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,30 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,78 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 1,46 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 22

N-(5-хлор-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-амін (E22)



Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D1) (70 мг, 0,354 ммоль), 5-хлор-4-нітро-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразолу (79 мг, 0,390 ммоль) (який можна отримати відповідно до міжнародної заявки РСТ WO2012062783), Pd₂(dba)₃ (32,4 мг, 0,035 ммоль), карбонату калію (147 мг, 1,063 ммоль) і (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (30,7 мг, 0,053 ммоль) в 2-бутанолі (1 мл) піддавали мікрохвильовому

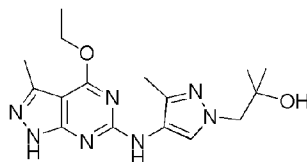
опроміненню при 120°C протягом 45 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (25 мл) і водою (25 мл). Органічний шар промивали водою, розчином NaHCO_3 і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і упарювали. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E22 (15 мг, 0,041 ммоль, 11,67 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 343[M+H]⁺. $t_R=1,121$ хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11,29 (шир.с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 6,90 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,23 (д, J=3,3 Гц, 1H), 4,33-4,60 (м, 3H), 3,98 (дд, J=11,2, 3,6 Гц, 2H), 3,51 (т, J=11,2 Гц, 2H), 1,92-2,12 (м, 2H), 1,83 (дд, J=12,5, 2,0 Гц, 2H), 1,35 (т, 3H).

Приклад 23

1-(4-((4-етоксі-3-метил-1H-піразоло-[3,4-d]-піримідин-6-іл)аміно)-3-метил-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-ол (E23)



Розчин 6-хлор-4-етоксі-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D28)(200 мг, 0,941 ммоль), 1-(4-аміно-3-метил-1H-піразол-1-іл)-2-метил пропан-2-олу (159 мг, 0,941 ммоль) (який можна отримати відповідно до міжнародної заявки РСТ WO2012062783), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (60,3 мг, 0,066 ммоль), дициклогексил(2'',4'',6''-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (62,8 мг, 0,132 ммоль) і карбонат калію (390 мг, 2,82 ммоль) в 2-бутанолі (15 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 100°C протягом 2 годин. Потім реакційну суміш фільтрували і потім очищали на системі biotage на колонці з оберненою фазою (0,1 % NH_4OH у воді/ацетонітрилі) з отриманням суміші, яку додатково очищали хіральною ВЕРХ (со-розчинник MeOH (0,1 %DEA); колонка AS-H (4,6×250 мм, 5 мкм); температура колонки 40,4; швидкість потоку CO_2 2,25; швидкість потоку со-розчинника 0,45; со-розчинник % 15; зворотний тиск 120; загальний потік 3; PDA початкова довжина хвилі 214; PDA кінцева довжина хвилі 359) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E23 (17 мг, 0,049 ммоль, 31,5 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

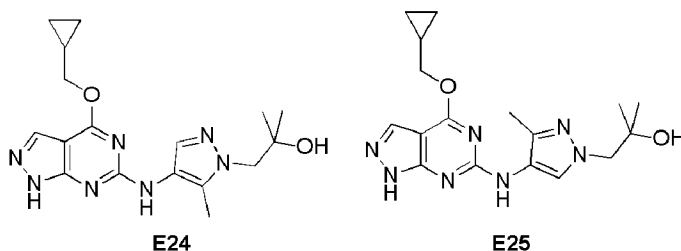
РХМС: 346[M+H]⁺. $t_R=1,04$ хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,89 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,51 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,11 (шир.с, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,96 (с, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,46 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,19 (с, 6H).

Приклад 24 і 25

1-(4-((4-(циклопропілметоксі)-1H-піразоло-[3,4-d]-піримідин-6-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-ол (E24)

1-(4-((4-(циклопропілметоксі)-1H-піразоло-[3,4-d]-піримідин-6-іл)аміно)-3-метил-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-ол (E25)



Розчин 6-хлор-4-(циклопропілметоксі)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D29)(200 мг, 0,890 ммоль), суміші 1-(4-аміно-3-метил-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-олу, 1-(4-аміно-5-метил-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-олу (151 мг, 0,890 ммоль) (які можна отримати відповідно до міжнародної заявки РСТ WO2012062783), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40,8 мг, 0,045 ммоль), дициклогексил(2'',4'',6''-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (42,4 мг, 0,089 ммоль) і карбонату калію (369 мг, 2,67 ммоль) в 2-бутанолі (24 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 100°C протягом 2 годин. Потім реакційну суміш фільтрували, очищали на системі biotage на колонці з оберненою фазою (0,1 % NH_4OH у воді/ацетонітрилі) з отриманням суміші, яку додатково очищали хіральною ВЕРХ (со-розчинник MeOH(0,1 %DEA); колонка OZ-H (4,6×250 мм, 5 мкм); температура колонки 39; швидкість потоку CO_2 2,1; швидкість потоку со-розчинника 0,9; со-розчинник % 30; зворотний тиск 119; загальний потік 3; PDA

початкова довжина хвилі 214; PDA кінцева довжина хвилі 359) з отриманням вказаних у заголовку сполук E24 (25 мг, 35,6 %) і E25 (38 мг, 50,4 %) у вигляді білих твердих речовин.

E24: PXMC: 358[M+H]⁺. t_R=1,07 хв. (PXMC умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,89 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 4,51 (м, 1H), 4,26 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,21 (с, 7H), 0,58-0,72 (м, 2H), 0,37 (д, J=4,8 Гц, 2H).

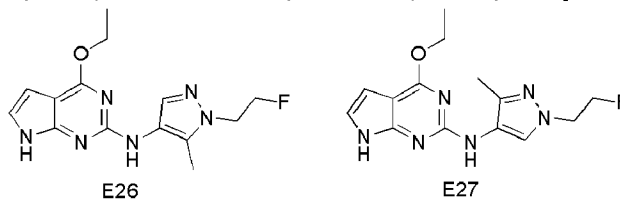
E25: PXMC: 358[M+H]⁺. t_R=1,06 хв. (PXMC умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ: 7,91 (с, 1H), 7,86 (шир.с, 1H), 4,29 (д, J=7,3 Гц, 2H), 4,15 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,27-1,45 (м, 1H), 1,20 (с, 6H), 0,59-0,75 (м, 2H), 0,39 (кв., J=4,8 Гц, 2H).

Приклад 26 і 27

4-етоксі-N-(1-(2-фторетил)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E26)

4-етоксі-N-(1-(2-фторетил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E27)



Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D1) (200 мг, 1,012 ммоль), суміші 1-(2-фторетил)-5-метил-1H-піразол-4-аміну (який можна отримати відповідно до D32) і 1-(2-фторетил)-3-метил-1H-піразол-4-аміну (який можна отримати відповідно до D33) (200 мг, 0,838 ммоль), Pd₂(dba)₃ (46,3 мг, 0,051 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) і карбонату калію (280 мг, 2,024 ммоль) в 2-бутанолі (10 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 100°C протягом 2 годин. Потім додавали воду (100 мл) і водну фазу екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили за допомогою Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:3) і додатково очищали на системі biotage (2M NH₄OH у метанолі; 40+M Biotage колонка) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E26 (35 мг, 0,115 ммоль, 11,36 % вихід) і E27 (100 мг, 0,329 ммоль, 32,5 % вихід) у вигляді білих твердих речовин.

E26: PXMC: 305 [M+H]⁺. t_R=1,263 хв. (PXMC умова 2)

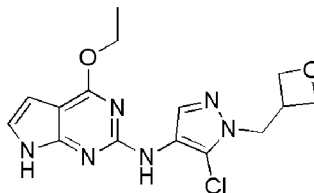
¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 9,70 (шир.с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,44-6,58 (м, 1H), 6,28-6,40 (м, 1H), 6,09 (с, 1H), 4,76 (т, J=4,9 Гц, 1H), 4,64 (т, J=4,9 Гц, 1H), 4,49 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,26-4,34 (м, 1H), 4,14-4,25 (м, 1H), 2,18-2,28 (м, 3H), 1,69 (с, 3H), 1,43 (т, J=7,0 Гц, 3H).

E27: PXMC: 305 [M+H]⁺. t_R=1,274 хв. (PXMC умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,98 (шир.с, 1H), 7,94 (с, 1H), 6,64-6,73 (м, 1H), 6,40 (дд, J=3,3, 2,0 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,78 (т, J=4,8 Гц, 1H), 4,66 (т, J=4,8 Гц, 1H), 4,52 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,34 (т, J=4,8 Гц, 1H), 4,28 (т, J=4,8 Гц, 1H), 2,22-2,32 (м, 3H), 1,46 (т, 3H).

Приклад 28

N-(5-хлор-1-(оксетан-3-іл-метил)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін(E28)



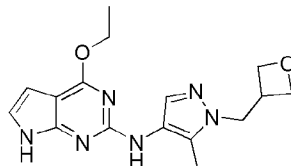
Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D1) (120мг, 0,607 ммоль), 5-хлор-1-(оксетан-3-іл-метил)-1H-піразол-4-аміну (який можна отримати відповідно до D34) (125 мг, 0,668 ммоль), Pd₂(dba)₃ (55,6 мг, 0,061 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (52,7 мг, 0,091 ммоль) і карбонату калію в 2-бутанолі (1 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 130°C протягом 90 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (25 мл) і водою (25 мл). Органічний шар промивали водою, насиченим розчином NaHCO₃ і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E28 (50 мг, 0,143 ммоль, 23,61 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

PXMC: 349 [M+H]⁺. t_R=1,170 хв. (PXMC умова 2)

^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 11,29 (шир.с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 6,90 (дд, $J=3,3$, 2,3 Гц, 1H), 6,23 (дд, $J=3,4$, 1,9 Гц, 1H), 4,66 (дд, $J=7,5$, 6,3 Гц, 2H), 4,31-4,52 (м, 6H), 3,38-3,49 (м, 1H), 1,35 (т, 3H).

Приклад 29

5 4-етоксі-N-(5-метил-1-(оксетан-3-іл-метил)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-амін(E29)



Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D1) (120мг, 0,607 ммоль), 5-метил-1-(оксетан-3-ілметил)-1H-піразол-4-аміну (який можна отримати відповідно до D36) (112 мг, 0,668 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55,6 мг, 0,061 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (52,7 мг, 0,091 ммоль) і карбонату калію в 2-бутанолі (1 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 130°C протягом 90 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (25 мл) і водою (25 мл). Органічний шар промивали водою, насиченим розчином NaHCO_3 і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E29 (66 мг, 0,201 ммоль, 33,1 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС: 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,441$ хв. (РХМС умова 2)

^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 11,17 (шир.с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,83-6,87 (м, 1H), 6,20 (дд, $J=3,3$, 1,8 Гц, 1H), 4,65 (дд, $J=7,8$, 6,3 Гц, 2H), 4,38-4,47 (м, 4H), 4,24-4,33 (м, 2H), 3,36-3,45 (м, 1H), 2,14-2,21 (м, 3H), 1,35 (т, 3H).

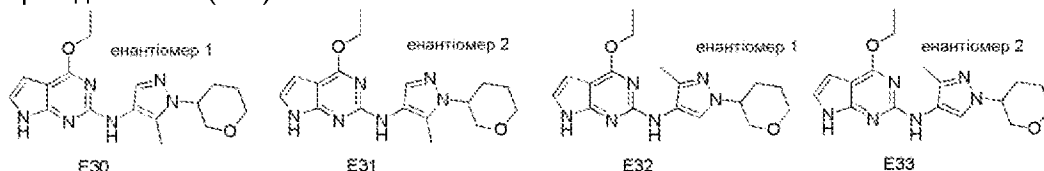
Приклад 30-31-32-33

Енантіомер 1: 4-етоксі-N-(5-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-амін(E30)

Енантіомер 2: 4-етоксі-N-(5-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-амін (E31)

Енантіомер 1: 4-етоксі-N-(3-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-амін(E32)

Енантіомер 2: 4-етоксі-N-(3-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-амін(E33)



Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D1) (126 мг, 0,638 ммоль), суміші ($\pm$)-5-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-1H-піразол-4-аміну (який можна отримати відповідно до D39) і ($\pm$)-3-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-1H-піразол-4-аміну (який можна отримати відповідно до D40) (139 мг, 0,765 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55,6 мг, 0,061 ммоль), карбонату калію (264 мг, 1,913 ммоль) і (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (30,4 мг, 0,064 ммоль) в 2-бутанолі (4 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 45 хвилин. Після фільтрування фільтрат концентрували і неочищену речовину очищали хіральною ВЕРХ (со-розчинник MeOH (0,1 %DEA); колонка AD-H (4,6×250 мм, 5 мкм); температура колонки 39,8; швидкість потоку CO_2 2,1; швидкість потоку со-розчинника 0,9; со-розчинник % 30; зворотний тиск 120; загальний потік 3; PDA початкова довжина хвилі 214; PDA кінцева довжина хвилі 359) з отриманням вказаних у заголовку сполук E30 (21 мг, 0,061 ммоль, 9,62 % вихід) і E31 (21 мг, 0,061 ммоль, 9,62 % вихід) у вигляді білих твердих речовин, E32 (13 мг, 0,038 ммоль, 5,95 % вихід) і E33 (19 мг, 0,055 ммоль, 8,70 % вихід) у вигляді жовтих твердих речовин.

E30: РХМС: 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,329$ хв. (РХМС умова 2)

Хіральна ВЕРХ: $t_R=3,53$ хв. (Умови: Колонка AD-H (4,6×250 мм, 5 мкм); (со-розчинник MeOH (0,1 % DEA)) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,17 (шир.с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,78-6,93 (м, 1H), 6,20 (дд, J=3,3, 2,0 Гц, 1H), 4,37-4,51 (м, 2H), 4,09-4,26 (м, 1H), 3,87 (дд, J=10,8, 2,3 Гц, 2H), 3,46-3,61 (м, 1H), 3,33-3,38 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,92-2,16 (м, 2H), 1,63-1,82 (м, 2H), 1,30-1,44 (м, 3H).

E31: PXMC: 343 [M+H]⁺. t_R=1,330 хв. (PXMC умова 2)

5 Хіральна ВЕРХ: t_R=4,15 хвилин. (Умови: Колонка AD-H (4,6×250 мм, 5 мкм); (со-розчинник MeOH (0,1 %DEA)) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,17 (шир.с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,85 (шир.с, 1H), 6,21 (шир.с, 1H), 4,44 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 4,05-4,29 (м, 1H), 3,87 (д, J=10,3 Гц, 2H), 3,54 (т, J=10,5 Гц, 1H), 3,41 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,94-2,14 (м, 2H), 1,65-1,83 (м, 2H), 1,35 (т, J=7,0 Гц, 3H).

10 E32: PXMC: 343 [M+H]⁺. t_R=1,338 хв. (PXMC умова 2)

Хіральна ВЕРХ: t_R=5,69 хвилин. (Умови: Колонка AD-H (4,6×250 мм, 5 мкм); (со-розчинник MeOH (0,1 %DEA)) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,20 (шир.с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,75-6,95 (м, 1H), 6,22 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,47 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,08-4,23 (м, 1H), 3,95 (дд, J=10,7, 3,1 Гц, 1H), 3,69-3,85 (м, 1H), 3,55 (т, J=10,0 Гц, 1H), 3,40-3,44 (м, 1H), 1,91-2,22 (м, 5H), 1,55-1,82 (м, 2H), 1,37 (т, J=7,0 Гц, 3H).

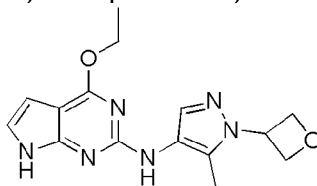
E33: PXMC: 343 [M+H]⁺. t_R=1,339 хв. (PXMC умова 2)

Хіральна ВЕРХ: t_R=7,64 хвилин. (Умови: Колонка AD-H (4,6×250 мм, 5 мкм); (со-розчинник MeOH (0,1 %DEA)) Абсолютну стереохімію не визначали.

20 ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,20 (шир.с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,77-6,95 (м, 1H), 6,22 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,47 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,07-4,21 (м, 1H), 3,95 (дд, J=10,7, 3,1 Гц, 1H), 3,71-3,85 (м, 1H), 3,55 (т, J=10,0 Гц, 1H), 3,40-3,45 (м, 1H), 1,94-2,19 (м, 5H), 1,57-1,80 (м, 2H), 1,37 (т, 3H).

Приклад 34

25 4-етоксі-N-(5-метил-1-(оксетан-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E34)



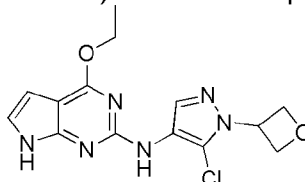
Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D1) (120 мг, 0,607 ммоль), 5-метил-1-(оксетан-3-іл)-1H-піразол-4-аміну (102 мг, 0,668 ммоль) (який можна отримати відповідно до міжнародної заявки РСТ WO2012062783), Pd₂(dba)₃ (55,6 мг, 0,061 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс-(дифенілфосфіну) (52,7 мг, 0,091 ммоль) і карбонату калію (252 мг, 1,822 ммоль) в 2-бутанолі (1 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 130°C протягом 90 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (25 мл) і водою (25 мл). Органічний шар промивали водою, насиченим розчином NaHCO₃ і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E34 (60 мг, 0,191 ммоль, 31,4 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

PXMC: 315 [M+H]⁺. t_R=1,445 хв. (PXMC умова 2)

40 ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,18 (шир.с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 6,80-6,92 (м, 1H), 6,21 (дд, J=3,3, 1,8 Гц, 1H), 5,37-5,62 (м, 1H), 4,92-4,99 (м, 2H), 4,84-4,91 (м, 2H), 4,45 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,36 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 35

N-(5-хлор-1-(оксетан-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-амін (E35)



45 Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D1) (120мг, 0,607 ммоль), 5-хлор-1-(оксетан-3-іл)-1H-піразол-4-аміну (116 мг, 0,668 ммоль) (який можна отримати відповідно до міжнародної заявки РСТ WO2012062783), Pd₂(dba)₃ (55,6 мг, 0,061 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (52,7 мг, 0,091 ммоль) і карбонату калію (252 мг, 1,822 ммоль) в 2-бутанолі (1 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 130°C протягом 90 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (25

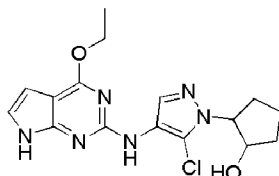
мл) і водою (25 мл). Органічний шар промивали водою, насиченим розчином NaHCO_3 і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E35 (40 мг, 0,119 ммоль, 19,68 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

5 РХМС: 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,121$ хв. (РХМС умова 2)

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 11,30 (шир.с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 6,75-7,06 (м, 1H), 6,24 (дд, $J=3,3, 1,8$ Гц, 1H), 5,64 (кв., $J=6,9$ Гц, 1H), 4,90-4,98 (м, 4H), 4,45 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 1,36 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

Приклад 36

10 (±)-2-(5-хлор-4-((4-етоксі-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)циклопентанол(E36)



Розчин (±)-транс-2-(5-хлор-4-((4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)циклопентанолу (який можна отримати відповідно до D46) (350 мг, 0,677 ммоль) і гідроксиду натрію (1,015 мл, 2,031 ммоль, 2М у воді) в ізопропанолі (5 мл) перемішували при 60°C протягом ночі. Суміш упарювали і додавали 2н розчин HCl до досягнення $\text{pH}=7$. Продукт екстрагували за допомогою EtOAc . Органічний шар сушили за допомогою MgSO_4 і упарювали. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E36 (200 мг, 0,551 ммоль, 81 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

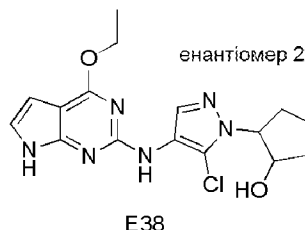
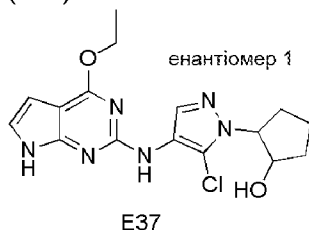
20 РХМС: 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,548$ хв. (РХМС умова 2)

^1H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d_4): δ 7,99 (с, 1H), 6,86 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,58-4,68 (м, 1H), 4,44-4,56 (м, 3H), 2,00-2,28 (м, 3H), 1,84-1,97 (м, 2H), 1,64-1,77 (м, 1H), 1,44 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Приклад 37 і 38

25 Енантіомер1: транс-2-(5-хлор-4-((4-етоксі-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)-циклопентанол (E37)

Енантіомер 2: транс-2-(5-хлор-4-((4-етоксі-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)циклопентанол (E38)



30 Вказані в заголовку сполуки E37 (50 мг, 0,132 ммоль, 25,9 % вихід) і E38 (30 мг, 0,081 ммоль, 15,89 % вихід) отримували з використанням хіральної ВЕРХ для розділення сполуки E36 (со-розчинник MeOH ; колонка IC (4,6×250 мм, 5 мкм); температура колонки 40,1; швидкість потоку CO_2 2,55; швидкість потоку со-розчинника 0,45; со-розчинник % 15; зворотний тиск 119; загальний потік 3; PDA початкова довжина хвилі 214; PDA кінцева довжина хвилі 359) у вигляді білих твердих речовин.

35 E37: РХМС: 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,563$ хв. (РХМС умова 2)

Хіральна ВЕРХ: $t_R=5,21$ хвилин. (Умови: Колонка IC (4,6×250 мм, 5 мкм); (со-розчинник MeOH) Абсолютну стереохімію не визначали.

40 ^1H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d_4): δ 7,99 (с, 1H), 6,85 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,59-4,67 (м, 1H), 4,45-4,55 (м, 3H), 2,02-2,29 (м, 3H), 1,83-1,98 (м, 2H), 1,65-1,77 (м, 1H), 1,44 (т, 3H).

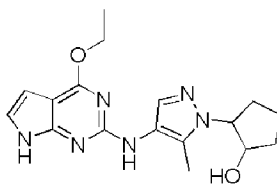
E38: РХМС: 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,349$ хв. (РХМС умова 2)

Хіральна ВЕРХ: $t_R=6,28$ хвилин. (Умови: Колонка IC (4,6×250 мм, 5 мкм); (со-розчинник MeOH) Абсолютну стереохімію не визначали.

45 ^1H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d_4): δ 7,99 (с, 1H), 6,85 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,59-4,69 (м, 1H), 4,42-4,56 (м, 3H), 2,00-2,29 (м, 3H), 1,83-1,99 (м, 2H), 1,63-1,77 (м, 1H), 1,44 (т, 3H).

Приклад 39

(±)-2-(4-((4-етоксі-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1Н-піразол-1-іл)циклопентанол (Е39)



Розчин (±)-транс-2-(4-((4-етоксі-7Н-тозил-7Н-піроло-[2,3-d]-піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1Н-піразол-1-іл)циклопентанолу (який можна отримати відповідно до D47)(250мг, 0,503 ммоль) і гідроксиду натрію (0,755 мл, 1,510 ммоль, 2М у воді) в ізопропанолі (5 мл) перемішували при 60°C протягом ночі. Суміш концентрували і додавали 2н розчин НСІ до досягнення рН=7. Продукт екстрагували за допомогою EtOAc двічі. Об'єднаний органічний шар сушили і упарювали. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки Е39 (120 мг, 0,343 ммоль, 68,2 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

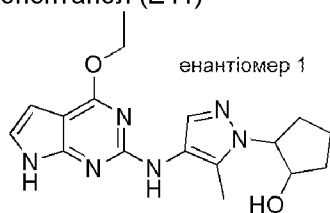
РХМС: 343 [M+H]⁺. t_R=1,258 хв. (РХМС умова 2)

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,20 (шир.с, 1Н), 7,98 (шир.с, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 6,85 (шир.с, 1Н), 6,11-6,25 (м, 1Н), 4,98 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 4,45 (кв., J=6,9 Гц, 2Н), 4,27-4,35 (м, 1Н), 4,15-4,25 (м, 1Н), 2,20 (с, 3Н), 1,90-2,13 (м, 3Н), 1,70-1,83 (м, 2Н), 1,50-1,62 (м, 1Н), 1,36 (т, 3Н).

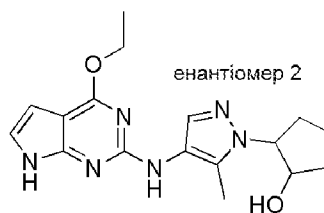
Приклад 40 і 41

Енантіомер 1: транс-2-(4-((4-етоксі-7Н-піроло-[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1Н-піразол-1-іл)-циклопентанол (Е40)

Енантіомер 2: транс-2-(4-((4-етоксі-7Н-піроло-[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1Н-піразол-1-іл)-циклопентанол (Е41)



Е40



Е41

Вказані в заголовку сполуки Е40 (23 мг, 0,066 ммоль, 20,49 % вихід) і Е41 (25 мг, 0,073 ммоль, 22,73 % вихід) отримували з використанням хіральної ВЕРХ для розділення сполуки Е39 (со-розчинник MeOH; колонка IC (4,6×250 мм, 5 мкм); температура колонки 39,9; швидкість потоку CO₂ 2,4; швидкість потоку со-розчинника 0,6; со-розчинник % 20; зворотний тиск 120; загальний потік 3; PDA початкова довжина хвилі 214; PDA кінцева довжина хвилі 359) у вигляді білих твердих речовин.

Е40: РХМС: 343 [M+H]⁺. t_R=1,489 хв. (РХМС умова 2)

Хіральна ВЕРХ: t_R=2,82 хвилин. (Умови: Колонка IC (4,6×250 мм, 5 мкм); (со-розчинник MeOH) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,18 (шир.с, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 6,76-6,89 (м, 1Н), 6,19 (дд, J=3,3, 1,8 Гц, 1Н), 4,96 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 4,44 (кв., J=7,0 Гц, 2Н), 4,24-4,34 (м, 1Н), 4,19 (м, J=5,8 Гц, 1Н), 2,18 (с, 3Н), 1,88-2,12 (м, 3Н), 1,70-1,80 (м, 2Н), 1,50-1,61 (м, 1Н), 1,35 (т, 3Н).

Е41: РХМС: 343 [M+H]⁺. t_R=1,486 хв. (РХМС умова 2)

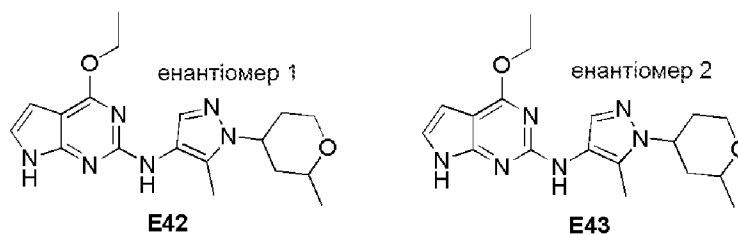
Хіральна ВЕРХ: t_R=4,06 хвилин. (Умови: Колонка IC (4,6×250 мм, 5 мкм); (со-розчинник MeOH) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,20 (шир.с, 1Н), 8,03 (шир.с, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 6,85 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 6,18-6,23 (м, 1Н), 4,44 (кв., J=7,0 Гц, 2Н), 4,25-4,35 (м, 1Н), 4,19 (кв., J=6,2 Гц, 1Н), 2,18 (с, 3Н), 1,88-2,13 (м, 3Н), 1,70-1,81 (м, 2Н), 1,50-1,62 (м, 1Н), 1,35 (т, 3Н).

Приклад 42 і 43

Енантіомер 1: цис-4-етоксі-N-(5-метил-1-((2S, 4S)-2-метил-тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-7Н-піроло-[2,3-d]піримідин-2-амін (Е42)

Енантіомер 2: цис-4-етоксі-N-(5-метил-1-((2S, 4S)-2-метил-тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-7Н-піроло-[2,3-d]піримідин-2-амін (Е43)



Розчин ($\pm$)-4-етоксі-N-(5-метил-1-(2-метил-тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну (який можна отримати відповідно до D51) (300 мг, 0,588 ммоль) і гідроксиду натрію (0,588 мл, 1,175 ммоль, 2М у воді) в ТГФ (2 мл) і метанолі (0,500 мл) перемішували при 50°C протягом 3 годин. Після охолодження реакційну суміш виливали у воду (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (40 мл $\times$ 3). Об'єднаний органічний шар сушили і упарювали у вакуумі. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням продукту (150 мг, 0,391 ммоль, 66,6 % вихід), який додатково очищали хіральною ВЕРХ (Колонка АУ-Н (4,6 $\times$ 250 мм, 5 мкм); рухома фаза: н-гексан (0,1 %DEA): EtOH(0,1 %DEA)=85:15) з отриманням вказаних у заголовку сполук E42 (44 мг, 0,123 ммоль, 29,3 % вихід) і E43 (50 мг, 0,140 ммоль, 33,3 % вихід) у вигляді білих твердих речовин.

E42: РХМС: 357 [M+H]⁺. t_R=1,21 хв. (РХМС умова 2)

Хіральна ВЕРХ: t_R=6,61 хвилин. (Умови: Колонка АУ-Н (4,6 $\times$ 250 мм, 5 мкм); со-розчинник MeOH) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 9,99 (шир.с, 1H), 7,66 (с, 1H), 6,42 (шир.с, 1H), 6,30 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 4,49 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 4,43 (т, J=4,3 Гц, 1H), 4,21 (т, J=6,1 Гц, 1H), 4,07-4,16 (м, 1H), 3,81 (дт, J=11,4, 4,2 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,95-2,05 (м, 2H), 1,85-1,95 (м, 1H), 1,64-1,75 (м, 3H), 1,43 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,16 (д, 3H).

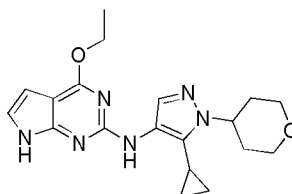
E43: РХМС: 357 [M+H]⁺. t_R=1,21 хв. (РХМС умова 2)

Хіральна ВЕРХ: t_R=7,99 хвилин. (Умови: Колонка АУ-Н (4,6 $\times$ 250 мм, 5 мкм); со-розчинник MeOH) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 9,66 (шир.с, 1H), 7,68 (с, 1H), 6,49 (шир.с, 1H), 6,32 (шир.с, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,41-4,54 (м, 3H), 4,18-4,28 (м, 1H), 4,13 (тд, J=11,0, 2,7 Гц, 1H), 3,82 (дт, J=11,5, 4,2 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,97-2,07 (м, 2H), 1,87-1,97 (м, 1H), 1,71 (ддд, J=14,0, 9,2, 4,9 Гц, 3H), 1,43 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,17 (д, 3H).

Приклад 44

N-(5-циклопропіл-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-амін (E44)



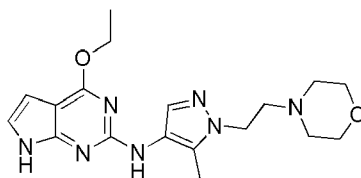
Розчин N-(5-циклопропіл-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7-тозил-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-аміну (який можна отримати відповідно до D54) (40 мг, 0,077 ммоль) і гідроксиду натрію (1 мл, 2,000 ммоль, 2М у воді) у метанолі (3 мл) перемішували при 20°C протягом 2 годин. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили за допомогою Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E44 (10 мг, 0,027 ммоль, 35,5 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 369 [M+H]⁺. t_R=1,67 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,22 (шир.с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,85 (шир.с, 1H), 6,21 (шир.с, 1H), 4,61 (шир.с, 1H), 4,43 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 3,92-4,06 (м, 2H), 3,50 (т, J=11,8 Гц, 2H), 1,99-2,18 (м, 2H), 1,61-1,88 (м, 3H), 1,35 (т, J=6,9 Гц, 3H), 0,85 (м, 2H), 0,68 (м, 2H).

Приклад 45

4-етоксі-N-(5-метил-1-(2-морфоліноетил)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-амін (E45)



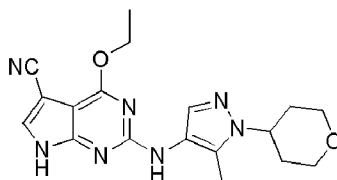
Розчин 4-етоксі-N-(5-метил-1-(2-морфоліноетил)-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну (який можна отримати відповідно до D57)(70мг, 0,133 ммоль) і гідроксиду натрію (0,200 мл, 0,400 ммоль) в ізопропанолі (2 мл) перемішували протягом ночі при 60°C. Суміш концентрували і додавали 2н розчин HCl до досягнення pH=7. Суміш потім екстрагували за допомогою EtOAc двічі. Об'єднаний органічний шар сушили і упарювали. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E45 (25 мг, 0,065 ммоль, 49,0 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 372 [M+H]⁺. t_R=1,223 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,17 (шир.с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,66-6,94 (м, 1H), 6,19 (дд, J=3,3, 1,8 Гц, 1H), 4,42 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,09 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,55 (т, J=4,5 Гц, 4H), 2,56-2,73 (м, 2H), 2,41 (шир.с, 4H), 2,18 (с, 3H), 1,34 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 46

4-етоксі-2-((5-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-аміно)-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-5-карбонітрил (E46)



Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-5-карбонітрилу (який можна отримати відповідно до D27) (120 мг, 0,539 ммоль), 5-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-аміну (117 мг, 0,647 ммоль), карбонату калію (223 мг, 1,617 ммоль), Pd₂(dba)₃ (24,68 мг, 0,027 ммоль) і дициклогексил(2'',4'',6''-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)-фосфіну (25,7 мг, 0,054 ммоль) в 2-бутанолі (5 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 1 години. Після фільтрування фільтрат концентрували і неочищену речовину очищали за допомогою MDAР (лужна рухома фаза) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E46 (13 мг, 0,035 ммоль, 6,56 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

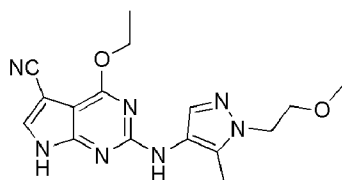
РХМС: 368[M+H]⁺. t_R=2,637 хв. (РХМС умова 1)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 12,15 (шир.с, 1H), 8,33 (шир.с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 4,41 (кв., J=6,7 Гц, 2H), 4,27 (тт, J=11,2, 4,0 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=11,0, 3,9 Гц, 2H), 3,41 (т, J=11,2 Гц, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,88-1,99 (м, 2H), 1,62-1,75 (м, 2H), 1,30 (т, J=6,7 Гц, 3H).

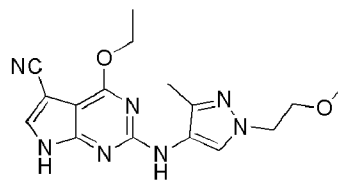
Приклад 47 і 48

4-етоксі-2-((1-(2-метоксіетил)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-аміно)-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-5-карбонітрил (E47)

4-етоксі-2-((1-(2-метоксіетил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)-аміно)-7H-піроло-[2,3-d]-піримідин-5-карбонітрил (E48)



E47



E48

Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-5-карбонітрилу (який можна отримати відповідно до D27)(170 мг, 0,764 ммоль), суміші 1-(2-метоксіетил)-5-метил-1H-піразол-4-аміну і 1-(2-метоксіетил)-3-метил-1H-піразол-4-аміну (142 мг, 0,916 ммоль) (які можна отримати відповідно до міжнародної заявки РСТ WO2012062783 у вигляді суміші), карбонату калію (317 мг, 2,291 ммоль), Pd₂(dba)₃ (35,0 мг, 0,038 ммоль) і дициклогексил(2'',4'',6''-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (36,4 мг, 0,076 ммоль) в 2-бутанолі (5 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 1 години. Після фільтрування фільтрат концентрували і неочищену речовину очищали обернено-фазовою колонковою хроматографією з отриманням

суміші вказаних у заголовку сполук E47 і E48 (150 мг, 0,439 ммоль, 57,5 % вихід), яку додатково очищали хіральною ВЕРХ (со-розчинник MeOH(0,1 %DEA); колонка OZ-H (4,6×250 мм, 5 мкм); температура колонки 40,3; швидкість потоку CO₂ 2,25; швидкість потоку со-розчинника 075; со-розчинник % 25; зворотний тиск 120; загальний потік 3; PDA початкова довжина хвилі 214; PDA кінцева довжина хвилі 359) з отриманням E47 (10 мг, 0,029 ммоль, 13,33 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини і E48 (45 мг, 0,132 ммоль, 60,0 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини.

E47: PXMC: 342[M+H]⁺. t_R=1,554 хв. (PXMC умова 2)

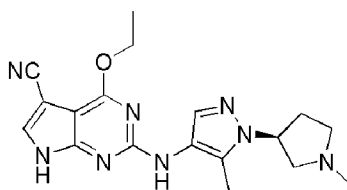
¹H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄): δ 7,66 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 4,53 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,23 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,71 (т, J=5,3 Гц, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,43 (т, J=7,0 Гц, 3H).

E48: PXMC: 342[M+H]⁺. t_R=1,434 хв. (PXMC умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 12,27 (шир.с, 1H), 8,46 (шир.с, 1H), 7,87 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 4,51 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,13 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,65 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,38 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 49

(S)-4-етоксі-2-((5-метил-1-(1-метил-піролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-аміно)-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-5-карбонітрил (E49)



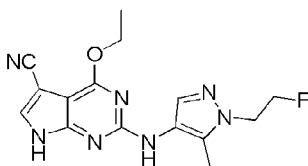
Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-5-карбонітрилу (який можна отримати відповідно до D27)(100 мг, 0,449 ммоль), (S)-5-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)-1H-піразол-4-аміну (97 мг, 0,539 ммоль), карбонату калію (186 мг, 1,348 ммоль), Pd₂(dba)₃ (20,57 мг, 0,022 ммоль) і дициклогексил(2'',4'',6''-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)-фосфіну (21,41 мг, 0,045 ммоль) в 2-бутанолі (8 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 1 години. Після фільтрування фільтрат концентрували і неочищену речовину очищали за допомогою MDAP (лужна рухома фаза) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E49 (35 мг, 0,096 ммоль, 21,27 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

PXMC: 367[M+H]⁺. t_R=2,066 хв. (PXMC умова 1)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 12,16 (шир.с, 1 H), 8,34 (шир.с, 1 H), 7,78 (с, 1 H), 7,49 (с, 1 H), 4,69-4,84 (м, 1 H), 4,41 (кв., J=7,0 Гц, 2 H), 2,94 (т, J=8,3 Гц, 1 H), 2,59-2,70 (м, 1 H), 2,47-2,57 (м, 2 H), 2,22 (с, 3 H), 2,12-2,21 (м, 2 H), 2,11 (с, 3 H), 1,30 (т, 3 H).

Приклад 50

4-етоксі-2-((1-(2-фторетил)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-аміно)-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-5-карбонітрил (E50)



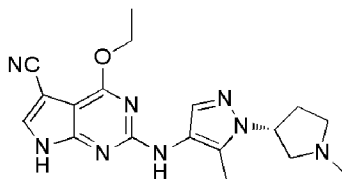
Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-5-карбонітрилу (який можна отримати відповідно до D27)(220 мг, 0,988 ммоль), 1-(2-фторетил)-5-метил-1H-піразол-4-аміну (170 мг, 1,186 ммоль) (який можна отримати відповідно до міжнародної заявки РСТ WO2012062783), карбонату калію (410 мг, 2,96 ммоль), Pd₂(dba)₃ (45,2 мг, 0,049 ммоль) і дициклогексил(2'',4'',6''-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (47,1 мг, 0,099 ммоль) в 2-бутанолі (8 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 100°C протягом 40 хвилин. Після фільтрування фільтрат концентрували і неочищену речовину очищали за допомогою MDAP (лужна рухома фаза) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E50 (17 мг, 0,052 ммоль, 5,22 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

PXMC: 330[M+H]⁺. t_R=11,858 хв. (PXMC умова 1)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 12,18 (шир.с, 1H), 8,37 (шир.с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 4,73 (т, J=4,8 Гц, 1H), 4,61 (т, J=4,6 Гц, 1H), 4,41 (кв., J=6,7 Гц, 2H), 4,30 (т, J=4,8 Гц, 1H), 4,23 (т, J=4,6 Гц, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,30 (т, 3H).

Приклад 51

(R)-4-етоксі-2-((5-метил-1-(1-метил-піролідін-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-аміно)-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-5-карбонітрил (E51)



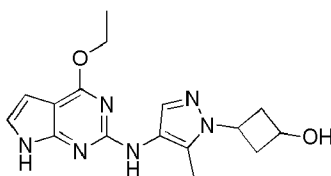
Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-5-карбонітрилу (який можна отримати відповідно до D27)(100 мг, 0,449 ммоль) (R)-5-метил-1-(1-метилпіролідін-3-іл)-1H-піразол-4-аміну (97 мг, 0,539 ммоль) (який можна отримати відповідно до міжнародної заявки РСТ WO2012062783), карбонату калію (186 мг, 1,348 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20,57 мг, 0,022 ммоль) і дициклогексил(2'',4'',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (21,41 мг, 0,045 ммоль) в 2-бутанолі (8 мл) піддавали мікрохвильовому нагріву до 120°C протягом 1 години. Після фільтрування фільтрат концентрували і неочищену речовину очищали за допомогою MDAР (лужна рухома фаза) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E51 (26 мг, 0,071 ммоль, 15,80 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 367[M+H]⁺. t_R =2,184 хв. (РХМС умова 1)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 12,16 (шир.с, 1H), 8,34 (шир.с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 4,70-4,88 (м, 1H), 4,24-4,51 (м, 2H), 2,94 (т, J=8,3 Гц, 1H), 2,64 (тд, J=7,9, 5,4 Гц, 1H), 2,47-2,58 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,12-2,20 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,30 (т, 3H).

Приклад 52

3-(4-((4-етоксі-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-іл)-аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)циклобутанол (E52)



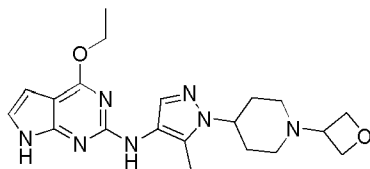
Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D1) (90 мг, 0,455 ммоль), 3-(4-аміно-5-метил-1H-піразол-1-іл)циклобутанолу (який можна отримати відповідно до D62) (91 мг, 0,546 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (21,71 мг, 0,046 ммоль), карбонату калію (189 мг, 1,366 ммоль) і $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20,85 мг, 0,023 ммоль) в 2-бутанолі (2 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 45 хвилин. Суміш концентрували й очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E52 (35 мг, 0,106 ммоль, 23,17 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 329[M+H]⁺. t_R =1,180 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,17 (шир.с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,73-6,95 (м, 1H), 6,20 (дд, J=3,3, 2,0 Гц, 1H), 5,15 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,77-4,97 (м, 1H), 4,44 (кв., J=6,9 Гц, 3H), 2,57-2,72 (м, 2H), 2,31 (ддд, J=12,4, 8,3, 3,9 Гц, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,29-1,41 (м, 3H).

Приклад 53

4-етоксі-N-(5-метил-1-(1-(оксетан-3-іл)-пиперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-амін (E53)



Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D1)(15 мг, 0,076 ммоль), 5-метил-1-(1-(оксетан-3-іл)пиперидин-4-іл)-1H-піразол-4-аміну (21,52 мг, 0,091 ммоль)(який можна отримати відповідно до міжнародної заявки РСТ WO2012062783), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (3,62 мг, мкмоль), карбонату калію (31,5 мг, 0,228 ммоль) і $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,48 мг, 3,80 мкмоль) в 2-бутанолі (2 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 45 хвилин. Суміш концентрували й очищали

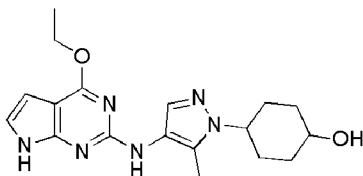
препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E53 (4 мг, 10,06 мкмоль, 13,26 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 398 [M+H]⁺. t_R=1,245 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,18 (шир.с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,81-6,87 (м, 1H), 6,16-6,22 (м, 1H), 4,52-4,59 (м, 2H), 4,37-4,49 (м, 4H), 4,00-4,15 (м, 1H), 3,40-3,46 (м, 1H), 2,81 (д, J=10,8 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,91-2,06 (м, 4H), 1,80 (д, J=11,0 Гц, 2H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 54

цис-4-(4-((4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)-циклогексанол (E54)



10

Розчин (±)-4-(4-((4-етоксі-7H-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)циклогексанолу (який можна отримати відповідно до D65)(100 мг, 0,196 ммоль) і гідроксиду натрію (0,196 мл, 0,392 ммоль, 2M у воді) в ТГФ (5 мл) і метанолі (1,250 мл) перемішували при 50°C протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш виливали у воду (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (40 мл ×3). Об'єднаний органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E54 (4 мг, 0,011 ммоль, 8,00 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

15

РХМС: 357 [M+H]⁺. t_R=1,48 хвилин.(РХМС умова 2)

20

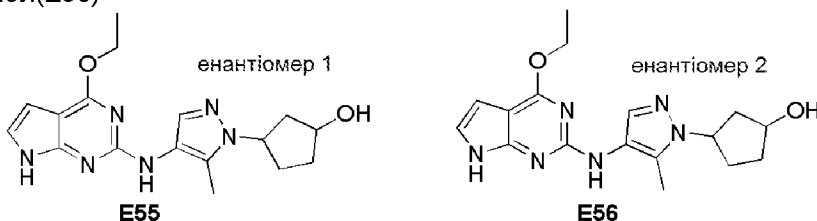
¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): 8,66 (шир.с, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,70 (шир.с, 1H), 6,38 (шир.с, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,49 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,10 (шир.с, 1H), 3,90-4,06 (м, 1H), 2,29-2,51 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,91-2,07 (м, 2H), 1,65-1,81 (м, 4H), 1,43 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 55 і 56

25

Енантіомер 1: цис-3-(4-((4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)циклопентанол (E55)

Енантіомер 2: цис-3-(4-((4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)циклопентанол(E56)



30

Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D1) (230 мг, 1,164 ммоль) (±)-цис-3-(4-аміно-5-метил-1H-піразол-1-іл)циклопентанолу (який можна отримати відповідно до D70) (260 мг, 1,435 ммоль), хантphos (101 мг, 0,175 ммоль), Pd₂(dba)₃ (53,3 мг, 0,058 ммоль) і карбонату калію (322 мг, 2,328 ммоль) в 2-бутанолі (10 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 1 години. Потім додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили за допомогою Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:2) з отриманням рацемічного продукту, який додатково очищали хіральною ВЕРХ, з отриманням вказаних у заголовку сполук E55 (65 мг, 0,190 ммоль, 16,31 % вихід) і E56 (65 мг, 0,190 ммоль, 16,31 % вихід) у вигляді білих твердих речовин. (Хіральна ВЕРХ, умови: со-розчинник MeOH(0,1 %DEA); колонка AD-H (4,6×250 мм, 5 мкм); температура колонки 39,9; швидкість потоку CO₂ 2,1; швидкість потоку со-розчинника 0,9; со-розчинник % 30; зворотний тиск 118; загальний потік 3; PDA початкова довжина хвилі 214; PDA кінцева довжина хвилі 359)

35

40

E55: РХМС: 343 [M+H]⁺. t_R=1,48 хв.(РХМС умова 2)

45

Хіральна ВЕРХ: t_R=4,59 хвилин. (Умови: Колонка AD-H (4,6×250 мм, 5 мкм); со-розчинник MeOH (0,1 % DEA)) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,19 (шир.с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,76-6,92 (м, 1H), 6,21 (шир.с, 1H), 5,05 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,57-4,69 (м, 1H), 4,44 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,02-4,22 (м,

1H), 2,22-2,36 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,96-2,06 (м, 2H), 1,91 (дт, J=12,9, 6,3 Гц, 1H), 1,64-1,86 (м, 2H), 1,36 (т, J=7,0 Гц, 3H).

E56: PXMC: 343 [M+H]⁺. t_R=1,48 хв. (PXMC умова 2)

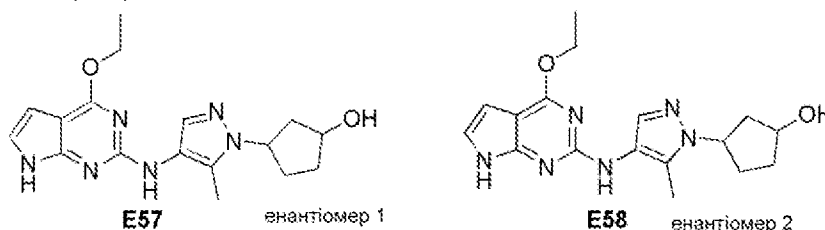
Хіральна ВЕРХ: t_R=5,60 хвилин. (Умови: Колонка AD-H (4,6×250 мм, 5 мкм); со-розчинник MeOH (0,1 %DEA)) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,19 (шир.с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,67-6,97 (м, 1H), 6,21 (шир.с, 1H), 5,04 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,57-4,69 (м, 1H), 4,44 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,06-4,22 (м, 1H), 2,21-2,34 (м, 1H), 1,96-2,06 (м, 2H), 1,91 (дт, J=12,9, 6,3 Гц, 1H), 1,64-1,86 (м, 2H), 1,36 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 57 і 58

Енантіомер 1: транс-3-(4-((4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)циклопентанол (E57)

Енантіомер 2: транс-3-(4-((4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)циклопентанол (E58)



Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D1) (60 мг, 0,304 ммоль) (±)-3-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)циклопентанолу (який можна отримати відповідно до D69) (50 мг, 0,276 ммоль), xantphos (26,4 мг, 0,046 ммоль), Pd₂(dba)₃ (13,90 мг, 0,015 ммоль) і карбонату калію (84 мг, 0,607 ммоль) в 2-бутанолі (3 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 1 години. Потім додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили за допомогою Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:4) з отриманням рацемічного продукту, який додатково очищали хіральною ВЕРХ, з отриманням вказаних у заголовку сполук E57 (6 мг, 0,017 ммоль, 5,66 % вихід) у вигляді білої твердої речовини і E58 (4 мг, 0,011 ммоль, 3,66 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. (ВЕРХ умови: со-розчинник MeOH (0,1 %DEA); колонка AD-H (4,6×150 мм, 5 мкм); температура колонки 40,1; швидкість потоку CO₂ 2,55; швидкість потоку со-розчинника 0,45; со-розчинник % 15; зворотний тиск 120; загальний потік 3; PDA початкова довжина хвилі 214; PDA кінцева довжина хвилі 359)

E57: PXMC: 343 [M+H]⁺. t_R=1,426 хв. (PXMC умова 2)

Хіральна ВЕРХ: t_R=9,78 хвилин. (Умови: Колонка AD-H (4,6×250 мм, 5 мкм); со-розчинник MeOH (0,1 %DEA)) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,17 (шир.с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,71-7,01 (м, 1H), 6,20 (дд, J=3,4, 1,9 Гц, 1H), 4,74-4,85 (м, 1H), 4,64 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,43 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,34 (д, J=3,0 Гц, 1H), 2,08-2,23 (м, 5H), 1,77-2,07 (м, 3H), 1,56 (д, J=9,3 Гц, 1H), 1,35 (т, J=7,0 Гц, 3H).

E58: PXMC: 343 [M+H]⁺. t_R=1,425 хв. (PXMC умова 2)

Хіральна ВЕРХ: t_R=10,97 хвилин. (Умови: Колонка AD-H (4,6×250 мм, 5 мкм); со-розчинник MeOH (0,1 %DEA)) Абсолютну стереохімію не визначали.

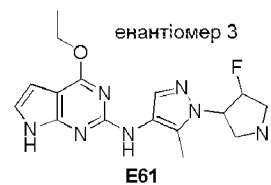
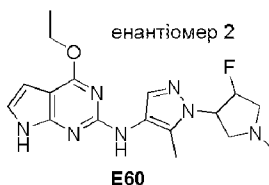
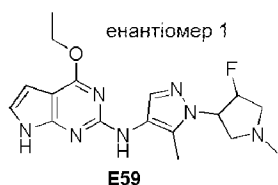
¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,17 (шир.с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,80-6,87 (м, 1H), 6,20 (дд, J=3,3, 1,8 Гц, 1H), 4,80 (м, 1H), 4,65 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,43 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,34 (д, J=3,0 Гц, 1H), 2,08-2,22 (м, 5H), 1,77-2,07 (м, 3H), 1,50-1,64 (м, 1H), 1,35 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 59-61

Енантіомер 1: 4-етоксі-N-(1-(4-фтор-1-метилпіролідін-3-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-амін (E59)

Енантіомер 2: 4-етоксі-N-(1-(4-фтор-1-метилпіролідін-3-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-амін (E60)

Енантіомер 3: 4-етоксі-N-(1-(4-фтор-1-метилпіролідін-3-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-амін (E61)



Розчин (±)-4-етоксі-N-(1-(4-фтор-1-метилпіролідін-3-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну (який можна отримати відповідно до D74) (100мг, 0,195 ммоль) і гідроксиду натрію (0,292 мл, 0,584 ммоль, 2М у воді) в ізопропанолі (2 мл) перемішували протягом ночі при 60°C. Розчинник випаровували і додавали 2н розчин HCl до досягнення pH=7. Суміш потім екстрагували за допомогою ЕА двічі. Об'єднаний органічний шар сушили за допомогою MgSO₄ і упарювали. Неочищену речовину очищали за допомогою ВЕРХ на препаративній колонці з отриманням рацемічної сполуки, яку додатково очищали хіральною ВЕРХ, з отриманням вказаних у заголовку сполук E59 (3 мг, 7,85 мкмоль), E60 (3 мг, 8,35 мкмоль) і E61 (1,5 мг, 4,17 мкмоль) у вигляді сірих твердих речовин. (ВЕРХ умови: со-розчинник EtOH(0,1 %DEA); колонка OZ-H (4,6×150мм, 5 мкм); температура колонки 40; швидкість потоку CO₂ 2,4; швидкість потоку со-розчинника 0,6; со-розчинник % 20; зворотний тиск 120; загальний потік 3; PDA початкова довжина хвилі 214; PDA кінцева довжина хвилі 359)

E59: PXMC: 360 [M+H]⁺. t_R=1,300 хв. (PXMC умова 2)

Хіральна ВЕРХ: t_R=3,20 хв. (Умови: колонка OZ-H (4,6×150 мм, 5 мкм); со-розчинник EtOH (0,1 %DEA)) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄): δ 7,71 (с, 1H), 6,82 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,30 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,23-5,45 (м, 1H), 4,49 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,41-3,47 (м, 1H), 3,16-3,29 (м, 1H), 2,67-2,95 (м, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H).

E60: PXMC: 360 [M+H]⁺. t_R=1,320 хв. (PXMC умова 2)

Хіральна ВЕРХ: t_R=5,09 хв. (Умови: колонка OZ-H (4,6×150мм, 5 мкм); со-розчинник EtOH (0,1 %DEA)) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄): δ 7,71 (с, 1H), 6,82 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,30 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,23-5,45 (м, 1H), 4,49 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,40-3,49 (м, 1H), 3,18-3,28 (м, 1H), 2,67-2,96 (м, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H).

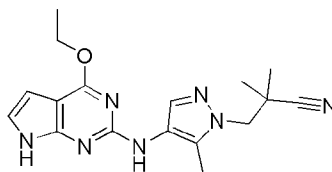
E61: PXMC: 360 [M+H]⁺. t_R=1,301 хв. (PXMC умова 2)

Хіральна ВЕРХ: t_R=4,03 хв. (Умови: колонка OZ-H (4,6×150мм, 5 мкм); со-розчинник EtOH (0,1 % DEA)) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄): δ 8,07 (с, 1H), 6,85 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,32 (д, J=3,3 Гц, 1H), 5,12-5,43 (м, 1H), 4,52 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,35-3,42 (м, 1H), 3,05-3,18 (м, 1H), 2,72-3,01 (м, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,45 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 62

3-(4-((4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)-2,2-диметилпропаннітрил (E62)



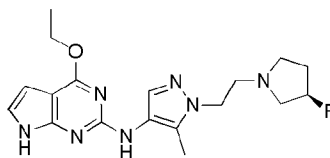
Розчин 3-(4-((4-етоксі-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)-2,2-диметилпропаннітрилу (який можна отримати відповідно до D78)(80 мг, 0,162 ммоль) і N, N-дибутил-N-пропілбутан-1-амінію (185 мг, 0,810 ммоль) в ТГФ (10 мл) нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш потім концентрували й очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E62 (27 мг, 0,076 ммоль, 46,6 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

PXMC: 340 [M+H]⁺. t_R=1,334 хв. (PXMC умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,19 (шир.с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 6,85 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,20 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,42 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,20 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,30-1,40 (м, 9H).

Приклад 63

(R)-4-етоксі-N-(1-(2-(3-фторпіролідін-1-іл)-етил)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E63)



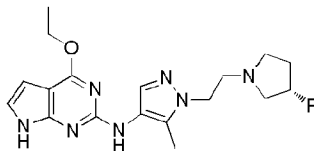
Розчин (R)-4-етоксі-N-(1-(2-(3-фторпіролідін-1-іл)етил)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну (який можна отримати відповідно до D81) (150 мг, 0,284 ммоль) і гідроксиду натрію (5,00 мл, 10,00 ммоль, 2н розчин у воді) в ізопропанолі (5 мл) перемішували протягом ночі при 60°C. Розчинник випаровували і додавали 2н розчин HCl до досягнення pH=7. Суміш потім екстрагували за допомогою EtOAc двічі. Об'єднаний органічний шар сушили за допомогою MgSO₄ і упарювали. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E63 (40 мг, 0,107 ммоль, 37,7 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

PXMC: 374 [M+H]⁺. t_R=1,303 хв. (PXMC умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,19 (шир.с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,81-6,88 (м, 1H), 6,20 (дд, J=3,3, 1,8 Гц, 1H), 5,07-5,29 (м, 1H), 4,43 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,10 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,72-2,93 (м, 4H), 2,53-2,68 (м, 1H), 2,34 (кв., J=7,9 Гц, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,00-2,15 (м, 1H), 1,72-1,95 (м, 1H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 64

(S)-4-етоксі-N-(1-(2-(3-фторпіролідін-1-іл)етил)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E64)



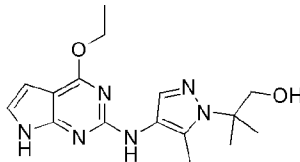
Розчин (S)-4-етоксі-N-(1-(2-(3-фторпіролідін-1-іл)етил)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7-тозил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну (який можна отримати відповідно до D82)(150 мг, 0,284 ммоль) і гідроксиду натрію (5,00 мл, 10,00 ммоль, 2н розчин у воді) в ізопропанолі (5 мл) перемішували протягом ночі при 60°C. Розчинник випаровували і додавали 2н розчин HCl до досягнення pH=7. Суміш потім екстрагували за допомогою EtOAc двічі. Об'єднаний органічний шар сушили за допомогою MgSO₄ і упарювали. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E63 (30 мг, 0,080 ммоль, 28,3 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

PXMC: 374 [M+H]⁺. t_R=1,299 хвилин.(PXMC умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,19 (шир.с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,77-6,94 (м, 1H), 6,20 (дд, J=3,1, 1,6 Гц, 1H), 5,04-5,33 (м, 1H), 4,43 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,10 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,73-2,92 (м, 4H), 2,53-2,69 (м, 1H), 2,27-2,39 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,00-2,17 (м, 1H), 1,74-1,96 (м, 1H), 1,35 (т, J=6,8 Гц, 3H).

Приклад 65

2-(4-((4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-1-ол (E65)



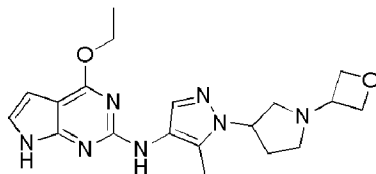
Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D1)(60 мг, 0,304 ммоль), 2-(4-аміно-5-метил-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-1-олу (який можна отримати відповідно до D87) (46,2 мг, 0,273 ммоль), хантphos (26,4 мг, 0,046 ммоль), K₂CO₃ (84 мг, 0,607 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (27,8 мг, 0,030 ммоль) в 2-бутанолі (2 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 1 години. Суміш фільтрували і концентрували. Неочищену речовину потім очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E65 (30 мг, 0,091 ммоль, 29,9 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

PXMC: 331 [M+H]⁺. t_R=1,16 хв. (PXMC умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 9,45 (шир.с, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,48-6,64 (м, 1H), 6,35 (дд, J=3,3, 2,0 Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,42-4,59 (м, 3H), 3,89 (шир.с, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,41-1,49 (м, 9H).

Приклад 66

5 4-етоксі-N-(5-метил-1-(1-(оксетан-3-іл)піролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E66)



10 Розчин 2-хлор-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідину (який можна отримати відповідно до D1)(180 мг, 0,911 ммоль), 5-метил-1-(1-(оксетан-3-іл)-піролідин-3-іл)-1H-піразол-4-аміну (182 мг, 0,820 ммоль)(який можна отримати відповідно до міжнародної заявки РСТ WO2012062783), хантфос (79 мг, 0,137 ммоль), Pd₂(dba)₃ (83 мг, 0,091 ммоль) і K₂CO₃ (252 мг, 1,822 ммоль) в 2-бутанолі (8 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 1 години. Суміш фільтрували і розчин концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E66 (45 мг, 0,113 ммоль, 12,37 % вихід) у вигляді білої

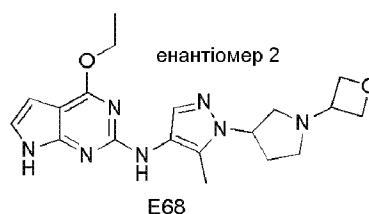
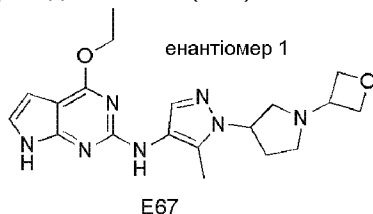
15 твердої речовини.
РХМС: 384 [M+H]⁺. t_R=1,08 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 9,75 (шир.с, 1H), 7,68 (с, 1H), 6,47 (шир.с, 1H), 6,23-6,34 (м, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,58-4,80 (м, 5H), 4,50 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,73 (quin, J=6,2 Гц, 1H), 3,00 (т, J=8,4 Гц, 1H), 2,78-2,92 (м, 1H), 2,64 (дкв., J=16,2, 8,1 Гц, 2H), 2,26-2,41 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,44 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 67 і 68

Енантіомер 1: 4-етоксі-N-(5-метил-1-(1-(оксетан-3-іл)-піролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-амін (E67)

25 Енантіомер 2: 4-етоксі-N-(5-метил-1-(1-(оксетан-3-іл)-піролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-амін (E68)



30 Вказані в заголовку сполуки E67 (30 мг, 0,078 ммоль, 25,8 % вихід) і E68 (30 мг, 0,078 ммоль, 25,8 % вихід) отримували у вигляді білої твердої речовини шляхом розділення сполуки E66 з використанням хіральної ВЕРХ (со-розчинник MeOH(0,1 % DEA); колонка AD-H (4,6×250 мм, 5 мкм); температура колонки 39,6; швидкість потоку CO₂ 2,55; швидкість потоку со-розчинника 0,45; со-розчинник % 15; зворотний тиск 120; загальний потік 3; PDA початкова довжина хвилі 214; PDA кінцева довжина хвилі 359).

E67: РХМС: 384 [M+H]⁺. t_R=1,08хв. (РХМС умова 2)

35 Хіральна ВЕРХ: t_R=4,08 хвилин. (Умови: Колонка AD-H (4,6×250 мм, 5 мкм); (со-розчинник MeOH) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 9,73 (шир.с, 1H), 7,68 (с, 1H), 6,48 (шир.с, 1H), 6,31 (шир.с, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,57-4,78 (м, 5H), 4,50 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,72 (quin, J=6,3 Гц, 1H), 2,99 (т, J=8,5 Гц, 1H), 2,87 (тд, J=8,1, 4,9 Гц, 1H), 2,54-2,73 (м, 2H), 2,25-2,42 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,44 (т, J=7,0 Гц, 3H).

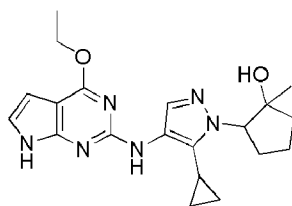
40 E68: РХМС: 384 [M+H]⁺. t_R=1,08 хв. (РХМС умова 2)

Хіральна ВЕРХ: t_R=5,96 хвилин. (Умови: Колонка AD-H (4,6×250 мм, 5 мкм); (со-розчинник MeOH) Абсолютну стереохімію не визначали.

45 ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 9,65 (шир.с, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,49 (шир.с, 1H), 6,31 (шир.с, 1H), 6,07 (с, 1H), 4,57-4,82 (м, 5H), 4,50 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,72 (quin, J=6,2 Гц, 1H), 3,00 (т, J=8,4 Гц, 1H), 2,87 (тд, J=8,2, 4,8 Гц, 1H), 2,53-2,72 (м, 2H), 2,28-2,40 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,44 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 69

Транс-2-(5-циклопропіл-4-((4-етоксі-7Н-піроло-[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-1Н-піразол-1-іл)-1-метилциклопентанол (Е69)



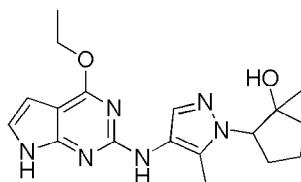
Розчин (±)-Транс-2-(5-циклопропіл-4-((4-етоксі-7Н-піроло-[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-1Н-піразол-1-іл)-1-метилциклопентанолу (який можна отримати відповідно до D92)(300 мг, 0,559 ммоль) і N, N-дибутил-N-пропілбутан-1-амінію (639 мг, 2,80 ммоль) у ТГФ (10 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш концентрували й очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки Е69 (150 мг, 0,377 ммоль, 67,4 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 383 [M+H]⁺. t_R=1,08хв. (РХМС умова 2)

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,17 (шир.с, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,34-7,48 (м, 1Н), 6,74-6,89 (м, 1Н), 6,18 (дд, J=3,3, 1,8 Гц, 1Н), 4,61-4,75 (м, 2Н), 4,37 (кв., J=6,9 Гц, 2Н), 2,09-2,31 (м, 2Н), 1,59-1,90 (м, 5Н), 1,30 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 0,75-0,88 (м, 6Н), 0,41-0,58 (м, 1Н).

Приклад 70

Транс-2-(4-((4-етоксі-7Н-піроло-[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1Н-піразол-1-іл)-1-метилциклопентанол (Е70)



Суміш (±)-Транс-2-(4-((4-етоксі-7Н-піроло-[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1Н-піразол-1-іл)-1-метилциклопентанолу (який можна отримати відповідно до D95) (400 мг, 0,783 ммоль) і N, N-дибутил-N-пропілбутан-1-амінію (895 мг, 3,92 ммоль) у ТГФ (10 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш концентрували й очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки Е70 (150 мг, 0,421 ммоль, 53,7 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

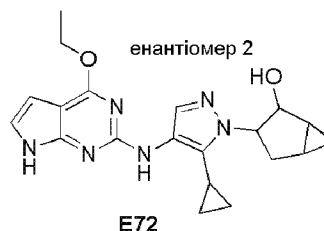
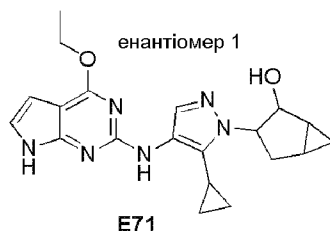
РХМС: 357 [M+H]⁺. t_R=1,150 хв. (РХМС умова 2)

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 10,77-11,42 (м, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 6,84 (шир.с, 1Н), 6,19 (шир.с, 1Н), 4,70 (с, 1Н), 4,27-4,46 (м, 3Н), 2,14-2,31 (м, 5Н), 1,79 (шир.с, 3Н), 1,63 (шир.с, 1Н), 1,32 (т, J=7,03 Гц, 3Н), 0,73 (с, 3Н).

Приклад 71 і 72

Енантіомер 1:3-(5-циклопропіл-4-((4-етоксі-7Н-піроло-[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-1Н-піразол-1-іл)біцикло-[3.1.0]-гексан-2-ол (Е71)

Енантіомер 2:3-(5-циклопропіл-4-((4-етоксі-7Н-піроло-[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-1Н-піразол-1-іл)біцикло-[3.1.0]-гексан-2-ол (Е72)



Розчин (±)-Транс-3-(5-циклопропіл-4-((4-етоксі-7Н-піроло-[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-1Н-піразол-1-іл)біцикло-[3.1.0]-гексан-2-олу (який можна отримати відповідно до D102)(30 мг, 0,056 ммоль) і TBAF (1М у ТГФ) (0,561 мл, 0,561 ммоль) у ТГФ (10 мл) перемішували при 60°C протягом 4 годин. Розчинник випаровували і залишок розчиняли в ЕА, промивали водою двічі. Органічний шар сушили і концентрували. Неочищену речовину очищали обернено-фазовою хроматографією на С18 (лужна фаза) з отриманням суміші, яку додатково очищали хіральною ВЕРХ (со-розчинник MeOH(0,1 %DEA); колонка IC (4,6×250 мм, 5 мкм); температура колонки

39,9; швидкість потоку CO₂ 2,1; швидкість потоку со-розчинника 0,9; со-розчинник % 30; зворотний тиск 120; загальний потік 3; PDA початкова довжина хвилі 214; PDA кінцева довжина хвилі 359), з отриманням вказаних у заголовку сполук E71 (4 мг, 10,51 мкмоль, 21,05 % вихід) і E72 (5 мг, 0,013 ммоль, 26,3 % вихід) у вигляді білих твердих речовин.

5 E71: PXMC: 381 [M+H]⁺. t_R=1,544 хв. (PXMC умова 2)

Хіральна ВЕРХ: t_R=3,22 хв. (Умови: Колонка IC (4,6×250 мм, 5 мкм); (со-розчинник MeOH) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 9,45 (шир.с, 1H), 7,79 (с, 1H), 6,62 (шир.с, 1H), 6,37 (шир.с, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,88-5,05 (м, 1H), 4,51 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,26-4,43 (м, 1H), 2,36-2,55 (м, 1H), 2,17 (дд, J=12,4, 7,7 Гц, 1H), 1,56-1,66 (м, 2H), 1,45 (т, J=7,2 Гц, 4H), 0,72-0,94 (м, 4H), 0,52-0,64 (м, 2H).

E72: PXMC: 381 [M+H]⁺. t_R=1,543 хв. (PXMC умова 2)

Хіральна ВЕРХ: t_R=3,97 хв. (Умови: Колонка IC (4,6×250 мм, 5 мкм); (со-розчинник MeOH) Абсолютну стереохімію не визначали.

15 ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 9,14-9,36 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 6,66 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,37 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,86-5,09 (м, 1H), 4,52 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,23-4,42 (м, 1H), 2,36-2,53 (м, 1H), 2,18 (дд, J=12,7, 7,7 Гц, 1H), 1,57-1,65 (м, 2H), 1,45 (т, J=7,0 Гц, 4H), 0,72-0,96 (м, 4H), 0,48-0,66 (м, 2H).

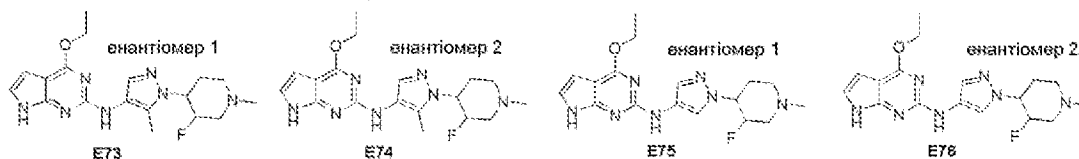
Приклад 73 і 74, E75 і E76

20 Енантіомер 1: транс-4-етоксі-N-(1-(3-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E73)

Енантіомер 2: транс-4-етоксі-N-(1-(3-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E74)

25 Енантіомер 1: транс-4-етоксі-N-(1-(3-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E75)

Енантіомер 2: транс-4-етоксі-N-(1-(3-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E76)



30 Розчин 3-фтор-1-метил-4-(5-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидину (який можна отримати відповідно до D109) (750 мг, 1,421 ммоль) і TBAF (1858 мг, 7,11 ммоль, 1M у ТГФ) у ТГФ (10,0 мл) перемішували при 80°C протягом 2 годин. Суміш гасили водним розчином NH₄Cl і екстрагували за допомогою DCM (20 мл ×3). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM:MeOH=20:1) з отриманням суміші (220 мг, 0,554 ммоль, 39,0 % вихід), яку

35 додатково очищали хіральною ВЕРХ (со-розчинник MeOH(0,1 %DEA); колонка OJ-H (4,6×250 мм, 5 мкм); температура колонки 40; швидкість потоку CO₂ 2,25; швидкість потоку со-розчинника 0,45; со-розчинник % 15; зворотний тиск 120; загальний потік 3; PDA початкова довжина хвилі 214; PDA кінцева довжина хвилі 359), з отриманням вказаних у заголовку сполук E73 (19,0 мг, 0,051 ммоль, 8,64 % вихід), E74 (13,6 мг, 0,036 ммоль, 6,18 % вихід), E75 (2,0 мг, 5,36 мкмоль, 0,909 % вихід) і E76 (1,0 мг, 2,68 мкмоль, 0,455 % вихід) у вигляді білих твердих речовин.

E73: PXMC: 374,2 [M+H]⁺. t_R=1,21хв. (PXMC умова 2)

Хіральна ВЕРХ: t_R=3,27 хвилин. (Умови: Колонка OJ-H (4,6×250 мм, 5 мкм); (со-розчинник MeOH) Абсолютну стереохімію не визначали.

45 ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 9,10 (шир.с, 1H), 7,77 (с, 1H), 6,54-6,74 (м, 1H), 6,35 (дд, J=3,4, 1,9 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,82-5,07 (м, 1H), 4,42-4,54 (м, J=7,2, 7,2, 7,2 Гц, 2H), 3,85-4,07 (м, 1H), 3,18-3,37 (м, 1H), 2,79-3,01 (м, 1H), 2,41-2,52 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,05-2,19 (м, 2H), 1,91 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 1,42 (т, J=7,0 Гц, 3H).

E74: PXMC: 374,2 [M+H]⁺. t_R=1,21хв. (PXMC умова 2)

50 Хіральна ВЕРХ: t_R=3,85 хв. (Умови: Колонка OJ-H (4,6×250 мм, 5 мкм); (со-розчинник MeOH) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,77 (с, 1H), 6,63 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,36 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,83-5,08 (м, 1H), 4,48 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,87-4,05 (м, 1H), 3,21-3,35 (м, 1H), 2,92 (д, J=9,8 Гц, 1H), 2,40-2,52 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,04-2,20 (м, 2H), 1,92 (дд, J=7,8, 5,3 Гц, 1H), 1,42 (т, J=7,0 Гц, 3H).

55 E75: PXMC: 360 [M+H]⁺. t_R=1,90 хв. (PXMC умова 2)

Хіральна ВЕРХ: $t_R=6,72$ хв. (Умови: Колонка OJ-H (4,6×250 мм, 5 мкм); (со-розчинник MeOH) Абсолютну стереохімію не визначали.

^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,65 (шир.с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,79 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,68 (шир.с, 1H), 6,41 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,73-5,00 (м, 1H), 4,45-4,58 (м, 2H), 4,01-4,16 (м, 1H), 3,19-3,36 (м, 1H), 2,81-3,00 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,11-2,32 (м, 4H), 1,42-1,50 (м, 3H).

E76: PXMC: 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,90$ хв. (PXMC умова 2)

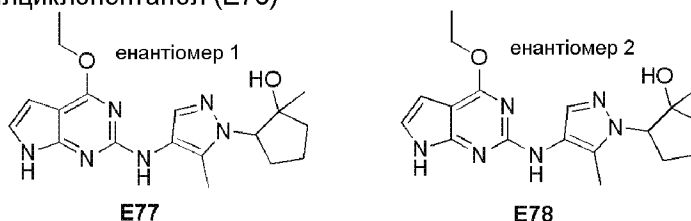
Хіральна ВЕРХ: $t_R=7,8$ хв. (Умови: Колонка OJ-H (4,6×250 мм, 5 мкм); (со-розчинник MeOH) Абсолютну стереохімію не визначали.

^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,52 (шир.с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,79 (дд, $J=3,3, 2,0$ Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,41 (дд, $J=3,3, 2,0$ Гц, 1H), 4,73-5,06 (м, 1H), 4,39-4,58 (м, 2H), 4,01-4,17 (м, 1H), 3,24-3,36 (м, 1H), 2,92 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,11-2,32 (м, 4H), 1,46 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Приклад 77 і 78

Енантіомер 1: транс-2-(4-((4-етоксі-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)-1-метилциклопентанол (E77)

Енантіомер 1: транс-2-(4-((4-етоксі-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)-1-метилциклопентанол (E78)



Вказані в заголовку сполуки E77 (63 мг, 0,177 ммоль, 43,4 % вихід) і E78 (66 мг, 0,185 ммоль, 45,5 % вихід) отримували шляхом розділення сполуки E70 з використанням хіральної ВЕРХ (со-розчинник MeOH (0,1 %DEA); колонка IC (4,6×250 мм, 5 мкм); температура колонки 40,2; швидкість потоку CO₂ 2,4; швидкість потоку со-розчинника 0,6; со-розчинник % 20; зворотний тиск 120; загальний потік 3; PDA початкова довжина хвилі 214; PDA кінцева довжина хвилі 359) у вигляді білих твердих речовин.

E77: PXMC: 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,149$ хв. (PXMC умова 2)

Хіральна ВЕРХ: $t_R=2,31$ хвилин. (Умови: Колонка IC (4,6×250 мм, 5 мкм); (со-розчинник MeOH) Абсолютну стереохімію не визначали.

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,16 (шир.с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,78-6,90 (м, 1H), 6,19 (дд, $J=3,3, 1,8$ Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,19-4,48 (м, 3H), 2,12-2,36 (м, 5H), 1,73-1,85 (м, 3H), 1,57-1,69 (м, 1H), 1,32 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,73 (с, 3H).

E78: PXMC: 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,153$ хв. (PXMC умова 2)

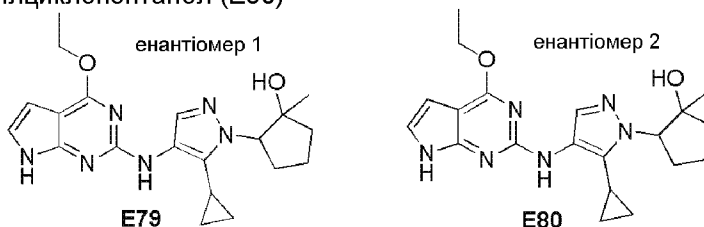
Хіральна ВЕРХ: $t_R=2,53$ хвилин. (Умови: Колонка IC (4,6×250 мм, 5 мкм); (со-розчинник MeOH) Абсолютну стереохімію не визначали.

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,16 (шир.с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,78-6,90 (м, 1H), 6,19 (дд, $J=3,3, 1,8$ Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,19-4,48 (м, 3H), 2,12-2,36 (м, 5H), 1,73-1,85 (м, 3H), 1,57-1,69 (м, 1H), 1,32 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,73 (с, 3H).

Приклад 79 і 80

Енантіомер 1: транс-2-(5-циклопропіл-4-((4-етоксі-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)-1-метилциклопентанол (E79)

Енантіомер 2: транс-2-(5-циклопропіл-4-((4-етоксі-7H-піроло-[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)-1-метилциклопентанол (E80)



Вказані в заголовку сполуки E79 (70 мг, 0,183 ммоль, 48,3 % вихід) і E80 (62 мг, 0,162 ммоль, 42,8 % вихід) отримували шляхом розділення сполуки E69 з використанням хіральної ВЕРХ (со-розчинник MeOH (0,1 %DEA); колонка IC (4,6×250 мм, 5 мкм); температура колонки 40,1; швидкість потоку CO₂ 2,4; швидкість потоку со-розчинника 0,6; со-розчинник % 20; зворотний

тиск 120; загальний потік 3; PDA початкова довжина хвилі 214; PDA кінцева довжина хвилі 359) у вигляді білих твердих речовин.

E79: РХМС: 383 [M+H]⁺. t_R=1,217 хв. (РХМС умова 2)

Хіральна ВЕРХ: t_R=2,19 хв. (Умови: Колонка IC (4,6×250 мм, 5 мкм); (со-розчинник MeOH)

5 Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,17 (шир.с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,69-7,03 (м, 1H), 6,18 (дд, J=3,2, 1,8 Гц, 1H), 4,63-4,72 (м, 2H), 4,37 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 2,06-2,34 (м, 2H), 1,58-1,92 (м, 5H), 1,30 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,75-0,90 (м, 5H), 0,46-0,57 (м, 1H).

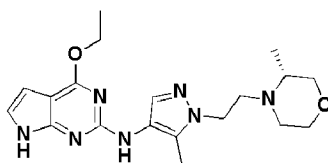
E80: РХМС: 383 [M+H]⁺. t_R=1,221 хв. (РХМС умова 2)

10 Хіральна ВЕРХ: t_R=2,42 хв. (Умови: Колонка IC (4,6×250 мм, 5 мкм); (со-розчинник MeOH) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 11,17 (шир.с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,75-6,92 (м, 1H), 6,18 (дд, J=3,2, 1,8 Гц, 1H), 4,55-4,77 (м, 2H), 4,37 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 2,07-2,33 (м, 2H), 1,57-1,91 (м, 5H), 1,30 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,73-0,89 (м, 6H), 0,42-0,59 (м, 1H).

15 Приклад 81

(R)-4-етоксі-N-(5-метил-1-(2-(3-метилморфоліно)етил)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло [2,3-d]піримідин-2-амін (E81)



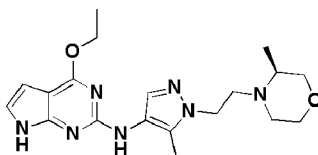
20 Розчин D1 (50 мг, 0,253 ммоль), D116 (68,1 мг, 0,304 ммоль), X-phos (12,6 мг, 0,025 ммоль), K₂CO₃ (105 мг, 0,759 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (11,58 мг, 0,013 ммоль) в 2-бутанолі (2 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 45 хвилин. Суміш фільтрували і концентрували. Неочищену речовину потім очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E81 (5,0 мг, 0,013 ммоль, 5,13 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

25 РХМС: 386 [M+H]⁺. t_R=1,18 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,79 (шир.с, 1H), 7,66 (с, 1H), 6,66-6,72 (м, 1H), 6,37 (дд, J=2,0, 3,2 Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,49 (кв., J=7,11 Гц, 2H), 4,10 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,78 (д, J=11,29 Гц, 1H), 3,56-3,70 (м, 2H), 3,20 (д, J=2,0 Гц, 2H), 2,58-2,77 (м, 2H), 2,38-2,52 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,44 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,93 (д, J=6,4 Гц, 3H).

30 Приклад 82

(S)-4-етоксі-N-(5-метил-1-(2-(3-метилморфоліно)етил)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло [2,3-d]піримідин-2-амін (E82)



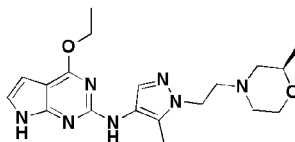
35 Розчин D1 (29 мг, 0,147 ммоль), D118 (39,5 мг, 0,176 ммоль), X-phos (7 мг, 0,015 ммоль), K₂CO₃ (60,8 мг, 0,440 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (6,72 мг, 7,34 мкмоль) в 2-бутанолі (2 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 45 хвилин. Суміш фільтрували і концентрували. Неочищену речовину потім очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E82 (5 мг, 0,013 ммоль, 8,84 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

40 РХМС: 386 [M+H]⁺. t_R=1,256 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄): δ 7,56 (с, 1H), 6,71 (д, J=3,51 Гц, 1H), 6,19 (д, J=3,51 Гц, 1H), 4,37 (кв., J=7,11 Гц, 2H), 4,08 (т, J=6,65 Гц, 2H), 3,66 (д, J=11,29 Гц, 1H), 3,43-3,58 (м, 2H), 2,97-3,10 (м, 2H), 2,67 (шир.с, 1H), 2,49-2,58 (м, 1H), 2,29-2,43 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,31 (т, J=7,15 Гц, 3H), 0,82 (д, J=6,27 Гц, 3H).

45 Приклад 83

(R)-4-етоксі-N-(5-метил-1-(2-(2-метилморфоліно)етил)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло [2,3-d]піримідин-2-амін (E83)



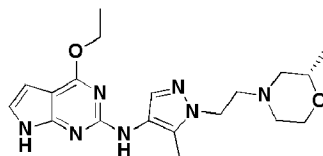
Розчин D1 (100 мг, 0,506 ммоль), D120 (136 мг, 0,607 ммоль), X-phos (24,12 мг, 0,051 ммоль), K_2CO_3 (210 мг, 1,518 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (23,17 мг, 0,025 ммоль) в 2-бутанолі (2 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 45 хвилин. Суміш фільтрували і концентрували. Неочищену речовину потім очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E83 (60,0 мг, 0,156 ммоль, 30,8 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 386 $[M+H]^+$. $t_R=1,25$ хв. (РХМС умова 2)

1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 9,88 (s, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,48 (м, 1H), 6,32 (м, 1H), 6,08 (м, 1H), 4,51 (дд, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,09 (т, $J=9,0$ Гц, 2H), 3,83 (м, 1H), 3,63 (м, 2H), 2,63 (м, 4H), 2,21 (с, 3H), 2,16 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,44 (т, $J=9,0$ Гц, 3H), 1,14 (д, $J=9,0$ Гц, 3H).

Приклад 84

(S)-4-етоксі-N-(5-метил-1-(2-(2-метилморфоліно)етил)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E84)



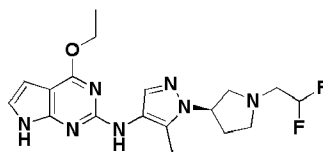
Розчин D1 (75мг, 0,380 ммоль), D122 (120 мг, 0,535 ммоль), X-phos (18,09 мг, 0,038 ммоль), K_2CO_3 (157 мг, 1,139 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (17,38 мг, 0,019 ммоль) в 2-бутанолі (2 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 45 хвилин. Суміш фільтрували і концентрували. Неочищену речовину потім очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E84 (13 мг, 0,034 ммоль, 8,89 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 386 $[M+H]^+$. $t_R=1,27$ хв. (РХМС умова 2)

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 11,20 (шир.с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,75-6,92 (м, 1H), 6,20 (дд, $J=1,88$, 3,39 Гц, 1H), 4,43 (кв., $J=7,03$ Гц, 2H), 4,10 (т, $J=6,78$ Гц, 2H), 3,65-3,79 (м, 1H), 3,40-3,52 (м, 2H), 2,66-2,81 (м, 2H), 2,62 (т, $J=6,78$ Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,97-2,09 (м, 1H), 1,75 (т, $J=10,54$ Гц, 1H), 1,35 (т, $J=7,03$ Гц, 3H), 1,03 (д, $J=6,27$ Гц, 3H).

Приклад 85

(R)-N-(1-(1-(2,2-дифторетил)піролідин-3-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E85)



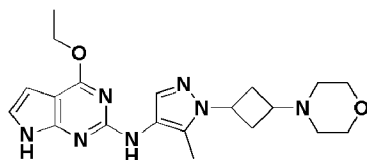
Розчин D1 (239 мг, 1,212 ммоль), D128 (186 мг, 0,808 ммоль), X-phos (7,70 мг, 0,016 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (22,19 мг, 0,024 ммоль) і K_2CO_3 (335 мг, 2,423 ммоль) в 2-бутанолі (12 мл) при перемішуванні в умовах мікрохвильового опромінення при 120°C протягом 1 години. Реакційну суміш потім фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою MDAР (основа) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E85 (75 мг, 0,192 ммоль, 23,72 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 392 $[M+H]^+$. $t_R=2,177$ хв. (РХМС умова 1)

1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,87 (шир.с, 1H), 7,75 (с, 1H), 6,62-6,73 (м, 1H), 6,39 (шир.с, 1H), 5,68-6,14 (м, 2H), 4,74-4,86 (м, 1H), 4,51 (кв., $J=6,85$ Гц, 2H), 3,20 (т, $J=8,44$ Гц, 1H), 2,84-3,06 (м, 5H), 2,30-2,46 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,46 (т, $J=7,09$ Гц, 3H).

Приклад 86

4-етоксі-N-(5-метил-1-(3-морфоліноциклобутил)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E86)



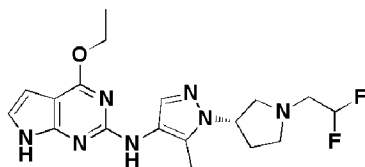
Розчин D131 (200 мг, 0,363 ммоль) і гідроксиду натрію (5,00 мл, 10,00 ммоль, 2М у воді) в ізопропанолі (5 мл) перемішували протягом ночі при 60°C. Суміш концентрували і додавали 2н розчин HCl до досягнення pH=7. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc і об'єднані органічні екстракти сушили над MgSO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E86 (46 мг, 0,116 ммоль, 31,9 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 398 [M+H]⁺. t_R=1,30 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,20 (шир.с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,51-7,69 (м, 1H), 6,78-6,91 (м, 1H), 6,20 (дд, J=1,76, 3,26 Гц, 1H), 4,38-4,59 (м, 3H), 3,59 (т, J=4,14 Гц, 4H), 2,53-2,62 (м, 1H), 2,43-2,48 (м, 2H), 2,24-2,39 (м, 6H), 2,14 (с, 3H), 1,36 (т, J=7,03 Гц, 3H)

Приклад 87

(S)-N-(1-(1-(2,2-дифторетил)піролідін-3-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E87)



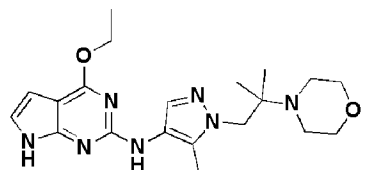
Розчин D1 (227 мг, 1,147 ммоль), D137 (176 мг, 0,764 ммоль), X-phos (7,29 мг, 0,015 ммоль), Pd₂(dba)₃ (21,00 мг, 0,023 ммоль) і K₂CO₃ (317 мг, 2,293 ммоль) в 2-бутанолі (12 мл) перемішували в умовах мікрохвильового опромінення при 120°C протягом 1 години. Реакційну суміш потім фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою MDAР (основа) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E87 (130 мг, 0,332 ммоль, 43,5 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС: 392 [M+H]⁺. t_R=2,019 хв. (РХМС умова 1)

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 9,19 (шир.с, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,60 (шир.с, 1H), 6,37 (шир.с, 1H), 5,71-6,12 (м, 2H), 4,78 (шир.с, 1H), 4,51 (кв., J=7,09 Гц, 2H), 3,17 (т, J=8,68 Гц, 1H), 2,79-3,04 (м, 5H), 2,28-2,43 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,46 (т, J=7,09 Гц, 3H).

Приклад 88

4-етоксі-N-(5-метил-1-(2-метил-2-морфолінопропил)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E88)



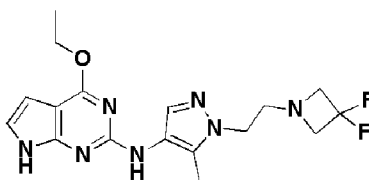
Розчин D1 (100 мг, 0,506 ммоль), D143 (145 мг, 0,607 ммоль), X-phos (18,09 мг, 0,038 ммоль), K₂CO₃ (210 мг, 1,518 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (24,12 мг, 0,051 ммоль) в 2-бутанолі (2 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 45 хвилин. Суміш фільтрували і концентрували. Неочищену речовину потім очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E88 (105 мг, 0,263 ммоль, 51,9 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 400 [M+H]⁺. t_R=1,28 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 11,20 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,86 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,21 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,42 (дд, J=9,0 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,57 (м, 4H), 2,58 (м, 4H), 2,19 (с, 3H), 1,34 (т, J=9,0 Гц, 3H), 0,97 (с, 6H).

Приклад 89

N-(1-(2-(3,3-дифторазетидин-1-іл)етил)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E89)



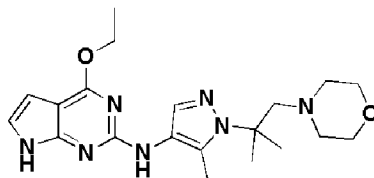
Розчин D1 (15 мг, 0,076 ммоль), D145 (19,70 мг, 0,091 ммоль), X-phos (3,62 мг, 7,59 мкмоль), K_2CO_3 (31,5 мг, 0,228 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (3,48 мг, 3,80 мкмоль) в 2-бутанолі (2 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 45 хвилин. Суміш фільтрували і концентрували. Неочищену речовину потім очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E89 (3 мг, 7,95 мкмоль, 10,47 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 378 $[M+H]^+$. $t_R=1,30$ хв. (РХМС умова 2)

1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4): δ 7,67 (с, 1H), 6,82 (д, $J=3,51$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J=3,51$ Гц, 1H), 4,47 (кв., $J=7,03$ Гц, 2H), 4,14 (т, $J=6,15$ Гц, 2H), 3,55 (т, $J=12,17$ Гц, 4H), 3,02 (т, $J=6,15$ Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,41 (т, $J=7,03$ Гц, 3H).

Приклад 90

4-етоксі-N-(5-метил-1-(2-метил-1-морфолінопропан-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E90)



Розчин D1 (50 мг, 0,253 ммоль), D151 (70 мг, 0,294 ммоль), X-phos (14,64 мг, 0,025 ммоль), K_2CO_3 (69,9 мг, 0,506 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (23,17 мг, 0,025 ммоль) в 2-бутанолі (1,5 мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 45 хвилин. Суміш фільтрували і концентрували. Неочищену речовину потім очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E90 (45 мг, 0,113 ммоль, 44,5 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

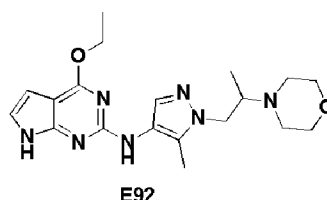
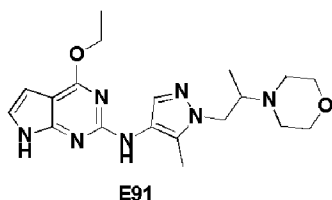
РХМС: 400 $[M+H]^+$. $t_R=1,75$ хв. (РХМС умова 2)

1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d): δ 7,63 (с, 1H), 6,56 (шир.с, 1H), 6,34 (дд, $J=2,01$, 3,26 Гц, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,48 (кв., $J=7,03$ Гц, 2H), 3,51-3,67 (м, 4H), 2,60 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,18-2,30 (м, 4H), 1,61 (с, 6H), 1,43 (т, $J=7,15$ Гц, 3H).

Приклад 91 і 92

Енантіомер 1: 4-етоксі-N-(5-метил-1-(2-метил-1-морфолінопропан-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E91)

Енантіомер 2: 4-етоксі-N-(5-метил-1-(2-метил-1-морфолінопропан-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E92)



Суміш D158 (180мг, 0,334 ммоль) і TBAF (381 мг, 1,668 ммоль) у ТГФ (10 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш концентрували й очищали препаративною ВЕРХ і додатково очищали хіральною ВЕРХ з отриманням вказаних у заголовку сполук E91 (21 мг, 0,054 ммоль, 14,48 % вихід) і E92 (16 мг, 0,042 ммоль, 11,03 % вихід) у вигляді білих твердих речовин.

E91: РХМС: 386 $[M+H]^+$. $t_R=1,270$ хв. (РХМС умова 2)

Хіральна ВЕРХ: $t_R=5,56$ хв. (Умови: колонка OZ-H (4,6×250 мм, 5 мкм); со-розчинник MeOH (0,1 %DEA)) Абсолютну стереохімію не визначали.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 11,19 (шир.с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,75-6,96 (м, 1H), 6,20 (дд, $J=1,76$, 3,26 Гц, 1H), 4,42 (кв., $J=7,03$ Гц, 2H), 4,14 (дд, $J=5,90$, 13,93 Гц, 1H), 3,84 (дд,

J=7,91, 13,93 Гц, 1H), 3,54 (т, J=4,39 Гц, 4H), 2,93-3,03 (м, 1H), 2,53-2,60 (м, 2H), 2,41-2,48 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,34 (т, J=7,03 Гц, 3H), 0,89 (д, J=6,78 Гц, 1H).

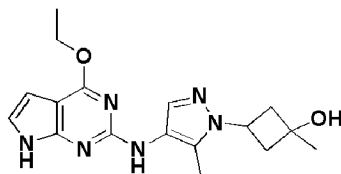
E92: РХМС: 386 [M+H]⁺. t_R=1,277 хв. (РХМС умова 2)

Хіральна ВЕРХ: t_R=7,55 хв. (Умови: колонка OZ-H (4,6×250 мм, 5 мкм); со-розчинник MeOH (0,1 %DEA)) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,19 (шир.с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,80-6,90 (м, 1H), 6,20 (дд, J=1,76, 3,26 Гц, 1H), 4,42 (кв., J=6,86 Гц, 2H), 4,14 (дд, J=6,02, 13,80 Гц, 1H), 3,84 (дд, J=7,91, 13,93 Гц, 1H), 3,55 (т, J=4,39 Гц, 4H), 2,99 (кв., J=6,61 Гц, 1H), 2,54-2,61 (м, 2H), 2,42-2,48 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,34 (т, J=7,03 Гц, 3H), 0,89 (д, J=6,78 Гц, 3H)

Приклад 93

3-(4-((4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)-1-метилциклобутанол (E93)



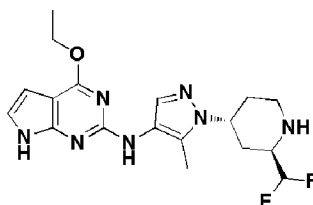
Суміш D168 (300 мг, 0,604 ммоль) і TBAF (790 мг, 3,02 ммоль) у ТГФ (10 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш концентрували й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM:CH₃OH=20:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E93 (64,0 мг, 0,182 ммоль, 30,2 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 343 [M+H]⁺. t_R=1,07 хв. (РХМС умова 2)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 11,17 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,84 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,18 (д, J=4,5 Гц, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,43 (дд, J=9,6 Гц, 2H), 4,35 (дд, J=10,0 Гц, 1H), 2,56 (м, 2H), 2,37 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,34 (м, 6H).

Приклад 94

N-(1-((2R, 4R)-2-(дифторметил)піперидин-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E94)



25

Розчин D1 (51,5 мг, 0,261 ммоль), D176 (40 мг, 0,174 ммоль), X-phos (1,656 мг, 3,47 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (4,77 мг, 5,21 мкмоль) і K₂CO₃ (72,0 мг, 0,521 ммоль) в 2-бутанолі (12 мл) перемішували в умовах мікрохвильового опромінення при 120°C протягом 2 годин. Реакційну суміш потім фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою MDAP (основа) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E94 (17 мг, 0,043 ммоль, 25,00 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

30

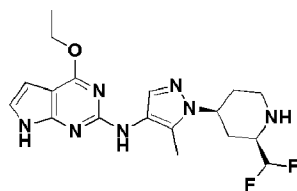
РХМС: 392 [M+H]⁺. t_R=2,030 хв. (РХМС умова 1)

¹H ЯМР (600 МГц, МЕТАНОЛ-d₄): δ 7,64 (с, 1H), 6,83 (д, J=3,30 Гц, 1H), 6,31 (д, J=3,67 Гц, 1H), 5,89-6,15 (м, 1H), 4,63 (кв.д, J=3,97, 7,89 Гц, 1H), 4,50 (кв., J=7,21 Гц, 2H), 3,61 (дт, J=5,32, 14,21 Гц, 1H), 3,17-3,24 (м, 1H), 3,02 (ддд, J=3,48, 8,34, 12,38 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,20 (ддд, J=4,95, 8,16, 13,66 Гц, 1H), 1,95-2,11 (м, 3H), 1,43 (т, J=7,15 Гц, 3H).

35

Приклад 95

N-(1-((2R, 4S)-2-(дифторметил)піперидин-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E95)



40

Розчин D1 (57,7 мг, 0,292 ммоль), D178 (56 мг, 0,243 ммоль), X-phos (2,319 мг, 4,86 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (6,68 мг, 7,30 мкмоль) і K₂CO₃ (101 мг, 0,730 ммоль) в 2-бутанолі (12 мл)

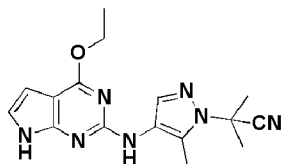
перемішували в умовах мікрохвильового опромінення при 120°C протягом 2 годин. Реакційну суміш потім фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою MDAP (основа) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E95 (51 мг, 0,127 ммоль, 52,1 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

5 PXMC: 392 [M+H]⁺. t_R=1,895 хв. (PXMC умова 1)

¹H ЯМР (600 МГц, МЕТАНОЛ-d₄): δ 7,60-7,72 (м, 1H), 6,83 (д, J=3,30 Гц, 1H), 6,31 (д, J=3,30 Гц, 1H), 5,70-5,94 (м, 1H), 4,50 (кв., J=7,21 Гц, 2H), 4,34-4,44 (м, 1H), 3,30 (д, J=13,20 Гц, 1H), 3,16-3,26 (м, 1H), 2,89 (шир.с, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,92-2,13 (м, 4H), 1,43 (т, J=7,15 Гц, 3H).

Приклад 96

10 2-(4-((4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-5-метил-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропаннітрил (E96)



Розчин D183 (510 мг, 1,49 ммоль) в POCl₃ (50 мл) перемішували при 90°C протягом 1 години. POCl₃ видаляли випаровуванням і суміш додавали в крижану воду (100 мл). Додавали насичений розчин Na₂CO₃ до досягнення pH=8 і органічний шар екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл ×3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали на колонці C18 (ACN/H₂O:45/55) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E96 (380 мг, 78 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

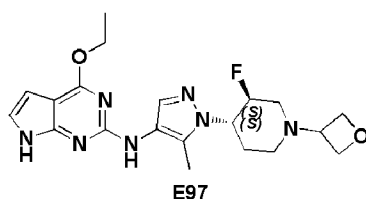
20 PXMC: 326 [M+H]⁺. t_R=3,836 хв. (PXMC умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 11,23 (шир.с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,86-6,89 (м, 1H), 6,21-6,23 (м, 1H), 4,42 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,94 (с, 6H), 1,34 (т, J=7,2 Гц, 3H).

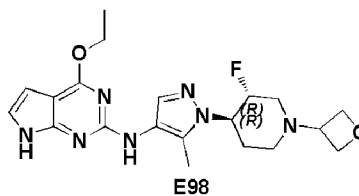
Приклад 97 і 98

25 4-етоксі-N-(1-((3S, 4S)-3-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E97)

4-етоксі-N-(1-((3R, 4R)-3-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E98)



E97



E98

Розчин D1 (390 мг, 1,98 ммоль), D185 (420 мг, 1,65 ммоль), X-phos (157 мг, 0,33 ммоль), Pd₂(dba)₃ (144 мг, 0,16 ммоль) і K₂CO₃ (683 мг, 4,95 ммоль) у діоксані (20 мл) перемішували протягом ночі при 100°C в атмосфері N₂. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM:MeOH=40:1) з отриманням рацемату (320 мг, 49 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, який потім розділяли хіральною ВЕРХ та очищали препаративно ВЕРХ [Waters xbridge™ C18, 5 мкм, 19×150 мм; Рухома фаза: H₂O (0,1 % NH₄HCO₃)/MeCN:MeCN від 10 % до 95 %, 15 мл/хв, T=6 хв] з отриманням вказаних у заголовку сполук E97 і E98.

E97: PXMC: 416 [M+H]⁺. t_R=3,50 хв. (PXMC умова 3)

Хіральна ВЕРХ: t_R=6,688 хв. (Chiralpak OD-H 5 мкм 4,6×250мм, Hex:EtOH:DEA=70:30:0,2, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, 230 нм, T=30°C)

40 ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 11,20 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,03-4,77 (м, 1H), 4,58-4,55 (м, 2H), 4,50-4,40 (м, 4H), 4,30-4,24 (м, 1H), 3,59-3,55 (м, 1H), 3,20-3,15 (м, 1H), 2,78-2,75 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,12-2,04 (м, 3H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,35 (т, J=6,6 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆): δ -186,1.

45 E98: PXMC: 416 [M+H]⁺. t_R=2,98 хв. (PXMC умова 3)

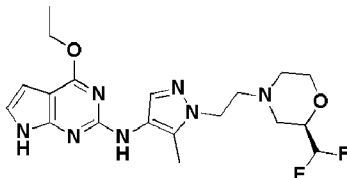
Хіральна ВЕРХ: t_R=5,96 хв. (Chiralpak OD-H 5 мкм 4,6×250мм, Hex:EtOH:DEA=70:30:0,2, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, 230 нм, T=30°C)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 11,20 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,03-4,77 (м, 1H), 4,58-4,55 (м, 2H), 4,50-4,40 (м, 4H), 4,30-4,24 (м, 1H), 3,59-3,55 (м, 1H), 3,20-3,15 (м, 1H), 2,78-2,75 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,12-2,04 (м, 3H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,35 (т, J=6,6 Гц, 3H).

5 ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆): δ -186,1.

Приклад 99

(R)-N-(1-(2-(2-(дифторметил)морфоліно)етил)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E99)



10 До розчину D199 (125 мг, 0,217 ммоль) в H₂O (2 мл), діоксані (3 мл) і EtOH (5 мл) додавали Cs₂CO₃ (847 мг, 2,60 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 105°C і перемішували протягом 16 годин. Суміш концентрували у вакуумі. До залишку додавали воду (50 мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл ×3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали на колонці C18 (ACN/H₂O=40-60 %) і додатково очищали хіральною ВЕРХ (умови хірального розділення: Chiralpak IC 5 мкм 4,6×250мм, Нех:EtOH=80:20, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, 230 нм, T=30°C. Rt=9,195 хв) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E100 (13 мг, 85 % ен, вихід 14 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

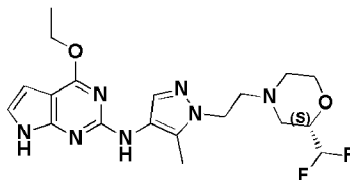
РХМС: 422 [M+H]⁺. t_R=3,278 хв. (РХМС умова 3)

20 ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 7,66 (с, 1H), 6,81 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,29 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,76 (тд, J=55,5, 4,2 Гц, 1H), 4,47 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,22 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,89 (д, J=10,5 Гц, 1H), 3,59-3,76 (м, 2H), 2,69-2,87 (м, 4H), 2,22-2,32 (м, 4H), 2,19 (т, J=10,5 Гц, 1H), 1,41 (т, J=7,2 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (376МГц, CD₃OD): δ -130,1 (д, J=295 Гц, 1F); -132,7 (д, J=295 Гц, 1F).

25 Приклад 100

(S)-N-(1-(2-(2-(дифторметил)морфоліно)етил)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E100)



30 До розчину D192 (150 мг, 0,260 ммоль) в H₂O (2 мл), діоксані (3 мл) і EtOH (5 мл) додавали Cs₂CO₃ (1,00 г, 3,07 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 105°C і перемішували протягом ночі. Суміш концентрували і залишок виливали в 15 мл води, екстрагували за допомогою EtOAc (10 мл ×2). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ (SunFire C18 5 мкм 19×15мм, 15-70 % В, А:Н₂O (0,1 % NH₄HCO₃), В: ACN, УФ 214 нм, швидкість потоку 15 мл/хв, RT:80 хв) і хіральною ВЕРХ (умови хірального розділення: Chiralpak IC 5 мкм 4,6×250 нм, Нех:EtOH=80:20, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, 230 нм, T=30°C. Rt=8,417 хв) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E100 у вигляді жовтої твердої речовини (15 мг, 98,7 % ен, вихід 14 %).

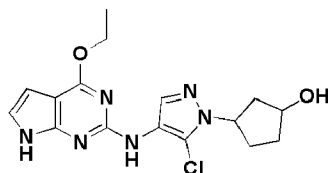
РХМС: 422 [M+H]⁺. t_R=3,332 хв. (РХМС умова 3)

40 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,66 (с, 1H), 6,80 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,29 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,77 (тд, J=54,8, 3,0 Гц, 1H), 4,47 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,22 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,89 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,60-3,72 (м, 2H), 2,78-2,86 (м, 3H), 2,71 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,21-2,31 (м, 4H), 2,18 (т, J=10,8 Гц, 1H), 1,41 (т, J=7,2 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (376МГц, CD₃OD): δ -130,1 (д, J=295 Гц, 1F); -132,7 (д, J=295 Гц, 1F).

Приклад 101

45 (±)-транс-3-(5-хлор-4-((4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-1H-піразол-1-іл)циклопентанол (E101)



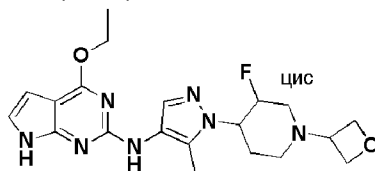
Розчин D200 (320 мг, 0,745 ммоль), D1 (177 мг, 0,894 ммоль), X-phos (7,10 мг, 0,015 ммоль), K_2CO_3 (618 мг, 4,47 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (20,46 мг, 0,022 ммоль) в 2-бутанолі (10 мл) перемішували в умовах мікрохвильового опромінення протягом 120 хвилин. Розчинник випаровували і неочищену речовину безпосередньо очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:0-0:1) і потім додатково очищали за допомогою MDAP (лужна фаза, 30~70 % CH_3CN у воді) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E101 (75 мг, 0,207 ммоль, 27,8 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС: 363 $[M+H]^+$. $t_R=2,529$ хв. (РХМС умова 1)

1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,75 (шир.с, 1H), 8,15 (с, 1H), 6,79 (шир.с, 1H), 6,44 (шир.с, 1H), 6,31 (с, 1H), 5,08 (кв., $J=7,27$ Гц, 1H), 4,65 (шир.с, 1H), 4,56 (кв., $J=7,09$ Гц, 2H), 2,31-2,48 (м, 2H), 2,21-2,30 (м, 1H), 2,12-2,20 (м, 1H), 1,99-2,11 (м, 1H), 1,76 (д, $J=6,36$ Гц, 1H), 1,48 (т, $J=6,97$ Гц, 3H).

Приклад 102

Енантіомер 1: цис-4-етоксі-N-(1-(3-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E102)



Розчин D1 (128 мг, 0,648 ммоль), D207 (150 мг, 0,590 ммоль), X-phos (60 мг, 0,11 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (53 мг, 0,058 ммоль), K_2CO_3 (244 мг, 1,77 ммоль) у діоксані (10 мл) перемішували при 110°C в атмосфері N_2 протягом 8 годин. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на C18 (20-50 % ACN у воді) і додатково очищали препаративною ВЕРХ (Устаткування: Колонка: Boston C18, 5 мкм, 21×150 мм; Рухома фаза: H_2O (0,1 % NH_4HCO_3)/MeCN: MeCN від 20 % до 70 %, 20 мл/хв, $T=15$ хв, $t_R=7,2$ хв) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E102 (30 мг, 100 % ен) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

РХМС: 416 $[M+H]^+$. $t_R=3,29$ хв. (РХМС умова 3)

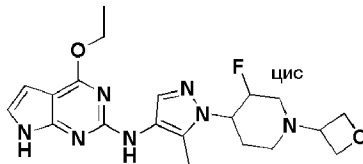
Хіральна ВЕРХ: $t_R=6,73$ хв. (Умови хірального розділення: OD-H; 5 мкм 4,6×250 мм, Hex:EtOH:DEA=70:30:0,2, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, 230 нм, $T=30$ °C.) Абсолютну стереохімію не визначали.

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$): δ 11,20 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,85 (м, 1H), 6,20 (м, 1H), 4,89-4,77 (м, 1H), 4,57-4,36 (м, 7H), 3,57-3,52 (м, 1H), 2,99-2,89 (м, 2H), 2,67-2,58 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,35-2,07 (м, 2H), 1,82-1,78 (м, 1H), 1,35 (т, $J=6,6$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, $DMSO-d_6$): δ -198,1.

Приклад 103

Енантіомер 2: цис-4-етоксі-N-(1-(3-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E103)



Розчин D1 (119 мг, 0,602 ммоль), D208 (140 мг, 0,550 ммоль), X-phos (52 мг, 0,10 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (50 мг, 0,05 ммоль) і K_2CO_3 (227 мг, 1,65 ммоль) у діоксані (10 мл) перемішували при 110°C в атмосфері N_2 протягом 8 годин. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на C18 (20-50 % ACN у воді) і додатково очищали препаративною ВЕРХ (Устаткування: Колонка: Boston C18, 5 мкм, 21×150 мм; Рухома фаза: H_2O (0,1 % NH_4HCO_3)/MeCN: MeCN від 20 % до 70 %, 20 мл/хв, $T=15$ хв, $t_R=7,2$ хв) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E103 (20 мг, 11,5 % вихід, 100 % ен) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

РХМС: 416 [M+H]⁺. t_R=3,29 хв. (РХМС умова 3)

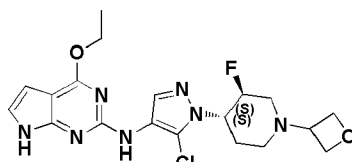
Хіральна ВЕРХ: t_R=7,61 хв. (Умови хірального розділення: OD-H 5 мкм; 4,6×250 нм, Hex:EtOH:DEA=70:30:0,2, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, 230 нм, T=30°C) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 11,20 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,85 (м, 1H), 6,20 (м, 1H), 4,89-4,77 (м, 1H), 4,57-4,36 (м, 7H), 3,57-3,52 (м, 1H), 2,99-2,89 (м, 2H), 2,67-2,58 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,35-2,07 (м, 2H), 1,82-1,78 (м, 1H), 1,35 (т, J=6,6 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆): δ -198.

Приклад 104

N-(5-хлор-1-((3S, 4S)-3-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етокси-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E104)



Суміш D1 (181 мг, 0,92 ммоль), D213 (210 мг, 0,76 ммоль), X-phos (71 мг, 0,15 ммоль), Pd₂(dba)₃ (70 мг, 0,07 ммоль) і K₂CO₃ (314 мг, 2,28 ммоль) у діоксані (20 мл) перемішували при 110°C в атмосфері N₂ протягом 8 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували і неочищену речовину очищали флеш-хроматографією на C18 (20-50 % ацетонітрилу у воді) з отриманням неочищеного продукту (100 мг, 30 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку додатково очищали препаративною ВЕРХ [Welch ХВ C18 5 мкм 21,2×150 мм, 10-70 % ацетонітрилу в H₂O, УФ: 214 нм, Швидкість потоку: 20 мл/хв, t_R=10,8 хв], з отриманням вказаної в заголовку сполуки E104 (60 мг, 99,7 % ен) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 436 [M+H]⁺. t_R=3,85 хв. (РХМС умова 3)

Хіральна ВЕРХ: t_R=8,92 хв. (ID, CO₂: МЕОН=70:30, швидкість потоку: CO₂ Швидкість потоку: 2,1, Со-розчинник: 0,899, зворотний тиск: 100, T=39,9°C) Абсолютну стереохімію не визначали.

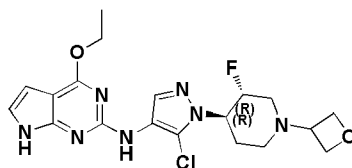
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,31 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 6,90 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,23 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,00-4,86 (м, 1H), 4,58-4,54 (м, 2H), 4,51-4,39 (м, 5H), 3,60-3,57 (м, 1H), 3,21-3,18 (м, 1H), 2,79-2,77 (м, 1H), 2,16-2,07 (м, 3H), 1,96-1,94 (м, 1H), 1,35 (т, J=6,8 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆): δ -186,6.

E104 [α]_D = -6,63° (Концентрація=1,660 г/100 мл, CHCl₃, T: 20,2°C)

Приклад 105

N-(5-хлор-1-((3R, 4R)-3-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етокси-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E105)



Суміш D1 (258 мг, 1,31 ммоль), D218 (300 мг, 1,09 ммоль), X-phos (99 мг, 0,21 ммоль), Pd₂(dba)₃ (90 мг, 0,10 ммоль) і K₂CO₃ (451 мг, 3,27 ммоль) у діоксані (30 мл) перемішували протягом ночі при 110°C в атмосфері N₂. Суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували і неочищену речовину очищали флеш-хроматографією на C18 (20-50 % ацетонітрилу у воді) з отриманням неочищеного продукту (200 мг, 50 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку додатково очищали препаративною ВЕРХ [Welch ХВ C18 5 мкм 21,2×150 мм, 10-70 % ацетонітрилу в H₂O, УФ:214 нм, швидкість потоку: 20 мл/хв, t_R=11,0 хв] з отриманням вказаної в заголовку сполуки E105 у вигляді білої твердої речовини (100 мг, 99,5 % ен).

РХМС: 436 [M+H]⁺. t_R=3,85 хв. (РХМС умова 3)

Хіральна ВЕРХ: t_R=6,87 хв. (ID, CO₂: МЕОН=70:30, швидкість потоку: швидкість потоку CO₂: 2,1, со-розчинник: 0,899, зворотний тиск: 100, T=39,9°C) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,31 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 6,90 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,23 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,00-4,86 (м, 1H), 4,58-4,55 (м, 2H), 4,51-4,41 (м, 5H), 3,61-3,57 (м, 1H), 3,23-3,17 (м, 1H), 2,79-2,77 (м, 1H), 2,16-2,09 (м, 3H), 1,97-1,94 (м, 1H), 1,34 (т, J=6,8 Гц, 3H).

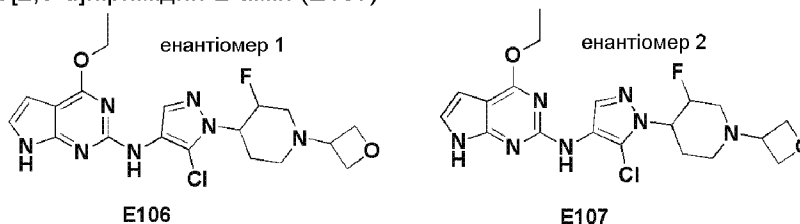
¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆): δ -186,6;

$[\alpha]_D^{20} = +6,02^\circ$ (Концентрація=1,629 г/100 мл, CHCl_3 , T: 20,3°C)

Приклад 106 і 107

Енантіомер 1: цис-N-(5-хлор-1-(3-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E106)

Енантіомер 2: цис-N-(5-хлор-1-(3-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E107)



Суміш D1 (345 мг, 1,75 ммоль), D221 (400 мг, 1,46 ммоль), X-phos (139 мг, 0,29 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (132 мг, 0,14 ммоль) і K_2CO_3 (604 мг, 4,38 ммоль) у діоксані (30 мл) перемішували протягом ночі при 105°C в атмосфері N_2 . Суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували і неочищену речовину очищали флеш-хроматографією на C18 (20-50 % ацетонітрилу у воді) з отриманням вказаного в заголовку продукту (150 мг, 24 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку потім розділяли за допомогою SFC, з отриманням вказаних у заголовку сполук E106 (40 мг, $t_R=5,5$ хв, 100 % ен) і E107 (40 мг, $t_R=6,5$ хв, 99 % ен)

E106: PXMC: 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3,61$ хв. (PXMC умова 3)

Хіральна ВЕРХ: $t_R=5,5$ хв. (Chiralpak OD-H 5 мкм 250 мм $\times$ 4,6 мм, $\text{CO}_2:\text{MeOH}$ (0,2 % DEA)=70:30, швидкість потоку: CO_2 швидкість потоку: 2,1, со-розчинник: 0,899, зворотний тиск: 100, T=39,9°C. Час=10 хв.) Абсолютну стереохімію не визначали.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,30 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 6,90 (т, J=2,8 Гц, 1H), 6,23 (дд, J=3,2, 1,6 Гц, 1H), 4,95-4,83 (м, 1H), 4,61-4,40 (м, 7H), 3,58-3,52 (м, 1H), 3,04-2,90 (м, 2H), 2,67-2,57 (м, 1H), 2,38-2,18 (м, 2H), 1,90-1,87 (м, 1H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ -198,6.

E107: PXMC: 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3,615$ хв. (PXMC умова 3)

Хіральна ВЕРХ: $t_R=6,5$ хв. (Chiralpak OD-H 5 мкм 250 мм $\times$ 4,6 мм, $\text{CO}_2:\text{MeOH}$ (0,2 % DEA)=70:30, швидкість потоку: швидкість потоку CO_2 : 2,1, со-розчинник: 0,899, зворотний тиск: 100, T=39,9°C. Час=10 хв.) Абсолютну стереохімію не визначали.

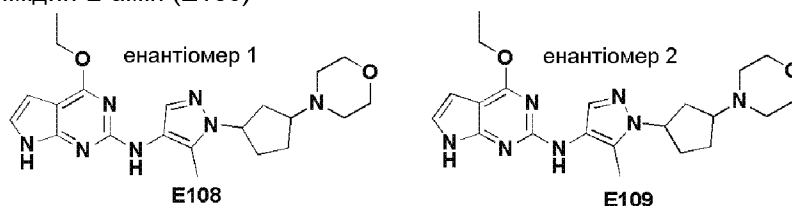
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,30 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 6,90 (т, J=2,8 Гц, 1H), 6,23 (дд, J=3,2, 1,6 Гц, 1H), 4,95-4,83 (м, 1H), 4,61-4,40 (м, 7H), 3,58-3,52 (м, 1H), 3,04-2,90 (м, 2H), 2,67-2,58 (м, 1H), 2,38-2,16 (м, 2H), 1,90-1,87 (м, 1H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ -198,6.

Приклад 108 і 109

Енантіомер 1: (транс)-4-етоксі-N-(5-метил-1-(3-морфоліноциклопентил)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E108)

Енантіомер 2: (транс)-4-етоксі-N-(5-метил-1-(3-морфоліноциклопентил)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E109)



Розчин D224 (279 мг, 1,12 ммоль), D1 (242 мг, 1,23 ммоль), X-phos (107 мг, 0,224 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (101 мг, 0,113 ммоль) і K_2CO_3 (464 мг, 3,36 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) перемішували протягом ночі при 105°C в атмосфері N_2 . Суміш фільтрували і розбавляли за допомогою DCM (50 мл), промивали водою (50 мл), насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (PE:EA=1:1) з отриманням рацемату (243 мг) у вигляді коричневого масла, який розділяли хіральною ВЕРХ і на C18 колонці ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}=30:70$) з отриманням вказаних у заголовку сполук E108 ($t_R=5,753$ хв, 30 мг, 95,9 % ен) і E109 ($t_R=7,195$ хв, 26 мг, 99,7 % ен).

E108: PXMC: 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=2,970$ хв. (PXMC умова 3)

Хіральна ВЕРХ: $t_R=5,573$ хв. (IC 5 мкм $4,6 \times 250$ мм; об'єм проби, що вводиться: 8 мкл; рухома фаза: Нех:EtOH:DEA=50:50:0,2, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, 254 нм, $T=30^\circ\text{C}$) Абсолютну стереохімію не визначали.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 11,15 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,84-6,82 (м, 1H), 6,18-6,17 (м, 1H), 4,70 (шир.с, 1H), 4,41 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 3,58-3,56 (м, 4H), 2,85-2,79 (м, 1H), 2,38 (шир.с, 4H), 2,15-1,92 (м, 8H), 1,47-1,40 (м, 1H), 1,33 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

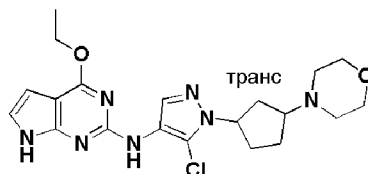
E109: РХМС: 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3,510$ хв. (РХМС умова 3)

Хіральна ВЕРХ: $t_R=7,195$ хв. (IC 5 мкм $4,6 \times 250$ мм; об'єм проби, що вводиться: 8 мкл; рухома фаза: Нех:EtOH:DEA=50:50:0,2, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, 254 нм, $T=30^\circ\text{C}$) Абсолютну стереохімію не визначали.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 11,15 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,84-6,82 (м, 1H), 6,18-6,17 (м, 1H), 4,70 (шир.с, 1H), 4,41 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 3,58-3,56 (м, 4H), 2,85-2,79 (м, 1H), 2,38 (шир.с, 4H), 2,15-1,92 (м, 8H), 1,47-1,40 (м, 1H), 1,33 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

Приклад 110

Енантіомер 1: (транс)-N-(5-хлор-1-(3-морфоліноциклопентил)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E110)



До розчину D230 (181 мг, 0,67 ммоль), D1 (198 мг, 1,01 ммоль), X-phos (64 мг, 0,134 ммоль) і K_2CO_3 (290 мг, 2,11 ммоль) у діоксані (30 мл) додавали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (62 мг, 0,067 ммоль) в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 100°C . Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ТСХ (елюент: EtOAc) і препаративною ВЕРХ, з отриманням вказаної в заголовку сполуки E110 (23 мг, 10 % вихід, 97,5 % ен) у вигляді білої твердої речовини.

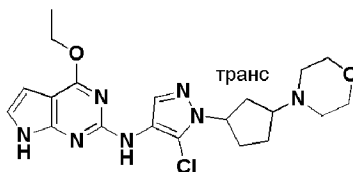
РХМС: 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3,936$ хв. (РХМС умова 3)

Хіральна ВЕРХ: $t_R=11,753$ хв. (IF 5 мкм, $4,6 \times 250$ мм, фаза: Нех:EtOH=60:40, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, довжина хвилі: 230 нм, $T=30^\circ\text{C}$) Абсолютну стереохімію не визначали.

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d): δ 8,59 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 6,78 (дд, $J=3,3$, 2,1 Гц, 1H), 6,42 (дд, $J=3,3$, 2,1 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,94-4,85 (м, 1H), 4,53 (кв., $J=6,9$ Гц, 2H), 3,74 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,03-2,92 (м, 1H), 2,59-2,46 (м, 4H), 2,31-2,14 (м, 4H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,60-1,53 (м, 1H), 1,45 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

Приклад 111

Енантіомер 2: (транс)-N-(5-хлор-1-(3-морфоліноциклопентил)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E111)



До розчину D231 (162 мг, 0,60 ммоль), D1 (178 мг, 0,90 ммоль), X-phos (58 мг, 0,12 ммоль) і K_2CO_3 (250 мг, 1,80 ммоль) у діоксані (30 мл) додавали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55 мг, 0,060 ммоль) в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 100°C . Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ТСХ (EtOAc) і препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E111 (62 мг, 20 % вихід, 100 % ен) у вигляді білої твердої речовини.

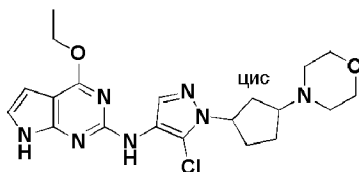
РХМС: 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3,401$ хв. (РХМС умова 3)

Хіральна ВЕРХ: $t_R=8,594$ хв. (IF 5 мкм, $4,6 \times 250$ мм, фаза: Нех:EtOH=60:40, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, довжина хвилі: 230 нм, $T=30^\circ\text{C}$) Абсолютну стереохімію не визначали.

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d): δ 8,85 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 6,75 (дд, $J=3,3$, 2,1 Гц, 1H), 6,40 (дд, $J=3,3$, 2,1 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,93-4,84 (м, 1H), 4,53 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 3,73 (т, $J=4,5$ Гц, 1H), 3,01-2,91 (м, 1H), 2,58-2,45 (м, 4H), 2,29-2,11 (м, 4H), 2,06-1,95 (м, 1H), 1,62-1,51 (м, 1H), 1,45 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Приклад 112

(цис)-N-(5-хлор-1-(3-морфоліноциклопентил)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E112)



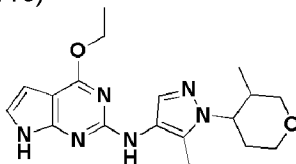
До розчину D234 (20 мг, 0,074 ммоль), D1 (16 мг, 0,081 ммоль), X-phos (5,3 мг, 0,011 ммоль) і K_2CO_3 (82 мг, 0,59 ммоль) у діоксані (5 мл) додавали $Pd_2(dba)_3$ (7 мг, 0,007 ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 120°C. Суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували і залишок очищали на колонці C18 (ACN/ H_2O =40-60 %) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E112 (1,7 мг, 5 %) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 432 $[M+H]^+$. t_R =3,37 хв. (РХМС умова 3)

1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,46 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 6,80 (дд, J =3,6, 1,8 Гц, 1H), 6,42 (дд, J =3,6, 1,8 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,80-4,70 (м, 1H), 4,53 (кв., J =7,2 Гц, 2H), 3,73 (т, J =4,8 Гц, 4H), 2,78-2,66 (м, 1H), 2,59-2,46 (м, 4H), 2,39-2,30 (м, 1H), 2,25-2,06 (м, 3H), 1,97-1,85 (м, 2H), 1,47 (т, J =7,2 Гц, 3H).

Приклад 113

Енантіомер 1: (цис)-4-етоксі-N-(5-метил-1-(3-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E113)



Розчин D242 (70 мг, 0,36 ммоль), D1 (109 мг, 0,43 ммоль), X-phos (34 мг, 0,072 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (32 мг, 0,036 ммоль) і K_2CO_3 (148 мг, 1,08 ммоль) у діоксані (6 мл) перемішували протягом ночі при 110°C в атмосфері N_2 . Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ТСХ (DCM:MeOH=10:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E113 (22,0 мг, вихід 17 %, 100 % ен).

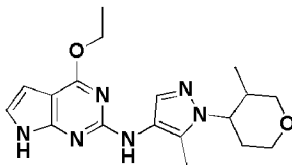
РХМС: 357 $[M+H]^+$. t_R =3,801 хв. (РХМС умова 3)

Хіральна ВЕРХ: t_R =4,54 хв. (Колонка: ID; со-розчинник: MeOH (0,2 DEA); швидкість потоку CO_2 : 2,1; швидкість потоку со-розчинника: 0,899; T =40°C) Абсолютну стереохімію не визначали.

1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,63 (с, 1H), 6,80 (д, J =3,6 Гц, 1H), 6,28 (д, J =3,6 Гц, 1H), 4,62-4,55 (м, 1H), 4,45 (кв., J =7,2 Гц, 2H), 4,20-4,13 (м, 1H), 3,83-3,74 (м, 2H), 3,73-3,60 (м, 1H), 2,69-2,57 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,16-2,08 (м, 1H), 1,82-1,73 (м, 1H), 1,39 (т, J =6,9 Гц, 3H), 0,86 (д, J =7,2 Гц, 3H).

Приклад 114

Енантіомер 2: (цис)-4-етоксі-N-(5-метил-1-(3-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E114)



Розчин D243 (66 мг, 0,36 ммоль), D1 (109 мг, 0,43 ммоль), X-phos (34 мг, 0,072 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (32 мг, 0,036 ммоль) і K_2CO_3 (148 мг, 1,08 ммоль) у діоксані (6 мл) перемішували протягом ночі при 110°C в атмосфері N_2 . Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ТСХ (DCM:MeOH=10:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E114 (55,8 мг, вихід 44 %, 100 % ен).

РХМС: 357 $[M+H]^+$. t_R =3,802 хв. (РХМС умова 3)

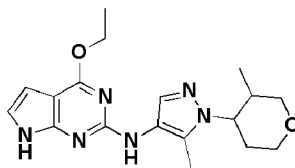
Хіральна ВЕРХ: t_R =3,76 хв. (Колонка: ID; со-розчинник: MeOH (0,2 DEA); швидкість потоку CO_2 : 2,1; швидкість потоку со-розчинника: 0,899; T =40°C) Абсолютну стереохімію не визначали.

1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 7,63 (с, 1H), 6,80 (д, J =3,6 Гц, 1H), 6,28 (д, J =3,6 Гц, 1H), 4,61-4,56 (м, 1H), 4,45 (кв., J =7,2 Гц, 2H), 4,20-4,12 (м, 1H), 3,80-3,73 (м, 2H), 3,73-3,60 (м, 1H), 2,69-

2,57 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,16-2,10 (м, 1H), 1,82-1,75 (м, 1H), 1,39 (т, J=6,9 Гц, 3H), 0,85 (д, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 115

Енантіомер 1: (транс)-4-етоксі-N-(5-метил-1-(3-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E115)



Розчин D244 (35 мг, 0,18 ммоль), D1 (55 мг, 0,22 ммоль), X-phos (17 мг, 0,036 ммоль), Pd₂(dba)₃ (16 мг, 0,018 ммоль) і K₂CO₃ (74 мг, 0,54 ммоль) у діоксані (6 мл) перемішували протягом ночі при 110°C в атмосфері N₂. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ТСХ (DCM/MeOH=10:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E115 (22,6 мг, вихід 35 %, 100 % ен).

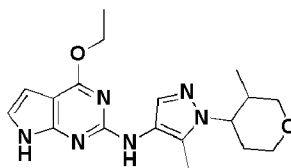
РХМС: 357 [M+H]⁺. t_R=3,791 хв. (РХМС умова 3)

Хіральна ВЕРХ: t_R=6,87 хв. (Колонка: IE; со-розчинник: MeOH (0,2 DEA); швидкість потоку CO₂: 2,1; швидкість потоку со-розчинника: 0,899; T=40°C) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 7,68 (с, 1H), 6,80 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,28 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,45 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,10-3,92 (м, 3H), 3,64-3,55 (м, 1H), 3,22 (т, J=11,1 Гц, 1H), 2,41-2,33 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,21-2,15 (м, 1H), 1,87-1,78 (м, 1H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,66 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Приклад 116

Енантіомер 2: (транс)-4-етоксі-N-(5-метил-1-(3-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E116)



Розчин D245 (35 мг, 0,18 ммоль), D1 (55 мг, 0,22 ммоль), X-phos (17 мг, 0,036 ммоль), Pd₂(dba)₃ (16 мг, 0,018 ммоль), K₂CO₃ (74 мг, 0,54 ммоль) у діоксані (6 мл) перемішували протягом ночі при 110°C в атмосфері N₂. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ТСХ (DCM:MeOH=10:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E116 (15,0 мг, вихід 24 %, 97,3 % ен).

РХМС: 357 [M+H]⁺. t_R=3,791 хв. (РХМС умова 3)

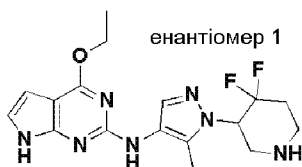
Хіральна ВЕРХ: t_R=6,12 хв. (Колонка: IE; со-розчинник: MeOH (0,2 DEA); швидкість потоку CO₂: 2,1; швидкість потоку со-розчинника: 0,899; T=40°C) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 7,68 (с, 1H), 6,80 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,28 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,45 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 4,10-4,06 (м, 1H), 4,06-3,98 (м, 2H), 3,64-3,55 (м, 1H), 3,22 (т, J=11,1 Гц, 1H), 2,41-2,35 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,23-2,16 (м, 1H), 1,88-1,80 (м, 1H), 1,39 (т, J=6,9 Гц, 3H), 0,66 (д, J=6,9 Гц, 3H).

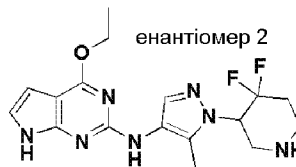
Приклад 117 і 118

Енантіомер 1: N-(1-(4,4-дифторпіперидин-3-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E117)

Енантіомер 2: N-(1-(4,4-дифторпіперидин-3-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E118)



E117



E118

До розчину D253 (760 мг, 1,592 ммоль) в ізопропанолі (10 мл) додавали HCl (7,64 мл, 38,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник випаровували з отриманням рацемату (601 мг, 1,592 ммоль, 100 % вихід), 200 мг якого розділяли за допомогою SFC і очищали препаративною ТСХ (CH₂Cl₂:метанол=10:1), з

отриманням вказаних у заголовку сполук E117 (30 мг, вихід 15 %, 100 % ен) і E118 (45 мг, вихід 23 %, 99,1 % ен) у вигляді білих твердих речовин.

E117: РХМС: 378 [M+H]⁺. t_R=3,568 хв. (РХМС умова 3)

Хіральна ВЕРХ: t_R=2,1 хв. (ІС колонка, CO₂:MeOH:DEA=60:40:0,2, швидкість потоку: 1,799 мл/хв, 230 нм) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 7,71 (с, 1H), 6,80 (д, J=3,9 Гц, 1H), 6,28 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,57-4,42 (м, 3H), 3,58-3,50 (м, 1H), 3,27-3,22 (м, 1H), 3,07-3,02 (м, 2H), 2,34-2,18 (м, 4H), 2,09-1,96 (м, 1H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H).

E118: РХМС: 378 [M+H]⁺. t_R=3,025 хв. (РХМС умова 3)

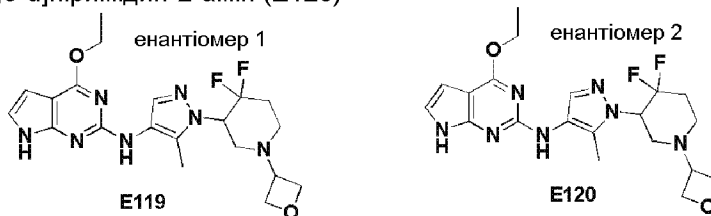
Хіральна ВЕРХ: t_R=3,66 хв. (ІС колонка, CO₂:MeOH:DEA=60:40:0,2, швидкість потоку: 1,799 мл/хв, 230 нм) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 7,73 (с, 1H), 6,80 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,28 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,59-4,42 (м, 3H), 3,58-3,51 (м, 1H), 3,31-3,23 (м, 1H), 3,07-3,03 (м, 2H), 2,33-2,20 (м, 4H), 2,09-2,10 (м, 1H), 2,10-1,92 (м, 1H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H);

Приклад 119 і 120

Енантіомер 1: N-(1-(4,4-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-3-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E119)

Енантіомер 2: N-(1-(4,4-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-3-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E120)



До розчину N-(1-(4,4-дифторпіперидин-3-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну (200 мг, 0,530 ммоль) у DMF (10 мл) додавали оксетан-3-он (764 мг, 10,60 ммоль) по порціях, з подальшим додаванням триацетоксиборогідриду натрію (337 мг, 1,590 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник випаровували і неочищену речовину очищали на C18 колонці з оберненою фазою з отриманням рацемату (200 мг, 0,461 ммоль, 87 % вихід), який додатково очищали хіральною ВЕРХ, з отриманням вказаних у заголовку сполук E119 (9,2 мг, вихід 7,7 %, 96,5 % ен) і E120 (8,1 мг, вихід 6,8 %, 70,9 % ен) у вигляді білих твердих речовин.

E119: РХМС: 433 [M+H]⁺. t_R=3,714 хв. (РХМС умова 3)

Хіральна ВЕРХ: t_R=6,097 хв. (OD-H 5 мкм 4,6×250 нм, Нех:EtOH=70:30, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, 230 нм, T=30°C) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 7,72 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 4,77-4,70 (м, 3H), 4,66-4,58 (м, 2H), 4,46 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,76-3,67 (м, 1H), 3,03-2,93 (м, 2H), 2,91-2,86 (м, 1H), 2,31-2,15 (м, 6H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H).

E120: РХМС: 433 [M+H]⁺. t_R=3,714 хв. (РХМС умова 3)

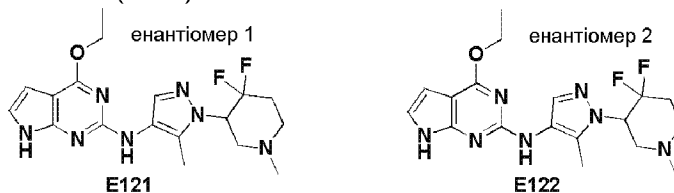
Хіральна ВЕРХ: t_R=7,588 хв. (OD-H 5 мкм 4,6×250 нм, Нех:EtOH=70:30, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, 230 нм, T=30°C) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 7,72 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 4,75-4,68 (м, 3H), 4,63-4,58 (м, 2H), 4,46 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,73-3,69 (м, 1H), 3,00-2,93 (м, 2H), 2,90-2,85 (м, 1H), 2,27-2,16 (м, 6H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 121 і 122

Енантіомер 1: N-(1-(4,4-дифтор-1-метилпіперидин-3-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E121)

Енантіомер 2: N-(1-(4,4-дифтор-1-метилпіперидин-3-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E122)



До розчину N-(1-(4,4-дифторпіперидин-3-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну (122 мг, 0,323 ммоль), формальдегіду (0,241 мл, 3,23 ммоль) у DMF (5 мл)

додавали триацетоксиборогидрид натрію (206 мг, 0,970 ммоль) при -10°C і реакційну суміш перемішували протягом 5 годин. Суміш виливали в насичений розчин водний розчин NaHCO_3 і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали на C18 колонці, SFC і препаративною ТСХ (CH_2Cl_2 :метанол=12:1) з отриманням вказаних у заголовку сполук E121 (15 мг, вихід 17 %, 100 % ен) і E122 (14 мг, вихід 16 %, 98,5 % ен) у вигляді білих твердих речовин.

E121: PXMC: 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3,236$ хв. (PXMC умова 3)

Хіральна ВЕРХ: $t_R=2,96$ хв. (Умови хірального розділення: ІС колонка, CO_2 :MeOH:DEA=75:25:0,2, швидкість потоку: 2,25 мл/хв, 230 нм) Абсолютну стереохімію не визначали.

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 9,93(с, 1H), 7,75 (с, 1H), 6,47 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,51-4,32 (м, 3H), 3,20-3,12 (м, 1H), 2,93-2,83 (м, 2H), 2,46-2,42 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,25-2,15 (м, 4H), 2,13-2,10 (м, 1H), 1,41 (т, $J=7,2$ Гц, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3): δ -102,79, -103,62, -116,14, -116,98.

E122: PXMC: 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3,235$ хв. (PXMC умова 3)

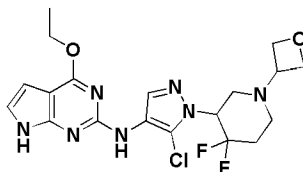
Хіральна ВЕРХ: $t_R=4,08$ хв. (Умови хірального розділення: ІС колонка, CO_2 :MeOH:DEA=75:25:0,2, швидкість потоку: 2,25 мл/хв, 230 нм) Абсолютну стереохімію не визначали.

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 10,44(с, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,38-6,36 (м, 1H), 6,28-6,26 (м, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,51-4,30 (м, 3H), 3,13 (т, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,88-2,84 (м, 2H), 2,46-2,41 (м, 1H), 2,37 (м, 3H), 2,27-2,04 (м, 5H), 1,40 (т, $J=7,2$ Гц, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3): δ -102,83, -103,72, -116,09, -116,94.

Приклад 123

Енантіомер 1: N-(5-хлор-1-(4,4-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E123)



До розчину D257 (280 мг, 0,96 ммоль), D1 (208 мг, 1,05 ммоль), X-phos (69 мг, 0,14 ммоль) і K_2CO_3 (795 мг, 5,76 ммоль) у діоксані (20 мл) додавали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (88 мг, 0,096 ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 115°C і потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали на колонці C18 ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}=40-60\%$) і додатково очищали препаративною ВЕРХ (Sunfire 19×150 мм; 25-65 % В; А: H_2O (0,1 % NH_4HCO_3) В: ACN ; швидкість потоку=20 мл/хв; $t_R=12,6$ хв) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E123 (55 мг, 13 %, 100 % ен) у вигляді білої твердої речовини.

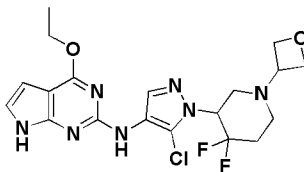
PXMC: 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=2,06$ хв. (PXMC умова 3)

Хіральна ВЕРХ: $t_R=9,737$ хв. (Chiralpak OD-H 5 мкм, $4,6\times 250$ мм, фаза: Hex:EtOH=70:30, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, довжина хвилі: 230 нм, Т: 30) Абсолютну стереохімію не визначали.

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,63 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,52-4,79 (м, 7H), 3,68-3,72 (м, 1H), 3,04-3,10 (м, 1H), 2,95 (м, 1H), 2,81-2,84 (м, 1H), 2,13-2,35 (м, 3H), 1,45 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Приклад 124

Енантіомер 2: N-(5-хлор-1-(4,4-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E124)



До розчину D258 (280 мг, 0,96 ммоль), D1 (208 мг, 1,05 ммоль), X-phos (69 мг, 0,14 ммоль) і K_2CO_3 (795 мг, 5,76 ммоль) у діоксані (20 мл) додавали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (88 мг, 0,096 ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 115°C і потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш концентрували і неочищену речовину

очищали на колонці C18 (ACN/H₂O=40-60 %) і додатково очищали препаративною ВЕРХ (Sunfire 19×150 мм; 25-65 % В; А: Н₂O (0,1 % NH₄HCO₃) В: АСН; швидкість потоку=20 мл/хв; t_R=12,6 хв) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E124 (42 мг, 10 %, 100 % ен) у вигляді жовтої твердої речовини.

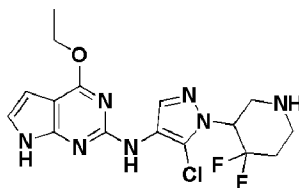
5 РХМС: 455 [M+H]⁺. t_R=2,06 хв. (РХМС умова 3)

Хіральна ВЕРХ: t_R=7,823 хв. (Chiralpak OD-H 5 мкм, 4,6×250 мм, фаза: Нех:ЕtОН=70:30, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, довжина хвилі: 230 нм, Т: 30) Абсолютну стереохімію не визначали.

10 ¹Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,65 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,52-4,71 (м, 7H), 3,68-3,72 (м, 1H), 3,04-3,10 (м, 1H), 2,95 (м, 1H), 2,81-2,84 (м, 1H), 2,13-2,35 (м, 3H), 1,45 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 125

Енантіомер 1: N-(5-хлор-1-(4,4-дифторпіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E125)



15 До розчину D261 (40 мг, 0,080 ммоль) у MeOH (3 мл) додавали HCl/діоксан (2 мл, 4 M). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрували і залишок виливали в 5 мл насиченого водного розчину NaHCO₃. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (10 мл ×2). Екстракти концентрували і неочищену речовину очищали на колонці C18 (ACN/H₂O=30-50 %) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E125 (9

20 мг, вихід 28 %, 100 % ен) у вигляді білої твердої речовини.

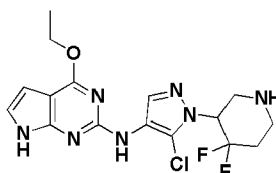
РХМС: 398 [M+H]⁺. t_R=3,31 хв. (РХМС умова 3)

Хіральна ВЕРХ: t_R=7,523 хв. (Chiralpak OD-H 5 мкм 4,6×250 мм, Фаза: Нех:ЕtОН=70:30; швидкість потоку: 1,0 мл/хв; довжина хвилі: 230 нм; Т: 30) Абсолютну стереохімію не визначали.

25 ¹Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,39 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 6,82 (дд, J=4,0, 2,0 Гц, 1H), 6,44 (дд, J=4,0, 2,0 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,56-4,48 (м, 3H), 3,58-3,53 (м, 1H), 3,30 (дд, J=14,0, 4,0 Гц, 1H), 3,23-3,19 (м, 1H), 3,03-2,99 (м, 1H), 2,37-2,22 (м, 1H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,46 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 126

30 Енантіомер 2: N-(5-хлор-1-(4,4-дифторпіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E126)



35 До розчину D262 (55 мг, 0,110 ммоль) у MeOH (5 мл) додавали HCl/діоксан (4 мл, 4M). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрували і залишок виливали в 50 мл насиченого водного розчину NaHCO₃. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл ×2). Екстракти концентрували і неочищену речовину очищали на колонці C18 (ACN/H₂O=35-50 %) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E126 (17 мг, 39 % вихід, 100 % ен) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 398 [M+H]⁺. t_R=2,99 хв. (РХМС умова 3)

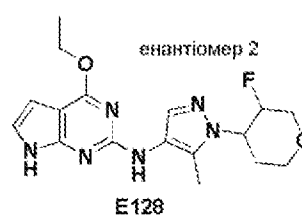
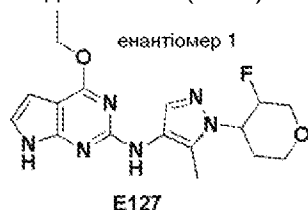
40 Хіральна ВЕРХ: t_R=5,391 хв. (Chiralpak OD-H 5 мкм 4,6×250 мм, Фаза: Нех:ЕtОН=70:30; швидкість потоку: 1,0 мл/хв; довжина хвилі: 230 нм; Т: 30) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,77 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 6,78 (дд, J=3,2, 2,0 Гц, 1H), 6,42 (дд, J=3,2, 2,0 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 4,56-4,48 (м, 3H), 3,56-3,53 (м, 1H), 3,30 (дд, J=14,0, 4,0 Гц, 1H), 3,23-3,19 (м, 1H), 3,04-2,97 (м, 1H), 2,37-2,22 (м, 1H), 2,03-1,95 (м, 1H), 1,46 (т, J=7,2 Гц, 3H).

45 Приклад 127 і 128

Енантіомер 1: (цис)-4-етоксі-N-(1-(3-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E127)

Енантіомер 2: (цис)-4-етоксі-N-(1-(3-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E128)



До розчину D268 (250 мг, 1,26 ммоль) у діоксані (30 мл) додавали D1 (311 мг, 1,58 ммоль), Pd₂(dba)₃ (115 мг, 0,126 ммоль), X-phos (120 мг, 0,252 ммоль) і K₂CO₃ (520 мг, 3,78 ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері N₂. Суміш перемішували протягом ночі при 100°C. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією (PE:EA=от 1:1 до 0:1) з отриманням рацемату у вигляді жовтої твердої речовини (200 мг, вихід 44 %), який потім розділяли за допомогою SFC, з отриманням вказаної в заголовку сполуки E127 (11,1 мг, t_R=4,72 хв) і E128 (13,0 мг, t_R=5,92 хв).

E127: PXMC: 361 [M+H]⁺. t_R=3,506 хв. (PXMC умова 3)

Хіральна ВЕРХ: t_R=4,72 хв. (Умови хірального розділення: Chiralpak IE, 80-20-CO₂-MeOH, швидкість потоку: 2,4, T=39,9°C) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,18 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,83-4,58 (м, 2H), 4,44 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,05-3,96 (м, 2H), 3,74-3,56 (м, 2H), 2,76-2,67 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,77-1,73 (м, 1H), 1,36 (т, J=7,2 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (DMSO-d₆, 376 МГц): δ -203,4.

E128: PXMC: 361 [M+H]⁺. t_R=3,522 хв. (PXMC умова 3)

Хіральна ВЕРХ: t_R=5,92 хв. (Умови хірального розділення: Chiralpak IE, 80-20-CO₂-MeOH, швидкість потоку: 2,4, T=39,9°C) Абсолютну стереохімію не визначали.

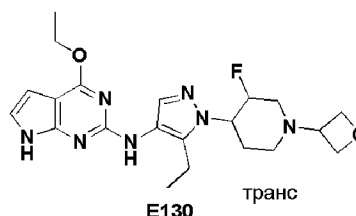
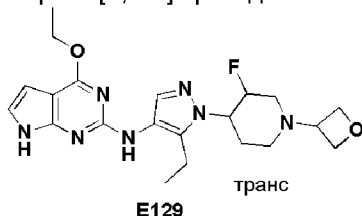
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,19 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,83-4,58 (м, 2H), 4,44 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,05-3,96 (м, 2H), 3,74-3,56 (м, 2H), 2,76-2,67 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,76-1,74 (м, 1H), 1,36 (т, J=7,2 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (DMSO-d₆, 376 МГц): δ -203,4.

Приклад 129 і 130

Енантіомер 1: (транс)-4-етоксі-N-(5-етил-1-(3-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E129)

Енантіомер 2: (транс)-4-етоксі-N-(5-етил-1-(3-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E130)



До розчину D272 (125 мг, 0,47 ммоль), D1 (101 мг, 0,51 ммоль), K₂CO₃ (259 мг, 1,88 ммоль) і X-phos (41 мг, 0,071 ммоль) у діоксані (15 мл) додавали Pd₂(dba)₃ (42 мг, 0,047 ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували при 120°C протягом 16 годин. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (DCM:MeOH=50:1) з отриманням бажаного рацемату (80 мг, 75 %), який розділяли хіральною ВЕРХ (ОJ-H 5 мкм 4,6×250 мм фаза: Hex/EtOH=70/30, швидкість потоку: 1 мл/хв, довжина хвилі: 230 нм, T: 30) і колонковою хроматографією на C18 (MeCN/H₂O=35-55 %), з отриманням вказаних у заголовку сполук E129 (14 мг, t_R=8,735 хвн, 100 % ен) і E130 (10 мг, t_R=11,262 хв, 97,5 % ен) у вигляді білих твердих речовин.

E129: PXMC: 430 [M+H]⁺. t_R=3,298 хв. (PXMC умова 3)

Хіральна ВЕРХ: t_R=8,735 хв. (Chiralcel OJ-H 5 мкм 4,6×250 мм фаза: Hex/EtOH=70/30, швидкість потоку: 1 мл/хв, довжина хвилі: 230 нм, T: 30) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,74 (с, 1H), 6,80 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,28 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,09-4,90 (м, 1H), 4,71 (т, J=6,4 Гц, 2H), 4,63 (кв., J=6,4 Гц, 2H), 4,47 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,30-4,20 (м, 1H), 3,72-3,65 (м, 1H), 3,25-3,23 (м, 1H), 2,89-2,86 (м, 1H), 2,73 (кв., J=7,6 Гц, 2H), 2,38-2,28 (м, 1H), 2,18-2,10 (м, 2H), 2,03-1,97 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,17 (т, J=7,6 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (CD₃OD, 376 МГц): δ -189,1.

E130: PXMC: 430 [M+H]⁺. t_R=3,298 хв. (PXMC умова 3)

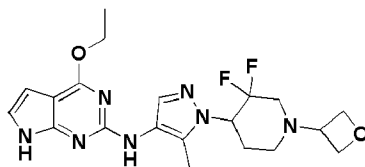
Хіральна ВЕРХ: t_R=11,262 хв. (Chiralcel OJ-H 5 мкм 4,6×250 мм фаза: Hex/EtOH=70/30, швидкість потоку: 1 мл/хв, довжина хвилі: 230 нм, T: 30) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,74 (с, 1H), 6,80 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,28 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,08-4,90 (м, 1H), 4,71 (т, J=6,4 Гц, 2H), 4,63 (кв., J=6,4 Гц, 2H), 4,47 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,30-4,20 (м, 1H), 3,72-3,65 (м, 1H), 3,25-3,23 (м, 1H), 2,89-2,86 (м, 1H), 2,73 (кв., J=7,6 Гц, 2H), 2,38-2,28 (м, 1H), 2,18-2,10 (м, 2H), 2,03-1,96 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,17 (т, J=7,6 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (CD₃OD, 376 МГц): δ -189,1.

Приклад 131

Енантіомер 1: N-(1-(3,3-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E131)



До суміші D280 (70 мг, 0,26 ммоль), D1 (76 мг, 0,39 ммоль) і K₂CO₃ (108 мг, 0,780 ммоль) у діоксані (5 мл) додавали X-phos (45 мг, 0,090 ммоль), з подальшим додаванням Pd₂(dba)₃ (42 мг, 0,050 ммоль) в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кип'ятінні зі зворотним холодильником і потім концентрували. Залишок розбавляли в DCM і фільтрували. Фільтрат концентрували і неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ і препаративною ТСХ (ЕА:MeOH=20:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E131 у вигляді білої твердої речовини (20 мг, 17 % вихід, 99,5 % ен).

PXMC: 434 [M+H]⁺. t_R=3,60 хв. (PXMC умова 3)

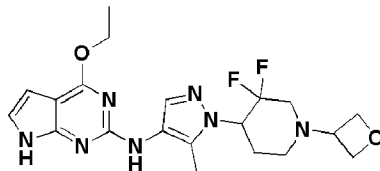
Хіральна ВЕРХ: t_R=7,39 хв. (Chiralpak ID 5 мкм 4,6×250 мм, со-розчинник: MeOH, швидкість потоку: 2,1 мл/хв; швидкість: 0,899) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 7,73 (с, 1H), 6,81 (д, J=3,3 Гц, 1H), 2,28 (д, J=3,3 Гц, 1H), 4,60-4,71 (м, 5H), 4,46 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 3,72-3,76 (м, 1H), 3,00-3,17 (м, 2H), 2,67-2,80 (м, 1H), 2,42-2,56 (м, 1H), 2,26-2,36 (м, 4H), 2,03-2,07 (м, 1H), 1,39 (т, J=6,9 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD): δ -107,3 (д, J=242 Гц, 1F), -116,1 (д, J=242, 1F).

Приклад 132

Енантіомер 2: N-(1-(3,3-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E132)



Розчин D281 (80 мг, 0,29 ммоль), D1 (90 мг, 0,45 ммоль), X-phos (50 мг, 0,10 ммоль), Pd₂(dba)₃ (42 мг, 0,050 ммоль) і K₂CO₃ (120 мг, 0,870 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) перемішували протягом ночі при кип'ятінні зі зворотним холодильником в атмосфері азоту. Суміш упарювали і залишок суспендували в DCM і фільтрували. Розчинник випаровували і неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ і додатково очищали препаративною ТСХ (ЕА:MeOH=20:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E132 (20 мг, 15 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

PXMC: 434 [M+H]⁺. t_R=3,60 хв. (PXMC умова 3)

Хіральна ВЕРХ: t_R=6,10 хв. (Умови: Колонка ID (4,6×250 мм, 5 мкм); (со-розчинник MeOH) Абсолютну стереохімію не визначали.

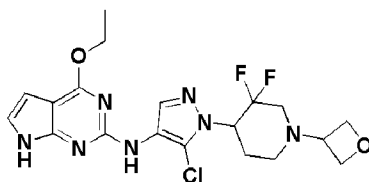
¹H ЯМР (300МГц, МЕТАНОЛ-d₄): δ 7,73 (с, 1H), 6,81 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,28 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,60-4,71 (м, 5H), 4,46 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,70-3,79 (м, 1H), 3,01-3,16 (м, 2H), 2,69-2,81 (м, 1H), 2,42-2,60 (м, 1H), 2,26-

2,35 (м, 4H), 2,03-2,09 (м, 1H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD): δ -107,3 (д, J=242 Гц, 1F), -116,1 (д, J=242, 1F).

Приклад 133

Енантіомер 1: N-(5-хлор-1-(3,3-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E133)



До розчину D285 (100 мг, 0,342 ммоль) у діоксані (15 мл) додавали D1 (101 мг, 0,514 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (63 мг, 0,068 ммоль), X-phos (57 мг, 0,12 ммоль) і K_2CO_3 (142 мг, 1,03 ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 100°C . Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищений продукт очищали препаративною ТСХ (ЕА:РЕ=3:1) і препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E133 (11 мг, вихід 7,1 %, 100 % ен) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_{\text{R}}=3,353$ хв. (РХМС умова 3)

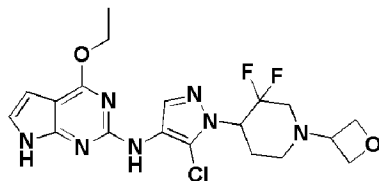
Хіральна ВЕРХ: $t_{\text{R}}=6,08$ хв. (Умови: Колонка ID (4,6×250 мм, 5 мкм); со-розчинник MeOH; швидкість потоку: 0,899; температура: 40,2) Абсолютну стереохімію не визначали.

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,59 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,42 (с, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,69-4,59 (м, 4H), 4,57-4,50 (м, 3H), 3,82-3,73 (м, 1H), 3,16-3,01 (м, 2H), 2,81-2,67 (м, 1H), 2,57-2,45 (м, 1H), 2,39-2,31 (м, 1H), 2,19-2,08 (м, 1H), 1,46 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD): δ -107,2 (д, $J=241,0$ Гц, 1F), -115,8 (д, $J=241,0$, 1F).

Приклад 134

Енантіомер 2: N-(5-хлор-1-(3,3-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E134)



До розчину D286 (100 мг, 0,514 ммоль) і D1 (101 мг, 0,514 ммоль) у діоксані (15 мл) додавали K_2CO_3 (142 мг, 1,03 ммоль), з подальшим додаванням $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (63 мг, 0,068 ммоль) і X-phos (57 мг, 0,12 ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері N_2 . Реакційну суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником і перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли за допомогою CH_2Cl_2 (100 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували і неочищену речовину очищали препаративною ТСХ (ЕА:РЕ=3:1) і препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E134 (10 мг, вихід 7,0 %, 99,7 % ен) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_{\text{R}}=3,353$ хв. (РХМС умова 3)

Хіральна ВЕРХ: $t_{\text{R}}=7,12$ хв. (Умови: Колонка ID (4,6×250 мм, 5 мкм); со-розчинник MeOH; швидкість потоку: 0,899; температура: 40,2) Абсолютну стереохімію не визначали.

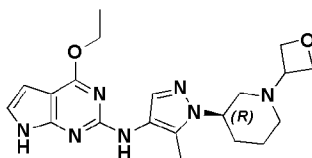
^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,53 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,42 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,72-4,62 (м, 4H), 4,56-4,50 (м, 3H), 3,80-3,75 (м, 1H), 3,16-3,01 (м, 2H), 2,81-2,68 (м, 1H), 2,57-2,45 (м, 1H), 2,38-2,31 (м, 1H), 2,19-2,07 (м, 1H), 1,46 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD): δ -107,2 (д, $J=241,0$ Гц, 1F), -115,8 (д, $J=241,0$, 1F).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}=+42,76^\circ$ (Концентрація=0,29 г/100 мл, CHCl_3 , T: 21,4°C)

Приклад 135

(R)-4-етоксі-N-(5-метил-1-(1-(оксетан-3-іл)піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E135)



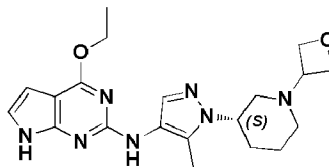
Розчин D1 (376 мг, 1,91 ммоль), D292 (300 мг, 1,27 ммоль), X-phos (121 мг, 0,254 ммоль), K_2CO_3 (525 мг, 3,81 ммоль) і $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (116 мг, 0,127 ммоль) в 1,4-діоксані (40 мл) перемішували протягом ночі при 110°C в атмосфері азоту. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E135 (40 мг, 8 % вихід) у вигляді білої твердої речовини

РХМС: 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_{\text{R}}=3,50$ хв. (РХМС умова 3)

¹H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d₄): δ 7,63 (с, 1H), 6,76 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,28 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,73-4,61 (м, 4H), 4,48 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,36-4,26 (м, 1H), 3,61-3,53 (м, 1H), 2,89-2,80 (м, 2H), 2,30-2,23 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,05-1,74 (м, 4H), 1,41 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 136

5 (S)-4-етоксі-N-(5-метил-1-(1-(оксетан-3-іл)піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E136)



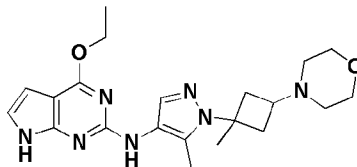
Розчин D1 (360 мг, 1,82 ммоль), D298 (280 мг, 1,19 ммоль), X-phos (140 мг, 0,294 ммоль), K₂CO₃ (500 мг, 3,62 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (121 мг, 0,132 ммоль) в 1,4-діоксані (40 мл) перемішували протягом ночі при 100°C в атмосфері азоту. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E136 (67,1 мг, 14 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 398 [M+H]⁺. t_R=3,50 хв. (РХМС умова 3)

15 ¹H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d₄): δ 7,63 (с, 1H), 6,76 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,27 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,73-4,56 (м, 4H), 4,48 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,34-4,27 (м, 1H), 3,61-3,53 (м, 1H), 2,89-2,81 (м, 2H), 2,30-2,23 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,03-1,77 (м, 4H), 1,40 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 137

4-етоксі-N-(5-метил-1-(1-метил-3-морфоліноциклобутил)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E137)



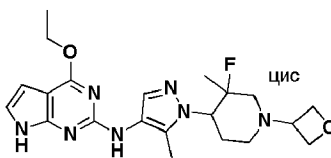
До розчину D304 (440 мг, 1,285 ммоль), DIPEA (0,673 мл, 3,86 ммоль) у DCM (15 мл) додавали Ms-Cl (0,120 мл, 1,542 ммоль) при 0°C. Отриману суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Додавали воду і органічну фазу сушили і концентрували. Залишок розчиняли у DMF (10 мл), додавали карбонат калію (887 мг, 6,42 ммоль) і морфолін (2,238 мл, 25,7 ммоль). Суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню при 150°C протягом 1 години. Після фільтрування фільтрат очищали за допомогою MDAP з отриманням вказаної в заголовку сполуки E137 (10 мг, 0,024 ммоль, 1,892 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 412 [M+H]⁺. t_R=2,060 хв. (РХМС умова 1)

30 ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 11,18 (шир.с, 1H), 7,97 (шир.с, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,86 (шир.с, 1H), 6,21 (шир.с, 1H), 4,44 (д, J=6,6 Гц, 2H), 3,56 (шир.с, 4H), 2,74 (т, J=7,2 Гц, 1H), 2,38-2,48 (м, 4H), 2,27 (шир.с, 4H), 2,14 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,36 (т, J=6,4 Гц, 3H).

Приклад 138

Енантіомер 1: (4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)-[1-(3-фтор-3-метил-1-оксетан-3-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1H-піразол-4-іл-амін (E138)



35 До розчину D313 (230 мг, 0,86 ммоль), D1 (254 мг, 1,29 ммоль) і K₂CO₃ (356 мг, 2,58 ммоль) у діоксані (30 мл) додавали X-phos (82 мг, 0,172 ммоль), з подальшим додаванням Pd₂(dba)₃ (79 мг, 0,086 ммоль) в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 100°C. Суміш фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням жовтого масла, яке очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки E138 (12,9 мг, вихід 5 %, 100 % ен) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 430 [M+H]⁺. t_R=3,361 хв. (РХМС умова 3)

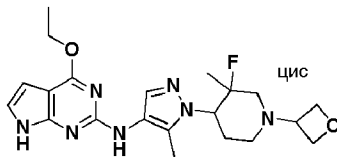
40 Хіральна ВЕРХ: t_R=5,756 хв. (Chiralpak OD-H 5 мкм 4,6×250 мм, Фаза: Hex:EtOH=70/30, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, довжина хвилі: 230 нм, T: 30) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 9,09 (s, 1H), 7,76 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,19 (с, 1H), 4,68-4,57 (м, 4H), 4,47 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 4,21-4,12 (м, 1H), 3,66-3,57 (м, 1H), 2,93-2,89 (м, 1H), 2,81-2,78 (м, 1H), 2,67-2,55 (м, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20-1,96 (м, 3H), 1,44 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,35 (д, J=23,7 Гц, 3H).

5 ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -142,8.

Приклад 139

Енантіомер 2: (4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)-[1-(3-фтор-3-метил-1-оксетан-3-іл-піперидин-4-іл)-5-метил-1H-піразол-4-іл]-амін (E139)



10 До суміші D314 (240 мг, 0,90 ммоль), D1 (266 мг, 1,35 ммоль) і K₂CO₃ (372 мг, 2,7 ммоль) у діоксані (30 мл) додавали X-phos (86,0 мг, 0,18 ммоль), з подальшим додаванням Pd₂(dba)₃ (83 мг, 0,090 ммоль) в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 100°C. Суміш фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням жовтого масла, яке очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM:MeOH=10:1) і препаративною ВЕРХ, з
15 отриманням вказаної в заголовку сполуки E139 (21,8 мг, вихід 6 %, 100 % ен) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 430 [M+H]⁺. t_R=0,892 хв. (РХМС умова 3)

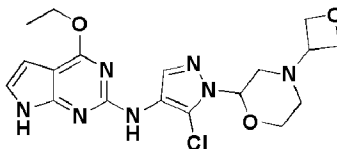
Хіральна ВЕРХ: t_R=7,305 хв. (Chiralpak OD-H 5 мкм 4,6×250 мм, Фаза: Hex:EtOH=70/30, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, довжина хвилі: 230 нм, Т: 30) Абсолютну стереохімію не визначали.

20 ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 9,08 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,70-4,51 (м, 4H), 4,47 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 4,20-4,11 (м, 1H), 3,65-3,58 (м, 1H), 2,94-2,88 (м, 1H), 2,80-2,75 (м, 1H), 2,66-2,53 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,20-1,97 (м, 3H), 1,44 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,35 (д, J=23,1 Гц 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -142,8 (с, 1F),

25 Приклад 140

(±)-N-(5-хлор-1-(4-(оксетан-3-іл)морфолін-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E140)



30 До розчину D320 (70 мг, 0,27 ммоль) у діоксані (15 мл) додавали D1 (106 мг, 0,54 ммоль), Pd₂(dba)₃ (25 мг, 0,027 ммоль), X-phos (26 мг, 0,054 ммоль) і K₂CO₃ (112 мг, 0,81 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при 100°C. Знову додавали D1 (106 мг, 0,54 ммоль), Pd₂(dba)₃ (25 мг, 0,027 ммоль), X-phos (26 мг, 0,054 ммоль) і K₂CO₃ (112 мг, 0,81 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом ночі при 100°C в атмосфері N₂. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали препаративною ТСХ (PE:EA=1:10) і
35 потім C18 (10-20 % CH₃CN/H₂O) з отриманням вказаної в заголовку E140 (18 мг, вихід 16 %) у вигляді безбарвного масла.

РХМС: 420 [M+H]⁺. t_R=3,17 хв. (РХМС умова 3)

40 ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,92 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 6,77 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,41-6,39 (м, 1H), 5,59 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,73-4,61 (м, 4H), 4,51 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,05 (дд, J=11,4, 2,4 Гц, 1H), 3,92 (дт, J=11,4, 2,4 Гц, 1H), 3,65 (т, J=6,3 Гц, 1H), 2,89 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,64 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, J=11,4, 3,6 Гц, 1H), 1,44 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Альтернативно, E140 можна також отримати слідуєчи процедурі, описаній нижче:

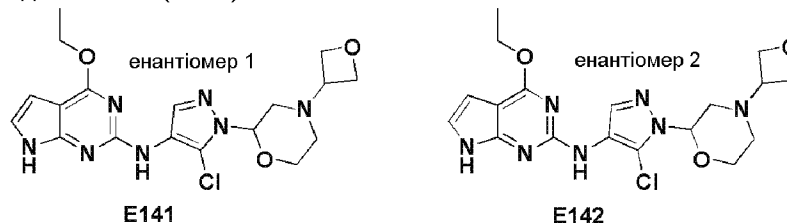
45 До розчину D320 (205 мг, 0,79 ммоль) у діоксані (80 мл) додавали D1 (391 мг, 1,99 ммоль), Pd₂(dba)₃ (145 мг, 0,16 ммоль), X-phos (150 мг, 0,32 ммоль) і K₂CO₃ (327 мг, 2,37 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при 100°C. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Залишок розчиняли у воді (20 мл), EA (20 мл) і потім розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EA (20 мл ×3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (20 мл ×2), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою C18 (25-50 % CH₃CN/H₂O) і колонкової хроматографії на

силікагелі (PE:EA=5:1 до 1:10) з отриманням вказаної в заголовку E140 (149 мг) у вигляді безбарвного масла.

Приклад 141 і 142

Енантіомер 1: N-(5-хлор-1-(4-(оксетан-3-іл)морфолін-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E141)

Енантіомер 2: N-(5-хлор-1-(4-(оксетан-3-іл)морфолін-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E142)



E141

E142

Вказані в заголовку сполуки E141 (39,8 мг, вихід 19 %, $t_R=5,885$ хв, 100 % ен) і E142 (31,5 мг, вихід 15 %, $t_R=7,295$ хв, 94,1 % ен) отримували у вигляді білих твердих речовин шляхом розділення E140 (147 мг) з використанням хіральної ВЕРХ (chiralpak IC 5 мкм 4,6×250 мм, фаза: MeOH:EtOH=50:50, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, довжина хвилі: 230 нм, $T=30^\circ\text{C}$).

E141: РХМС: 420 $[M+H]^+$. $t_R=3,729$ хв. (РХМС умова 3)

Хіральна ВЕРХ: $t_R=5,89$ хв. (Chiralpak IC 5 мкм 4,6×250 мм, фаза: MeOH:EtOH=50:50, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, довжина хвилі: 230 нм, $T=30^\circ\text{C}$) Абсолютну стереохімію не визначали.

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,71 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 6,76 (дд, $J=3,6, 2,4$ Гц, 1H), 6,40 (дд, $J=3,6, 2,4$ Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,59 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,73-4,61 (м, 4H), 4,51 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 4,05 (дд, $J=11,4, 2,4$ Гц, 1H), 3,92 (дт, $J=11,4, 2,4$ Гц, 1H), 3,69-3,61 (м, 1H), 2,90 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,64 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,26 (дт, $J=11,4, 3,6$ Гц, 1H), 1,45 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

$[\alpha]_D^{25}=+59,5^\circ$ (Концентрація=0,447 г/100 мл, CHCl_3 , $T: 18,5^\circ\text{C}$).

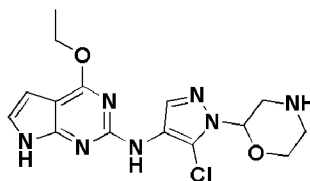
E142: РХМС: 420 $[M+H]^+$. $t_R=3,712$ хв. (РХМС умова 3)

Хіральна ВЕРХ: $t_R=7,29$ хв. (Chiralpak IC 5 мкм 4,6×250 мм, фаза: MeOH:EtOH=50:50, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, довжина хвилі: 230 нм, $T=30^\circ\text{C}$) Абсолютну стереохімію не визначали.

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 9,03 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 6,75 (дд, $J=3,6, 2,4$ Гц, 1H), 6,40 (дд, $J=3,6, 2,4$ Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,58 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,73-4,61 (м, 4H), 4,51 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 4,05 (дд, $J=11,4, 3,6$ Гц, 1H), 3,92 (дт, $J=11,4, 2,4$ Гц, 1H), 3,69-3,61 (м, 1H), 2,90 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,64 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,26 (дт, $J=11,4, 3,6$ Гц, 1H), 1,45 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Приклад 143

Енантіомер 1: N-(5-хлор-1-(морфолін-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E143)



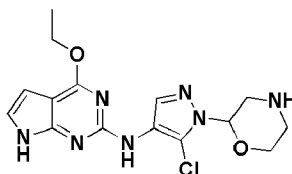
До розчину D365 (90 мг, 0,19 ммоль) у безводному DCM (9 мл) додавали ZnBr_2 (224 мг, 0,98 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 7 годин. Реакційну суміш гасили за допомогою NaHCO_3 (20 мл, насичений). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, потім екстрагували за допомогою DCM (6×15 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали на C18 (20-30 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E143 (53 мг, вихід 75 %, 92,2 % ен) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 364 $[M+H]^+$. $t_R=3,52$ хв. (РХМС умова 3)

Хіральна ВЕРХ: $t_R=6,15$ хв. (Chiralpak IC 5 мкм 4,6×250 мм, фаза: Hex:EtOH=60:40, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, довжина хвилі: 230 нм, $T=30^\circ\text{C}$) Абсолютну стереохімію не визначали.

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,67 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 6,80 (дд, $J=3,2, 2,0$ Гц, 1H), 6,42 (дд, $J=3,2, 2,0$ Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,50 (дд, $J=5,6, 3,6$ Гц, 1H), 4,53 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 3,84-3,79 (м, 1H), 3,72-3,60 (м, 2H), 3,27 (дд, $J=13,2, 3,6$ Гц, 1H), 2,99 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 1,46 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Приклад 144
 Енантіомер 2: N-(5-хлор-1-(морфолін-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E144)



5 До розчину D366 (180 мг, 0,388 ммоль) у безводному DCM (20 мл) додавали $ZnBr_2$ (530 мг, 2,356 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 9 годин. Реакційну суміш гасили за допомогою $NaHCO_3$ (50 мл, насичений) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували за допомогою DCM (30 мл×3). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали на C18 (20-30 % CH_3CN/H_2O) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E144 (105 мг, вихід 74 %, 100 % ен) у вигляді білої твердої речовини.

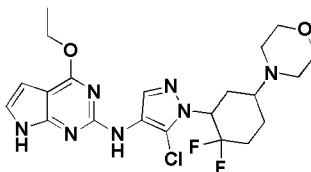
РХМС: 364 $[M+H]^+$. $t_R=3,52$ хв. (РХМС умова 3)

Хіральна ВЕРХ: $t_R=11,59$ хв. (Chiralpak IC 5 мкм $4,6 \times 250$ мм, фаза: Hex:EtOH=60:40, швидкість потоку: 1,0 мл/хв, довжина хвилі: 230 нм, $T=30^\circ C$) Абсолютну стереохімію не визначали.

1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,78 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 6,79 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,42 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,50 (дд, $J=5,6$, 3,6 Гц, 1H), 4,53 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 3,84-3,79 (м, 1H), 3,72-3,60 (м, 2H), 3,27 (дд, $J=13,2$, 3,6 Гц, 1H), 2,99 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 1,46 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

20 Приклад 145

(±)-транс-N-(5-хлор-1-(2,2-дифтор-5-морфоліноциклогексил)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E145)



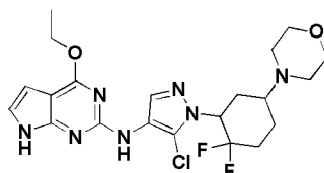
25 До розчину D329 (130 мг, 0,405 ммоль) в ізобутанолі (10 мл) додавали K_2CO_3 (280 мг, 2,026 ммоль), Pd_2dba_3 (37,1 мг, 0,041 ммоль), D1 (96 мг, 0,486 ммоль) і X-phos (38,6 мг, 0,081 ммоль). Реакційну суміш піддавали мікрохвильовому нагріву до $110^\circ C$ протягом 1 години. Після фільтрування фільтрат концентрували й очищали за допомогою MDAP з отриманням вказаної в заголовку сполуки E145 (31 мг, 0,052 ммоль, 12,84 % вихід).

РХМС: 482 $[M+H]^+$. $t_R=2,472$ хв. (РХМС умова 1)

30 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 11,30 (шир.с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 6,92 (дд, $J=2,32$, 3,30 Гц, 1H), 6,24 (дд, $J=1,83$, 3,30 Гц, 1H), 4,76-4,96 (м, 1H), 4,44 (кв., $J=6,85$ Гц, 2H), 3,58 (т, $J=4,28$ Гц, 4H), 2,84 (т, $J=11,62$ Гц, 1H), 2,52-2,59 (м, 4H), 2,31-2,44 (м, 1H), 1,98-2,24 (м, 3H), 1,89 (д, $J=13,45$ Гц, 1H), 1,44-1,62 (м, 1H), 1,35 (т, $J=6,97$ Гц, 3H).

Приклад 146

35 (±)-цис-N-(5-хлор-1-(2,2-дифтор-5-морфоліноциклогексил)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E146)



40 До розчину D331 (160 мг, 0,499 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) додавали K_2CO_3 (345 мг, 2,494 ммоль), Pd_2dba_3 (45,7 мг, 0,050 ммоль), D1 (99 мг, 0,499 ммоль), X-phos (47,6 мг, 0,100 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 1 години. Після фільтрування фільтрат концентрували й очищали за допомогою MDAP з отриманням вказаної в заголовку сполуки D146 (7 мг, 0,015 ммоль, 2,91 % вихід).

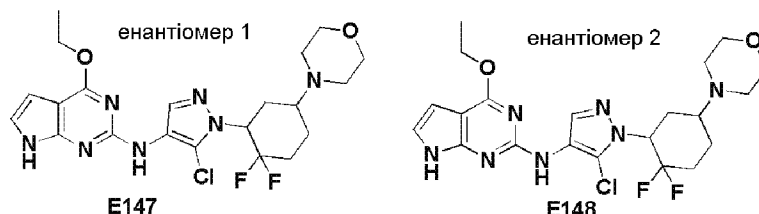
РХМС: 482 $[M+H]^+$. $t_R=2,731$ хв. (РХМС умова 1)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,30 (шир.с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 6,92 (дд, J=2,32, 3,30 Гц, 1H), 6,24 (дд, J=1,96, 3,42 Гц, 1H), 4,82-4,99 (м, 1H), 4,44 (кв., J=7,01 Гц, 2H), 3,63 (т, J=4,03 Гц, 4H), 2,66 (шир.с, 1H), 2,44 (шир.с, 4H), 2,37 (д, J=11,49 Гц, 1H), 1,99-2,30 (м, 4H), 1,60-1,76 (м, 1H), 1,35 (т, J=6,97 Гц, 3H).

5 Приклад 147 і 148

Енантіомер 1: транс-N-(5-хлор-1-(2,2-дифтор-5-морфоліноциклогексил)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E147)

Енантіомер 2: транс-N-(5-хлор-1-(2,2-дифтор-5-морфоліноциклогексил)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E148)



10

Вказані в заголовку сполуки E147 (36 мг, вихід 18 %, 100 % ен) і E148 (33 мг, вихід 17 %, 98,7 % ен) отримували у вигляді білих твердих речовин шляхом розділення E145 (198 мг, 0,410 ммоль) з використанням хіральної препаративної ВЕРХ і препаративної ТСХ (CH₂Cl₂:метанол=12:1).

15 E147: РХМС: 482 [M+H]⁺. t_R=3,608 хв. (РХМС умова 3)

Хіральна ВЕРХ: t_R=6,636 хв. (Умови хіального розділення: ІС колонка: 5 мкм, 4,6×250 мм, Фаза: Нех:EtOH=60:40, швидкість потоку: 1 мл/хв, 230 нм) Абсолютну стереохімію не визначали.

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,68 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,42 (с, 1H), 6,35 (с, 1H), 4,59-4,47 (м, 3H), 3,74-3,71 (м, 4H), 2,75-2,57 (м, 6H), 2,40-2,30 (м, 1H), 2,24-2,16 (м, 1H), 2,03-1,77 (м, 3H), 1,45 (т, J=6,9 Гц, 3H);

20 ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -102,74, -103,37, -115,36, -115,99.

E148: РХМС: 482 [M+H]⁺. t_R=4,067 хв. (РХМС умова 3)

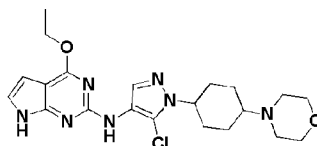
Хіральна ВЕРХ: t_R=7,961 хв. (Умови хіального розділення: ІС колонка: 5 мкм, 4,6×250 мм, Фаза: Нех:EtOH=60:40, швидкість потоку: 1 мл/хв, 230 нм) Абсолютну стереохімію не визначали.

25 ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,39 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 6,83-6,81 (м, 1H), 6,44-6,42 (м, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,57-4,51 (м, 3H), 3,74-3,71 (м, 4H), 2,71-2,64 (м, 6H), 2,38-2,31 (м, 1H), 2,24-2,17 (м, 1H), 2,03-1,74 (м, 3H), 1,45 (т, J=7,2 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -102,74, -103,37, -115,39, -116,02.

Приклад 149

30 N-(5-хлор-1-(4-морфоліноциклогексил)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E149)



35 Розчин D1 (168 мг, 0,852 ммоль), D336 (202,1 мг, 0,710 ммоль), X-phos (67,7 мг, 0,142 ммоль), K₂CO₃ (490 мг, 3,55 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (65,0 мг, 0,071 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) перемішували при 120°C протягом 5 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли водою (20 мл). Потім суміш екстрагували за допомогою ЕА (10 мл×3). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (MeOH/DCM: 0 до 15 %) і потім за допомогою MDAР (основа) з отриманням вказаної в заголовку

40 сполуки E149 (8,6 мг, 0,019 ммоль, 2,72 % вихід).

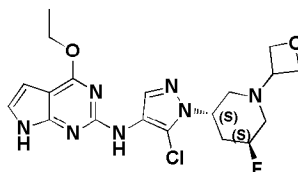
РХМС: 446[M+H]⁺. t_R=2,446 хв. (РХМС умова 1)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,28 (шир.с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 6,90 (шир.с, 1H), 6,24 (шир.с, 1H), 4,44 (кв., J=7,01 Гц, 2H), 4,34 (шир.с, 1H), 3,62 (шир.с, 4H), 2,41 (шир.с, 4H), 1,98-2,21 (м, 5H), 1,46-

45 1,68 (м, 4H), 1,35 (т, J=7,09 Гц, 3H).

Приклад 150

N-(5-хлор-1-((3S, 5S)-5-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E150)



До розчину D349 (60 мг, 0,22 ммоль), D1 (51 мг, 0,263 ммоль), X-phos (15 мг, 0,033 ммоль) і K_2CO_3 (181 мг, 1,30 ммоль) у діоксані (10 мл) додавали $Pd_2(dba)_3$ (20 мг, 0,022 ммоль) в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 115°C. Суміш потім
 5 фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали на колонці C18 ($ACN/H_2O=35-55\%$) з отриманням вказаної в заголовку сполуки D150 (9,5 мг, 11 %) у вигляді білої твердої речовини.

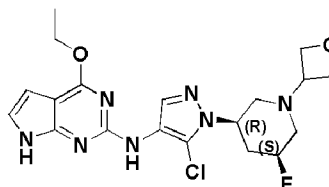
РХМС: 436 $[M+H]^+$. $t_R=4,233$ хв. (РХМС умова 3)

1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,47 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 6,80 (дд, $J=3,2, 2,4$ Гц, 1H),
 10 6,42 (дд, $J=3,2, 2,4$ Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 4,88-4,81 (м, 0,5H), 4,75-4,55 (м, 7,5H), 3,70-3,63 (м, 1H), 3,15-3,12 (м, 1H), 2,88-2,85 (м, 1H), 2,57-2,53 (м, 1H), 2,35 (м, 2H), 2,05 (т, $J=10,8$ Гц, 1H), 2,26-2,20 (м, 1H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,46 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (386 МГц, $CDCl_3$): δ -183,4.

Приклад 151

15 N-(5-хлор-1-((3R, 5S)-5-фтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етоксі-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (E151)



До розчину D363 (230 мг, 0,839 ммоль), D1 (249 мг, 1,26 ммоль), X-phos (120 мг, 0,252 ммоль) і K_2CO_3 (463 мг, 3,36 ммоль) у діоксані (10 мл) додавали $Pd_2(dba)_3$ (155 мг, 0,168 ммоль)
 20 в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при 115°C протягом 4 годин. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали на колонці C18 ($ACN/H_2O=35-50\%$) з отриманням вказаної в заголовку сполуки E151 (94 мг, 26 %) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС: 436 $[M+H]^+$. $t_R=3,937$ хв. (РХМС умова 3)

25 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 11,28 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 6,90 (дд, $J=3,2, 2,0$ Гц, 1H), 6,23 (дд, $J=3,2, 2,0$ Гц, 1H), 5,13-5,01 (м, 1H), 4,67-4,61 (м, 1H), 4,54 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 4,48-4,40 (м, 4H), 3,63-3,57 (м, 1H), 3,01-2,87 (м, 2H), 2,34-2,13 (м, 4H), 1,35 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Е. Біологічні дані

30 Як вказано вище, сполуки за даним винаходом являють собою інгібітори LRRK2 кінази і є корисними в лікуванні захворювань, опосередкованих LRRK2. Біологічні активності сполук за даним винаходом можна визначити з використанням будь-якого придатного аналізу для визначення активності сполуки, що представляє інтерес, як інгібітор LRRK2 кінази, а також модель тканини і *in vivo* модель.

Отримання 6His-Tev-LRRK2 (1326-2527)

35 LRRK2 кДНК, що кодує залишки 1326-2527, отримували від Dundee University (описана в M. Jaleel et al., 2007, Biochem J, 405: 407-417). Цей генний фрагмент субклонували в pFB-HTb (Invitrogen) з використанням сайтів рестрикції BamHI і NotI. LRRK2 плазмиду рекомбінували в бакуловірусний геном відповідно до протоколу BAC-to-BAC, описаним Invitrogen. Трансфекцію в клітини комах *Spodoptera frugiperda* (Sf9) здійснювали з використанням Cellfectin (Invitrogen),
 40 відповідно до протоколу виготовлювача для створення P1 і P2 бакуловірусних штамів.

Клітини Sf9 вирощували у живильному середовищі HyClone SFX (Thermo Scientific) при 27°C, 80 об/хв у струшуваній колбі до об'єму, достатнього для інокуляції біореактора. Клітини вирощували в біореакторі Wave (GE Healthcare), що має робочий об'єм 20 літрів, при 27°C, 50 % розчиненого кисню і швидкості перемішування 22 обертання в хвилину, з кутом обертання 10 градусів, потоком повітря 200 мл/хв, при концентрації клітин приблизно 6хе6 клітин/мл. Клітини інфікували P2 Бакуловірусом при множинності зараження (MOI), що дорівнює 3. Культивування продовжували протягом 48-годинної фази експресії. Інфіковані клітини видаляли з живильного середовища шляхом центрифугування при 2500 г з використанням центрифуги Sorvall RC 3C

Plus при 2500 г протягом 20 хвилин. Клітинну масу негайно заморожували і потім поставляли для очищення.

260 г клітинного осаду після центрифугування залишали відтавати у водяній бані при 27°C з 800 мл лізисного буфера /буфера А (50 мМ Tris-HCl pH 8,5, 300 мМ NaCl, 1 мМ DTT, 10 % гліцерину, 1 мл/л повного коктейля інгібіторів протеаз і бензонази calbiochem (50 мкл/800 мл)), потім гомогенізували на льоду з використанням 20 ударів на 100 мл. Суспензію поміщали в лід та обробляли ультразвуком при 50 % амплітуді протягом 3 хвилин з 10-сек циклами включення/виключення з використанням ¾" датчика. Суспензію потім центрифугували при 100000 г протягом 90 хвилин при 4°C.

Лізат (700 мл) декантували з нерозчинного клітинного осаду та здійснювали контактування протягом 3 годин при 4°C з 10 мл His-зв'язуючою Ni NTA смолою до закінчення змішування. Смола виділяли шляхом центрифугування, 3000г, 5 хвилин при 4°C і вносили до XK16 колонки. Колонку потім промивали 10 колонковими об'ємами буфера А, 10 колонковими об'ємами буфера В (буфер А+1М NaCl) і 10 колонковими об'ємами буфера С (буфер А+20 мМ імідазолу). Колонку потім елюювали 15 колонковими об'ємами буфера D (буфер А+300 мМ імідазолу), збираючи 2 мл фракцій. Всі промивання та елювання здійснювали при 4 мл/хвилину.

Фракції, ідентифіковані за допомогою SDS-PAGE як такі, що містять білок, що представляє інтерес, збирали і завантажували безпосередньо на 320 мл SEC Superdex 200pg колонку, яку врівноважували буфером Е (50 мМ Tris-HCl pH 8,5, 300 мМ NaCl, 10 % гліцерину, 1 мМ DTT). Колонку завантажували та елюювали 1,2 колонковими об'ємами буфера Е при 2 мл/хв, збираючи 2 мл фракцій.

Фракції, ідентифіковані SDS-PAGE, як такі, що містять білок, що представляє інтерес, випробовували на активність.

Отримання біотин-подовженого LRRKтиду

Здійснювали збірку пептиду (біотин-RLGRDKYKTLRQIRQGNTKQR-OH) в 0,2 мМ масштабі з використанням Fmoc твердофазного пептидного синтезу на ACT 357 MPS автоматичному пептидному синтезаторі. Отриманий неочищений пептид відщеплювали від смоли з використанням 95:2,5:2,5 суміші трифтороцтової кислоти:триізопропілсилану:води. Неочищений відщеплений пептид очищали обернено-фазовою ВЕРХ, елюючи з 5-35 % градієнтом 0,1 % трифтороцтової кислоти/ацетонітрил в 0,1 % трифтороцтової кислоти/вода.

Отримання LRRKтиду для інгібування LRRK2, мас-спектрометричний аналіз

"LRRKтид" пептид H-RLGRDKYKTLRQIRQ-OH синтезували таким чином. Збірку захищеного пептиду здійснювали на твердофазному синтезаторі з використанням попередньо навантаженої смоли Ванга і з використанням стандартних протоколів Fmoc синтезу. Неочищений пептид отримували шляхом відщеплення від смоли з використанням суміші трифтороцтової кислоти (TFA), триізопропілсилану і води (95:2,5:2,5) протягом 3 годин при кімнатній температурі і потім очищали на C18 колонці з оберненою фазою з використанням градієнта 0,1 % TFA-забуференої води/ацетонітрилу. Отримані фракції аналізували, і фракції, які мали чистоту >95 % за даними аналітичної ВЕРХ і демонстрували потрібну молекулярну масу (ММ) (за даними MALDI-TOF мас-спектроскопії), збирали і ліофілізували. Кінцеву речовину аналізували за допомогою ВЕРХ і MALDI-TOF мас-спектроскопії.

TR-FRET аналіз з використанням пептидного субстрату рекомбінантного LRRK2 ферменту

Цей аналіз інгібування LRRK2 заснований на детекції фосфорилювання пептиду "подовжений LRRKтид" (біотин-RLGRDKYKTLRQIRQGNTKQR-OH) з використанням аналізу методом резонансного перенесення енергії флуоресценції з роздільною здатністю за часом (TR-FRET). Використовували хелатну сполуку антитіла, міченого європієм, як донор W-1024 (Eu) і Стрептавідин-surelight APC як акцептор (APC). Коли вони знаходяться у безпосередній близькості, збудження Eu при 330 нм приводить до перенесення енергії до APC з емісією світла при 665 нм,

Протокол аналізу

1. 10 мМ випробовуваної сполуки розчиняли в 100 % DMSO і здійснювали серійні розведення 1 в 4. 100 нл потім додавали в 384-лунковий чорний планшет, що має малий об'єм, за винятком колонок 6 і 18. 100 нл DMSO додавали в колонки 6 і 18 як контрольні лунки. Лімітуючі розведення давали найвищу кінцеву концентрацію випробовуваної сполуки 166,67 мкМ

2. 3 мкл "розчину ферменту", що містить 120 нМ очищеного рекомбінантного 6HIS-Tev-LRRK2 (1326-2527) у буфері для аналізу (50 мМ Hepes (pH 7,2), 10 мМ MgCl₂, 150 мМ NaCl, 5 % гліцерину, 0,0025 % triton X-100 і 1 мМ DTT) додавали у всі лунки, за винятком колонки 18, з використанням Multidrop Combi диспенсера, отримуючи кінцеву аналізовану концентрацію 60 нМ LRRK2 ферменту. 3 мкл буфера для аналізу лише додавали в колонку 18 з використанням

Multidrop Combi диспенсера як контроль 100 % інгібування, без ферменту. Колонка 6 (фермент плюс DMSO) давала 0 % інгібування. Випробовувані планшети потім інкубували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі.

3. 3 мкл "розчину субстрату", що містить 2 мкМ Біотин-подовженого LRRKтидного пептидного субстрату і 20 мкМ АТФ додавали у всі лунки планшета з використанням Multidrop Combi диспенсера, отримуючи кінцеву аналізовану концентрацію 1 мкМ Біотин-подовженого LRRKтиду і 10 мкМ АТФ. Випробовувані планшети потім інкубували протягом 2 годин при кімнатній температурі. (Інкубація може варіюватися залежно від швидкості і лінійності реакції з різними партіями ферменту).

4. 6 мкл "розчину для детекції", що містить 200 нМ Стрептавідину SureLight® APC, 2 нМ Eu-W1024 міченого анти-кролячого IgG антитіла і 1:500 розведення Фосфо-Езрин (Thr567)/Радиксин (Thr564)/Моезин (Thr558) Поліклонального Антитіла в "стоп" буфері для аналізу (50 mM Hepes (pH 7,2), 60 mM EDTA, 10 mM MgCl₂, 150 mM NaCl, 5 % гліцерину і 0,0025 % triton X), додавали у всі лунки планшета з використанням Multidrop Combi диспенсера. Випробовувані планшети потім інкубували ще протягом 2 годин при кімнатній температурі і потім зчитували на придатному планшет-ридері (Збудження 330 нм, емісія 620 нм (Eu) і 665 нм (APC)). Дані аналізували з використанням ActivityBase програми (IDBS). Розведення і концентрації реагентів визначали від партії до партії.

Мас-спектрометричний аналіз інгібування LRRK2

Цей аналіз інгібування багатой лейцином повторної кінази 2 (LRRK2) заснований на безпосередньому вимірі пептиду "LRRKтиду" (LRRKтид: RLGRDKYKT(LRQIRQ (H-RLGRDKYKTLRQIRQ-ОН використовували для цього скринінгу)) і фосфорильованого "LRRKтиду" з використанням високопродуктивного RapidFire мас-спектрометричного аналізу. Інгібітори були визначені як сполуки, які знижують конверсію LRRKтиду у Фосфо-LRRKтид.

Протокол аналізу

1. 10 mM випробовуваної сполуки розчиняли в 100 % DMSO і здійснювали серійні розведення 1 в 4. 100 нл цього серійного розведення потім додавали в 384-лунковий поліпропіленовий планшет з v-образним дном, за винятком колонок 6 і 18. 100 нл DMSO додавали в колонки 6 і 18 як контрольні лунки. Лімітуючі розведення давали кінцеву аналізовану концентрацію випробовуваної сполуки 166,67 мкМ

2. 5 мкл "розчину ферменту", що містить 120 нМ очищеного рекомбінантного 6HIS-Tev-LRRK2 (1326-2527) у буфер для аналізу (50 mM Hepes (pH 7,2), 10 mM MgCl₂, 150 mM NaCl, 5 % гліцерину, 0,0025 % triton X-100 і 1 mM DTT) додавали у всі лунки, за винятком колонки 18, з використанням Multidrop Combi диспенсера, отримуючи кінцеву аналізовану концентрацію 60 нМ LRRK2 ферменту. 5 мкл буфера для аналізу додавали з використанням Multidrop Combi диспенсера лише в колонку 18 як контроль 100 % інгібування, колонка 6 (фермент плюс DMSO) давала 0 % інгібування. Випробовувані планшети потім інкубували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі.

3. 5 мкл "розчину субстрату", що містить 50 мкМ LRRKтид пептидного субстрату і 40 мкМ АТФ, додавали у всі лунки планшета з використанням Multidrop Combi диспенсера, отримуючи кінцеву аналізовану концентрацію 25 мкМ LRRKтиду і 20 мкМ АТФ. Випробовувані планшети потім інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі. (Інкубація може варіюватися залежно від швидкості і лінійності реакції з різними партіями ферменту).

4. 50 мкл 1 % мурашиної кислоти в хімічно чистій воді додавали у всі лунки для гасіння реакції і планшети центрифугували при 3000 об/хв протягом 10 хвилин. Випробовувані планшети потім аналізували на високопродуктивній Agilent RapidFire твердофазній екстракційній системі, об'єднаній з AB Sciex API 4000 потрійним квадрупольним мас-спектрометром з наступними контрольними параметрами:

Розведення і концентрації реагентів визначали від партії до партії

RapidFire контрольні параметри:

Величина зрушення=2 мм, Аспірація=500 мсек, Час заправки=3000 мсек, Час елюювання=3000 мсек, Повторне врівноваження=500 мсек,

Швидкості потоків: насос 1=1,5 мл/хв, насос 2 1,25 мл/хв насос 3=0,8 мл/хв

Контрольні параметри мас-спектрометра

Детекція LRRKтиду: Q1 маса 644,8 Да, Q3 маса 638,8, потенціал декластеризації 76 вольт, енергія зіткнень 37 вольт, СХР 34 вольт

детекція Фосфо-LRRKтиду: Q1 маса 671,4 Да, Q3 маса 638,8, потенціал декластеризації 76 вольт, енергія зіткнень 37 вольт, СХР 34 вольт.

Використовували С4 картридж і наступні рухомі буфери: А (водний) 0,1 % розчин мурашиної кислоти у воді, В (органічний) 0,1 % розчин мурашиної кислоти, 80 % ацетонітрилу, 20 % води

5. Дані аналізували з використанням програми ActivityBase (IDBS). Відсоток конверсії з LRRKтиду у Фосфо-LRRKтид розраховували з використанням наступної формули:

$\% \text{конверсії} = (\text{площа піка Фосфо-LRRKтидного продукту} / (\text{площа піка Фосфо-LRRKтидного продукту} + \text{площа піка LRRKтидного субстрату})) \times 100$

5 AlphaScreen аналіз рекомбінантного клітинного LRRK2

Для визначення активності сполук проти кіназної активності LRRK2 в клітинах спостережувану LRRK2 кіназа-залежну модуляцію LRRK2 Ser 935 фосфорилування (Dzamko et al., 2010, Biochem. J. 430: 405-413) використовували для розробки кількісного, з використанням 384-лункових планшетів, імуноаналізу LRRK2 Ser935 фосфорилування в клітинній лінії нейробластоми людини SH-SY5Y, сконструйованої для гіперекспресії рекомбінантного повнорозмірного білка LRRK2.

10 BacMam вірус, експресуючий повнорозмірний рекомбінантний LRRK2, придбали у компанії Invitrogen і ампліфікували шляхом інокуляції SF-9 клітин при MOI 0,3 протягом 4-5 днів у Sf-900 III SFM середовищі, доповненому 3 % фетальною бичачою сироваткою. Інфіковані клітинні культури потім центрифугували при 2000g протягом 20 хвилин, титр вірусу в супернатанті визначали за допомогою аналізу бляшкоутворення з використанням анти-grp64 і зберігали при 4 °C.

20 Афінно-очищене анти-фосфо LRRK2 Ser935 овече поліклональне антитіло (Dzamko et al., 2010, Biochem. J. 430: 405-413) біотинілювали стандартними методами (PerkinElmer). Анти-LRRK2 кроляче поліклональне антитіло придбали в Novus Biologicals. Набір AlphaScreen Protein A IGG Kit (що включає акцепторні і донорні кульки) придбали в Perkin Elmer.

25 SH-SY5Y клітини вирощували у DMEM/F12 середовищі з 10 % діалізованою фетальною бичачою сироваткою і збирали шляхом обробки 0,5 % трипсин-EDTA протягом 5 хвилин при 37°C, з подальшим центрифугуванням при 1000 об/хв протягом 4 хвилин. Отриманий у результаті центрифугування клітинний осад ресуспендували в Opti-MEM середовищі з низьким вмістом сироватки (Invitrogen) при 200000 клітин/мл і змішували з BacMam LRRK2 вірусом при MOI=50. 50 мкл розчинів клітин потім додавали в кожну лунку 384-лункового планшета та інкубували при 37°C 5 % CO₂ протягом 24 годин.

30 Серійні розведення випробовуваних сполук отримували в Opti-MEM середовищі з низьким вмістом сироватки (Invitrogen) і 5,6 мкл переносили з планшета, що містить сполуки, у планшет для клітинного аналізу для досягнення найвищої кінцевої аналізованої концентрації 10 мкМ. DMSO використовували в деяких лунках як контроль. Клітини інкубували при 37°C 5 % CO₂ протягом 60 хвилин. Середовище потім видаляли і клітини лізували шляхом додавання 20 мкл буфера для лізису клітин (Cell Signaling Technology) і інкубували при 4°C протягом 20 хвилин. 10 мкл суміші антитіло/акцепторні кульки [(1/1000 біотинільоване-pS935 LRRK2 антитіло, 1/1000 total-LRRK2 антитіло, 1/100 Акцепторних кульок в AlphaScreen буфері для детекції (25 mM Hepes (pH 7,4), 0,5 % Triton X-100, 1 мг/мл декстрану 500 і 0,1 % BSA)] потім додавали в кожну лунку і планшети інкубували протягом 2 годин при температурі доквілля в темноті. 10 мкл розчину донорних кульок (1/33,3 донорних кульок в AlphaScreen буфері для детекції) потім додавали в кожну лунку. Після інкубації ще протягом 2 годин при температурі доквілля в темноті планшети зчитували на EnVision™ планшет-ридері при емісії 520-620 нм зі збудженням при 680 нм. Криву доза-відповідь отримували на підставі сигмоїдальної моделі доза-відповідь.

Фармакологічні дані

45 Сполуки Прикладів E1-E151 були випробувані в TR-FRET аналізі пептидного субстрату рекомбінантного LRRK2 ферменту, alphaScreen аналізі рекомбінантного клітинного LRRK2 та/або мас-спектрометричному аналізі інгібування LRRK2. Було виявлено, що сполуки Прикладів E1-E151 інгібують активність LRRK2 кінази в щонайменше одному аналізі.

50 pIC₅₀ значення для кожної сполуки або було вказано в щонайменше одному експерименті, або як середнє значення декількох експериментів. Повинно бути зрозуміло, що дані, описані в даній заявці, можуть відхилятися в розумних межах залежно від конкретних умов і процедур, використовуваних фахівцем, що здійснює експерименти.

55 Сполуки Прикладів E1-E151 були випробувані в alphaScreen аналізі рекомбінантного клітинного LRRK2 і показали pIC₅₀ ≥ 5,0. Сполуки Прикладів E1, E3, E4, E8-E11, E14-E18, E21, E22, E26-E31, E34-E59, E62-E68, E70, E73-E78, E81-88, E92-111, E113-117, E119-125, E128, E130-E143, E145-E146 і E148-E151 показали pIC₅₀ ≥ 7,0.

60 Сполуки Прикладів E1-E6, E9-E17, E19, E21, E23-E38, E40-E52, E56, E62-E65, E67, E68, E70, E74, E78, E83-E88 і E90-97 були випробувані в TR-FRET аналізі пептидного субстрату рекомбінантного LRRK2 ферменту і показали pIC₅₀ ≥ 5,0. Сполуки Прикладів E1-E4, E9-E17, E19, E21, E24, E28-E38, E40-E52, E56, E62-E65, E67, E68, E70, E74, E78, E83-E88 і E90-E97 показали ≥ 7,0.

Сполуки Прикладів E11, E31, E53, E54, E58-E60, E65, E74, E86, E98, E100, E102-109, E113-121, E123-E124, E127-E128, E131, E134-E137, E139 і E150 були випробувані в мас-спектрометричному аналізі інгібування LRRK2 і показали $pIC_{50} \geq 7,0$.

- Наприклад, pIC_{50} значення alphaScreen аналізу рекомбінантного клітинного LRRK2 і TR-FRET аналізу пептидного субстрату рекомбінантного ферменту LRRK2 для вказаних нижче прикладів є наступними:

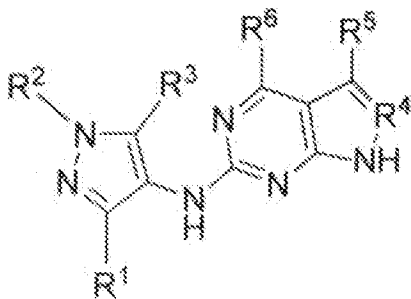
Приклад №	alphaScreen аналіз рекомбінантного клітинного LRRK2 (pIC_{50})	TR-FRET аналіз пептидного субстрату рекомбінантного LRRK2 ферменту (pIC_{50})
E3	7,1	7,9
E14	7,2	7,9
E37	7,6	9
E38	7,6	9,1
E40	7,8	8,3
E41	7,8	8
E44	7,2	8,1
E45	7,7	8
E52	7,9	8,1
E56	7,8	8,1

- Наприклад, pIC_{50} значення alphaScreen аналізу рекомбінантного клітинного LRRK2 і мас-спектрометричного аналізу інгібування LRRK2 для вказаних нижче прикладів є наступними:

Приклад №	alphaScreen аналіз рекомбінантного клітинного LRRK2 (pIC_{50})	Мас-спектрометричний аналіз інгібування LRRK2 (pIC_{50})
E86	7,4	8
E100	7,5	8,1
E104	7,5	8,1
E105	7,6	8,1
E113	7,6	8
E117	8,6	7,9
E 121	9,2	8
E123	7	7,9
E124	9,1	8
E 134	8,3	8,1
E141	7,8	8,1
E150	7,5	7,9

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль



, (I)

де

R¹ вибраний з групи, що складається з H, C₁-залкосилу, C₁-залкілу і галогену;

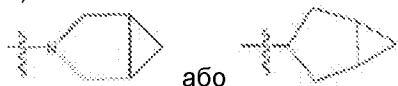
- R² являє собою C₁-залкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з OH, C₁-залкосилу, галогену і CN, або R² являє собою -(C_RA_RB)_n-Y, де n має значення 0, 1 або 2,

у кожному випадку R_a і R_b незалежно являють собою Н або метил,
 Y являє собою

1) чотири-шестичленний гетероциклі, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-3} залкілу, галогену, ОН, оксетанілу, C_{1-3} галогеналкілу і морфолінілу;

2) C_{3-6} циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-3} залкілу, галогену, ОН або оксетанілу, C_{1-3} галогеналкілу і морфолінілу, або

3)



або , будь-який з яких необов'язково може бути заміщений однією ОН-групою;

R^3 вибраний з групи, що складається з Н, C_{1-3} залкокси, C_{1-3} залкілу, C_{3-6} циклоалкілу і галогену;

R^4 являє собою СН;

R^5 являє собою Н, CN або метил; і

15 R^6 вибраний з групи, що складається з C_{1-3} залкокси й $-O-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкілу.

2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де R^1 являє собою Н або метил.

3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де R^2 являє собою $-(CH_2)_n-Y$, n має значення 0, 1 або 2, і Y являє собою C_{3-6} циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-3} залкілу, галогену і ОН.

20 4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де R^2 являє собою $-(CR_aR_b)_n-Y$, де n має значення 0, 1 або 2, в кожному випадку R_a і R_b незалежно являють собою Н або метил, і Y являє собою чотири-шестичленний гетероциклі, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-3} залкілу, галогену, ОН, оксетанілу, C_{1-3} галогеналкілу й морфолінілу.

25 5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де R^2 являє собою $-(CH_2)_n-Y$, n має значення 0, 1 або 2, і Y являє собою чотири-шестичленний гетероциклі, вибраний з групи, що складається з азетидинілу, тетрагідро-2Н-піранілу, тетрагідрофуранілу, піролідинілу, піперидинілу, оксетанілу й морфолінілу, де гетероциклі необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-3} залкілу, галогену, ОН і оксетанілу.

30 6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де R^2 являє собою $-(CH_2)_n-Y$, n має значення 0, і Y являє собою чотири-шестичленний гетероциклі, вибраний з групи, що складається з тетрагідро-2Н-піран-4-ілу, тетрагідро-2Н-піран-3-ілу, тетрагідрофуран-3-ілу, піперидин-3-ілу, піперидин-4-ілу, морфолін-2-ілу і морфолін-4-ілу, де гетероциклі необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену й оксетанілу.

7. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де R^3 являє собою Cl або метил.

8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де R^4 являє собою СН.

9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де R^5 являє собою Н або метил.

40 10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де R^6 являє собою етокси.

11. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де

R^1 являє собою Н,

R^2 являє собою $-(CH_2)_n-Y$, де n має значення 0, і Y являє собою чотири-шестичленний гетероциклі, вибраний з групи, що складається з піперидин-4-ілу, піперидин-3-ілу і морфолін-2-ілу, де гетероциклі необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з метилу, ОН, галогену й оксетанілу,

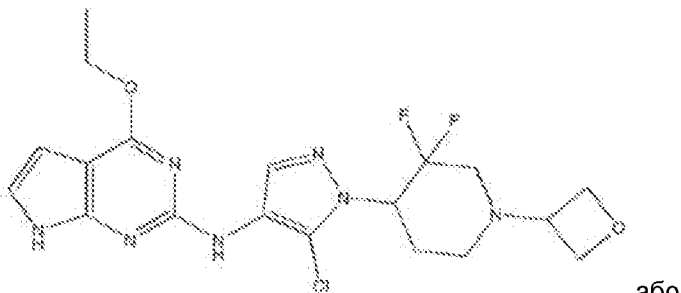
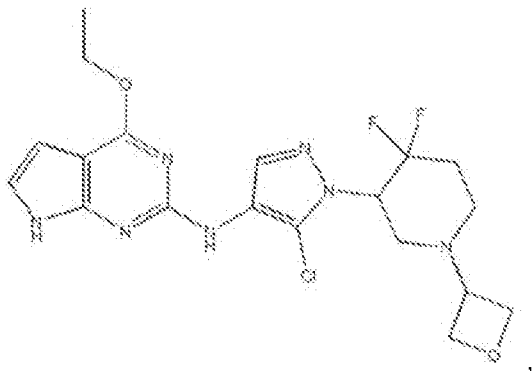
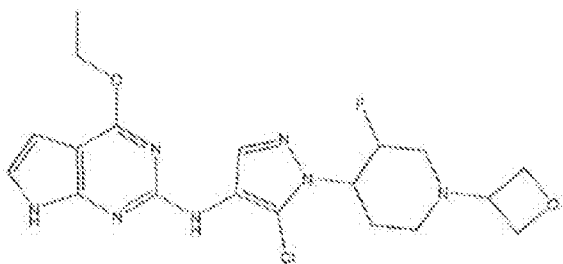
R^3 являє собою галоген,

R^4 являє собою СН,

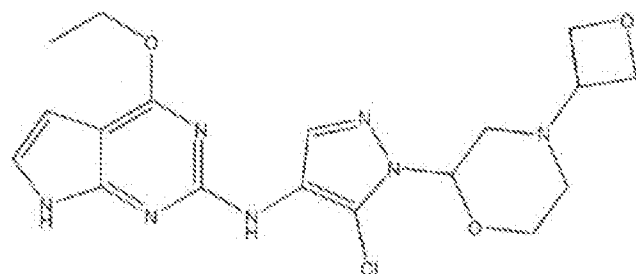
R^5 являє собою Н, і

50 R^6 являє собою C_{1-3} залкоксил.

12. Сполука за п. 1, що являє собою

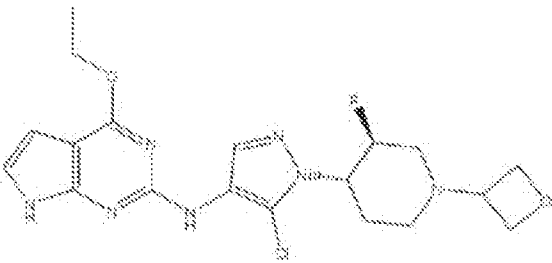


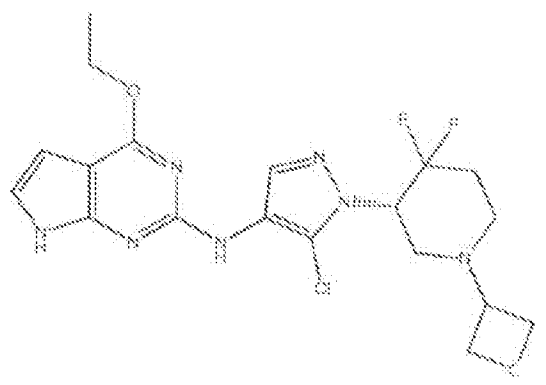
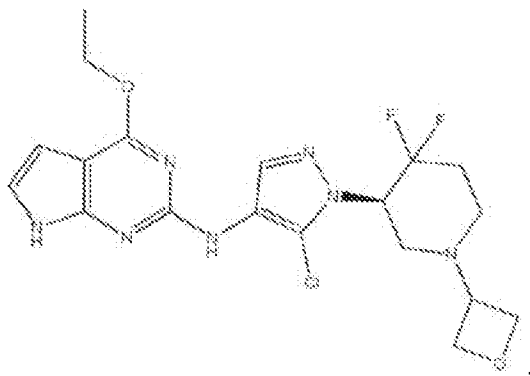
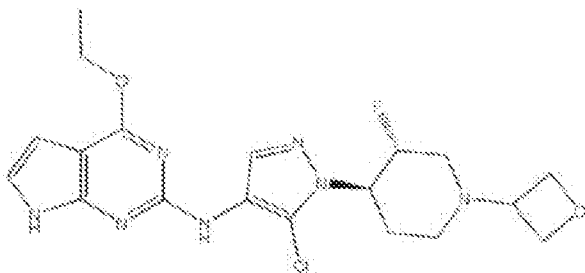
або



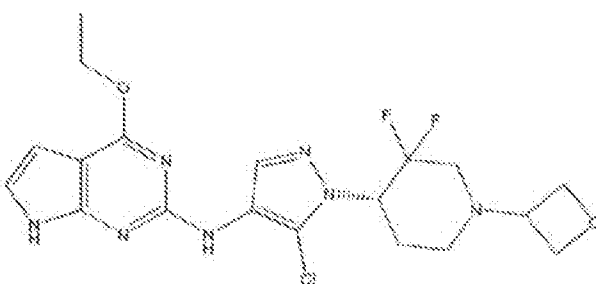
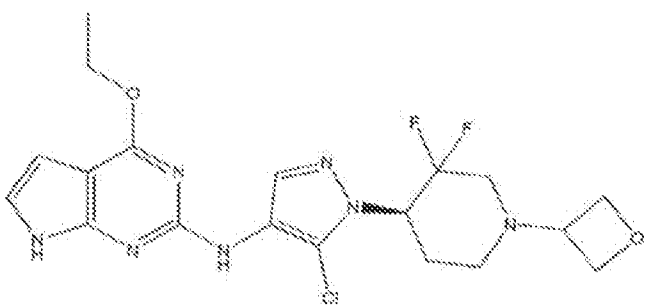
5

або її фармацевтично прийнятна сіль.
13. Сполука за п. 1, що являє собою

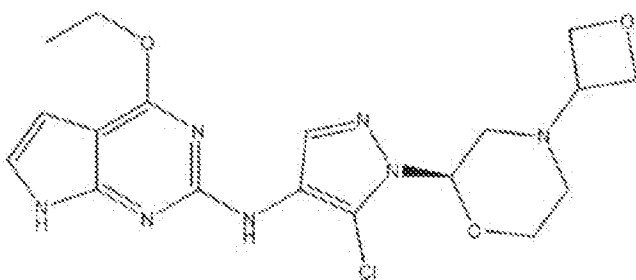




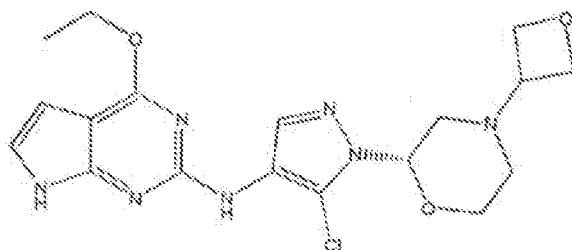
5



10



або



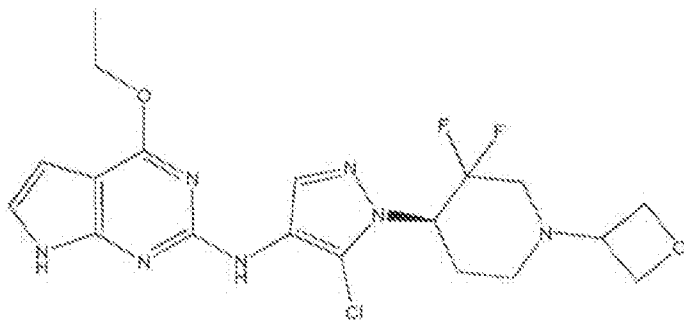
або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Фармацевтична композиція, що включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль за п. 1 і один або декілька фармацевтично прийнятих ексципієнтів.

15. Спосіб лікування хвороби Паркінсона, який включає введення суб'єктові, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі за п. 1.

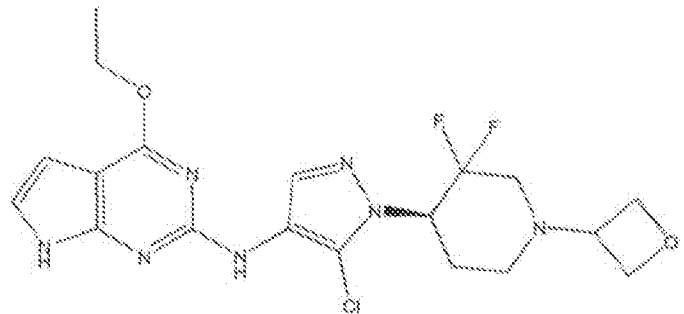
16. Спосіб за п. 15, де суб'єктом є людина.

17. Сполука за п. 1, яка являє собою (R)-N-(5-хлор-1-(3,3-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-4-етокси-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-2-амін



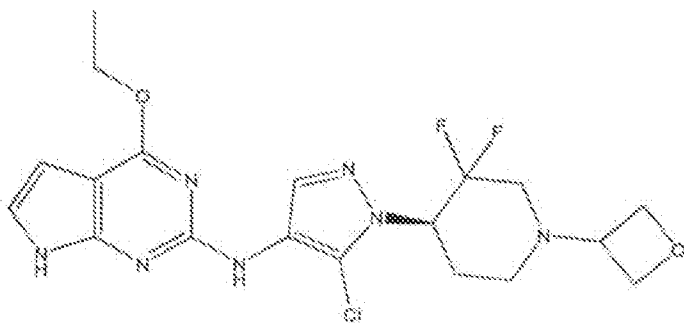
або її фармацевтично прийнятна сіль.

18. Сполука, яка являє собою (R)-N-(5-хлор-1-(3,3-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-4-етокси-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-2-амін

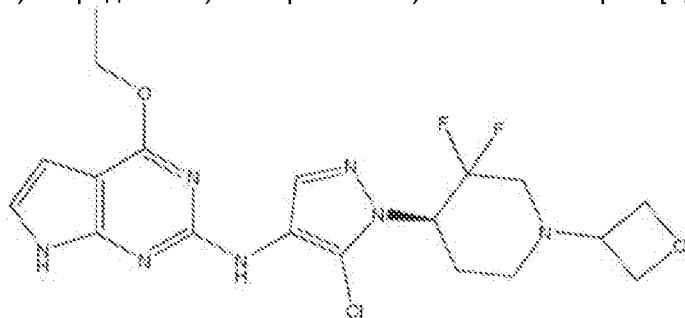


або її фармацевтично прийнятна сіль.

19. Сполука, яка являє собою фармацевтично прийнятну сіль (R)-N-(5-хлор-1-(3,3-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-4-етокси-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-2-аміну



20. Спосіб за п. 15, де сполука являє собою (R)-N-(5-хлор-1-(3,3-дифтор-1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-етокси-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін



5

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601